



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0055638
 (43) 공개일자 2009년06월02일

(51) Int. Cl.

C07D 211/26 (2006.01)

- (21) 출원번호 10-2009-7007909
- (22) 출원일자 2009년04월17일
 심사청구일자 2009년04월17일
 번역문제출일자 2009년04월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2007/061820
 국제출원일자 2007년11월02일
- (87) 국제공개번호 WO 2008/055851
 국제공개일자 2008년05월15일
- (30) 우선권주장
 06123547.9 2006년11월06일
 유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

조인트 스타크 컴퍼니 그린텍스

라트비아 리가 엘브이-1057 크루스트필스 스트리트 53

(72) 발명자

지카네 다이나

라트비아 리가 엘브이-1058 바이데쿠 스트리트 60/3-130

자운베르크스 제니스

라트비아 리가 엘브이-1013 발데마라 스트리트 70-18

(74) 대리인

박용민

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 2, 5-비스- (2, 2, 2-트리플루오로에톡시) -N- (2-피페리딜메틸) 벤즈아미드 및 그 염들의 제조방법

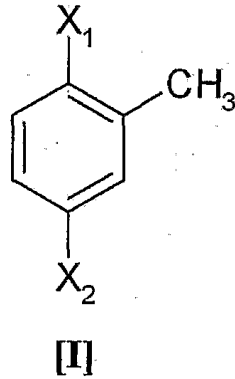
(57) 요약

본 발명은 1,4-디할로톨루엔을 출발물질로 하는 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)-N-(2-피페리딜메틸)벤즈아미드. 그것의 약학적으로 수용가능한 염들, 및 그것의 중요한 중간체의 제조방법에 관한 것이다. 이 방법은 1,4-디브로모톨루엔을 염기와 구리함유 촉매의 존재하에서 2,2,2-트리플루오로에탄올과 반응시킴으로써 고수율로 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)톨루엔을 제조하는 기술을 포함한다.

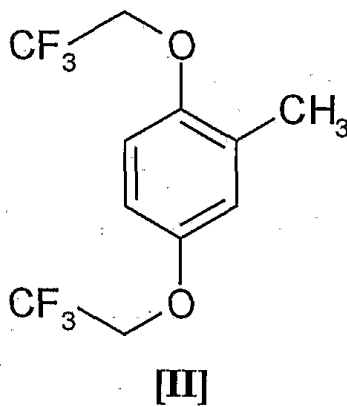
특허청구의 범위

청구항 1

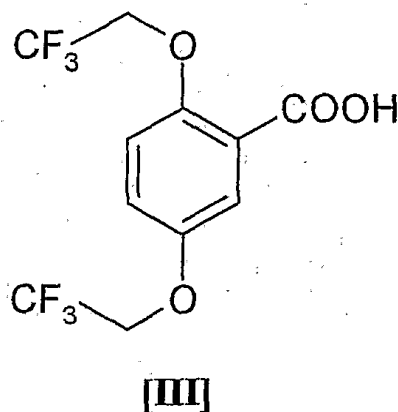
a) 일반식(I)의 2,5-디할로톨루엔화합물을 비프로톤성 용매 내의 촉매의 존재하에서 알칼리 금속과 2,2,2-트리플루오로에탄올과 반응시켜 일반식(II)의 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)톨루엔을 형성하는 단계;



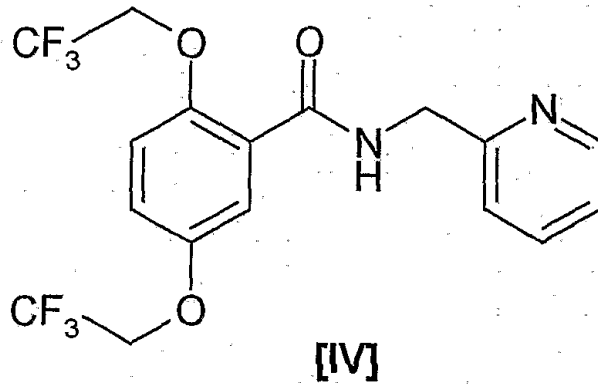
(여기서 X₁과 X₂는 할로겐 임)



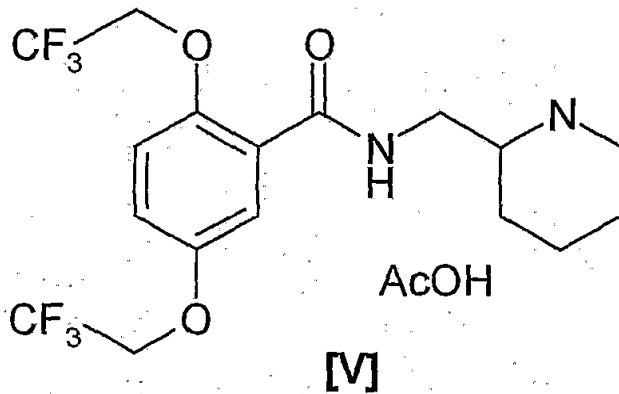
b) 화합물(II)의 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)톨루엔을 산화하여 일반식(III)의 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산을 제조하는 단계;



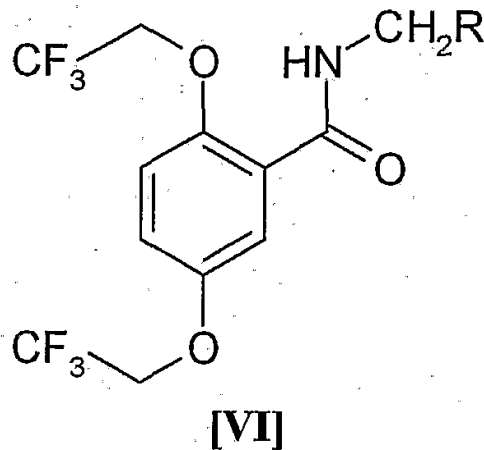
c) 일반식(III)의 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산을 카본산 에스테르로 활성화하고, 그 벤조산의 혼합 무수물을 일반식 RCH₂NH₂(여기서, R은 2-피리딜 임)의 아민과 반응시켜 일반식(IV)의 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)-N-(피리드-2-일-메틸)벤즈아미드의 화합물을 얻는 단계;



d) 일반식(IV)의 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)-N-(피리드-2-일-메틸)벤즈아미드화합물을 그것의 약학적으로 수용가능한 염으로 전환하여 일반식(V)의 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)-N-(2-피페리딜메틸)벤즈아미드 아세테이트를 얻는 단계;



를 포함하는 일반식(VI)의 화합물과 그것의 약학적으로 수용가능한 염의 제조 방법:



(여기서 R은 2-피레리딜 라디칼 임)

청구항 2

제1항에 있어서,

단계 a)에서의 알칼리 금속은 금속 나트륨이고, 구리계통의 촉매는 황산구리이며, 반응은 적당한 비프로톤성 용매내에서 행하는 것을 특징으로 하는 일반식(VI)의 화합물과 그것의 약학적으로 수용가능한 염의 제조 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

단계 a)에서 적당한 비프로톤성 용매는 N,N-디메틸포름아미드인 것을 특징으로 하는 일반식(VI)의 화합물과 그것의 약학적으로 수용가능한 염의 제조 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

단계 b)에서 산화제는 과망간산 나트륨과 과망간산 칼륨인 것을 특징으로 하는 일반식(VI)의 화합물과 그것의 약학적으로 수용가능한 염의 제조 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

단계 c)에서 카본산 에스테르는 에틸클로로포메이트인 것을 특징으로 하는 일반식(VI)의 화합물과 그것의 약학적으로 수용가능한 염의 제조 방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

카본산 에스테르 내에서 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)-N-(피리드-2-일-메틸)벤즈아미드를 얻기 위하여, 단계 c)에서 아민이 2-(아미노메틸)피리딘인 것을 특징으로 하는 일반식(VI)의 화합물과 그것의 약학적으로 수용가능한 염의 제조 방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

단계 d)에서 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)-N-(2-피페리딜메틸)벤즈아미드 아세테이트를 얻기 위하여, R 이 2-피페리딜인 것을 특징으로 하는 일반식(VI)의 화합물과 그것의 약학적으로 수용가능한 염의 제조 방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

일반식(I)의 X₁ 및 X₂가 각각 F, Cl, Br 또는 I 인 것을 특징으로 하는 일반식(VI)의 화합물과 그것의 약학적으로 수용가능한 염의 제조 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

일반식(I)의 X₁ 및 X₂가 각각 Br 인 것을 특징으로 하는 일반식(VI)의 화합물과 그것의 약학적으로 수용가능한 염의 제조 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 2,5-비스-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-N-(2-피페리딜메틸)벤즈아미드(국제적 일반명: "플레카이니드(Flecainide)")와 그 염들의 개선된 제조방법, 특히 약학적으로 수용가능한 그 염들의 개선된 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

<2> US-A-3900481에는 플레카이니드계, 그것의 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 그것의 염화수소 형태가 일반적인

로 기재되어 있다.

- <3> **US-A-4005209**에 기재되어 있는 바와 같이, 플레카이니드는 항부정맥제로써 인간 치료에 사용되는 활성 성분이다.
- <4> 상기 화합물의 합성을 위해, 종래 여러 방법이 개시되어 있다. 예를 들어,
- <5> **US-B-4024175**에는, 트리플루오로에톡시 화합물과 아세틸화제와 반응시킴으로써 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)아세트페논(이 화합물은 이어서 플레카이니드로 됨)으로 변환되는 1,4-디브로모벤젠으로부터 출발하는 플레카이니드 제조 방법이 기재되어 있다.
- <6> **GB-A-2045760**에 기재되어 있는 플레카이니드의 하나의 제조 방법은 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산으로부터 출발한다. 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산은, 디브로모벤젠 1몰당 2,2,2-트리플루오로에탄올 8당량 반응시킴으로써 1,4-디브로모벤젠을 1,4-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤젠으로 변환시키고, 이어서 이 1,4-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤젠을 아세틸화하여 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)아세트페논을 형성하는 공정을 포함하는 다단계 공정에 의해 제조된다. 그 후 이 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)아세트페논은 대응하는 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산으로 산화된다.
- <7> 이 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산은 그 후 그것의 산염화물로 변환되고, 2-(아미노메틸)피페리딘과 반응시켜 플레카이니드를 일단계(one step)로 형성한다. 다른 방법으로는, 상기 산염화물을 2-(아미노메틸)피리딘과 반응시킨 다음, 이어서 피리딘환의 접촉 수소화에 의해 플레카이니드를 형성할 수 있다.
- <8> 1,4-디브로벤젠을 사용하여 1,4-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤젠을 형성하는 방법의 단점은 2,2,2-트리플루오로에탄올이 이론적으로는 단지 2당량이 필요함에도 불구하고 8당량의 반응을 요구한다는 것이다. 2,2,2-트리플루오로에탄올을 8당량 미만으로 사용하면, 주요 불순물로서 출발물질과 1-브로모-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤젠과 함께 1,4-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤젠으로 불완전하게 변환된다.
- <9> 상기 일단계(one step) 공정은 상기 산염화물이 상기 2-(아미노메틸)피페리딘의 양쪽 질소 원자와 비선택적으로 반응하여 두개의 아실화된 이성질체의 혼합물을 생성하는 또하나의 단점을 갖는다. 이 때문에 피리딘 중간체를 경유하는 이단계(two step) 공정이 현재 상업적으로 바람직하다. 또하나의 단점은 상기 산염화물 중간체는 장시간 저장할 수 없는 액체라는 사실 때문에 제조 후에 바로 사용하여야 한다는 것이다.
- <10> 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산을 얻기 위한 다단계 공정은 또하나의 단점으로써 언급할 수 있다.
- <11> 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산은 1-브로모-4-플루오로벤젠으로부터 제조할 수도 있고(**WO-A-02066413** 참조), 또는 2-브로모-5-클로로벤조산으로부터도 제조할 수도 있다(**WO-A-9902498** 참조).
- <12> 2-브로모-5-클로로벤조산으로부터 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산을 제조하기 위해서는 N,N-디메틸포름아미드와 조합한 수소화나트륨(sodium hydride)이 사용된다. 그러나, N,N-디메틸포름아미드와 조합한 수소화나트륨을 사용하면 폭발할 수 있음은 잘 알려져 있다(BUCKLY, J.. "Report on thermal reaction", published in "Chem. Eng. News". 1982, vol.60, no.28, p.5., POND, DAVID, "Sodium hydride and DMF", published in "Chem. Eng. News". 1982, vol.60, no.37, p.5,43. 참조). 이것이 **WO-A-9902498**에 기재된 방법의 주요 단점이다. 또한, 출발물질로서 1-브로모-4-플루오로벤젠을 사용하면 상대적으로 고가이다.
- <13> **WO-A-02066413**에 기재된 방법은 중간 생성물로서 알킬 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐글리옥살레이트를 얻고, 이를 산화하여 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산을 형성하는 것을 포함하는 다단계 공정이다. 그러나, 이 접근 방법은 고가이기 때문에 단지 한정된 상업적 유용성을 갖는다.
- <14> **WO-A-9902498**에 기재되어 있는 방법은 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산의 시아노메틸 에스테르로부터 시작하여 2-(아미노메틸)피페리딘과 선택적으로 반응시켜 플레카이니드를 제공하는 것이다.
- <15> **WO-A-02066413**에 기재되어 있는 방법은 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤젠으로부터 시작하여 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조일 클로라이드로 변환시키고, 그 후 적당한 염기의 존재하에서 2,2,2-트리플루오로에탄올과 반응시켜 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조에이트를 제조하는 것이다. 마지막으로, 이 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조에이트를 2-(아미노메틸)피리딘과 반응시켜 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘벤즈아미드를 형성하고, 그 후 환원하여 플레카이니드를 형성한다.
- <16> 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)-N-(피리드-2-일-메틸)벤즈아미드의 종래 제조 방법은 본 발명에 의하여 극복하였던 여러 단점을 지니고 있다. 즉,

- <17> 1. 방향족환에 트리플루오로에톡시기 치환기의 도입은 그 이전에,
- <18> · 트리플루오로메탄 설펜네이트 또는 퍼플루오로부탄 설펜네이트 등과 같은 값비싼 설펜네이트 이탈기를 사용함으로써, 또는
- <19> · 1,4-디브로모벤젠 또는 5-브로모-2-클로로벤조산을 NaH 존재하에서 디메틸포름아미드 내의 2,2,2-트리플루오로에탄올로 처리함으로써
- <20> 달성하였고;
- <21> 2. 2,5-비스(트리플루오로에톡시)벤조산과 그것의 유도체를 제조하기 위한 상기 트리플루오로에톡시 치환 방향족 시스템의 개질은 프리델 크래프트 아실레이션과 그 다음의 염소화에 의하여 행하여졌고;
- <22> 3. 상기 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산의 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)-N-(피리드-2-일-메틸)벤즈아미드로의 전환은 그 이전에 아실클로라이드 또는 트리클로로아세트페논의 제조를 요구하는데, 이들 중간체의 취급은 불필요한 과제를 의미한다.

발명의 상세한 설명

<23> **기술적 문제점**

<24> 본 발명의 근본 목적은 상기 종래 기술의 단점을 극복하는 것이다. 특히 본 발명의 목적은 상업적으로 구입가능한 일반식 I의 디할로톨루엔(여기서, X₁과 X₂는 각각 F, Cl, Br 또는 I 임)으로부터 시작하여, 플레카이니드 아세테이트염 또는 그들의 염들, 특히 그들의 약학적으로 수용가능한 염들의 신규한 상업적 제조방법을 제공하는 것이다.

<25>

<26> **기술적 해결**

<27> 상기 목적은 2,5-디브로모톨루엔으로부터 시작하여, 본 발명의 4개의 공정 단계의 연속적 조합에 의하여 달성된다:

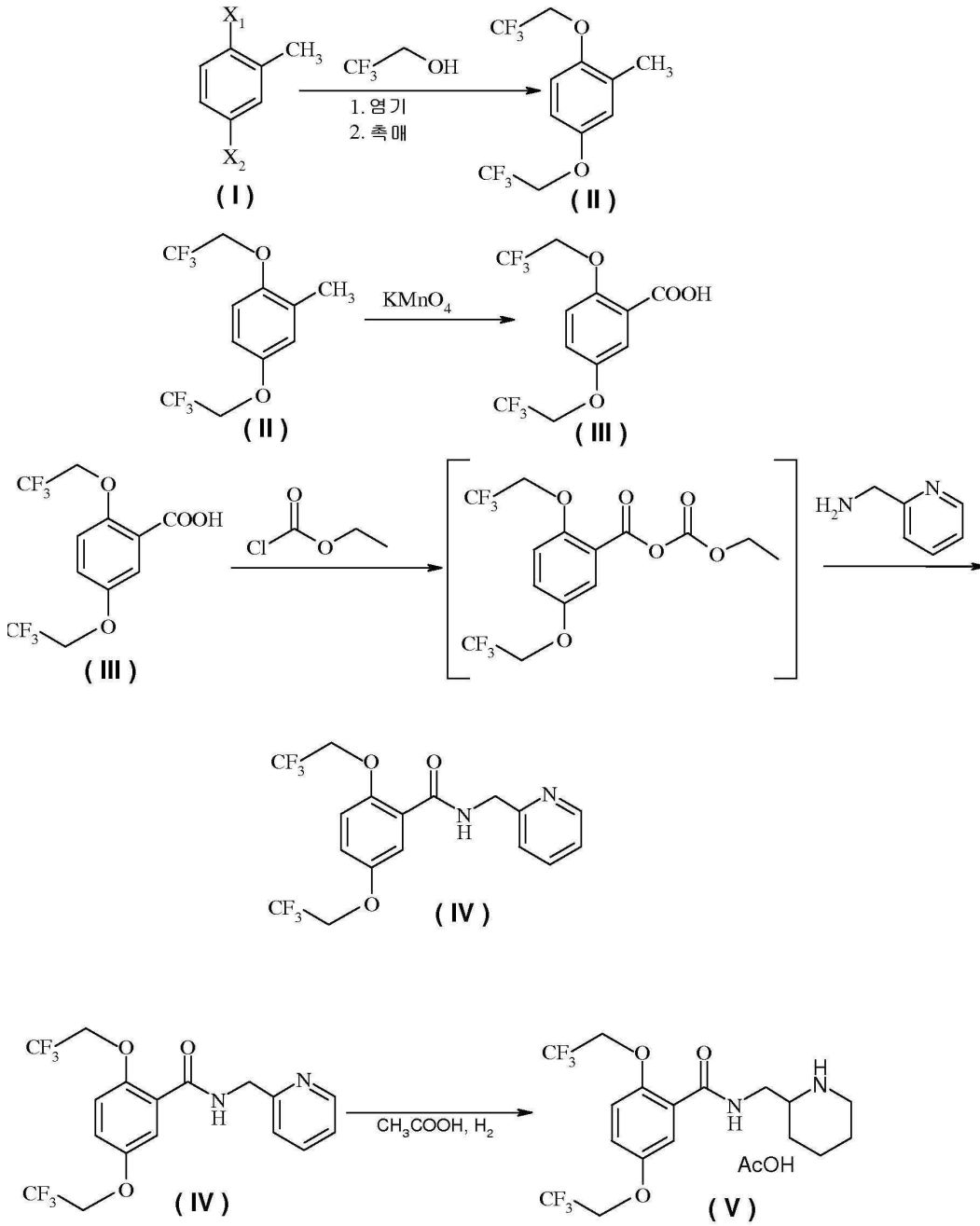
- <28> 1. 2,5-디브로모톨루엔의 방향족 브롬 치환기를 트리플루오로에톡시기로 치환하여, 2,5-비스(트리플루오로에톡시)톨루엔 또는 중간 치환물인 2-브로모-5-트리플루오로에톡시톨루엔 및 5-브로모-2-트리플루오로에톡시톨루엔의 어느 하나를 제조하는 단계;
- <29> 2. 2,5-비스(트리플루오로에톡시)톨루엔을 산화하여 2,5-비스(트리플루오로에톡시)벤조산을 제조하는 단계;
- <30> 3. 2,5-비스(트리플루오로에톡시)벤조산을 클로로포메이트로 인시투(in-situ) 활성화하고, 카보네이트 이탈기를 2-(아미노메틸)피리딘으로 치환하는 단계; 및
- <31> 4. 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)-N-(피리드-2-일-메틸)벤즈아미드를 수소화하여 플레카이니드 아세테이트를 얻는 단계;

<32> **유용한 효과**

<33> 다음의 반응 스킴 1은 현재의 플레카이니드 아세테이트의 제조 방법의 윤곽이다. 이 방법은 다음의 장점을 포함한다.

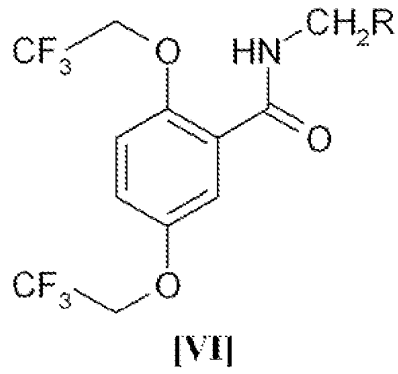
- <34> 1. 더욱 친환경적이고 독성이 낮은 재료 및 용매를 각각 사용하는 점.
- <35> 2. 양산시에 안정한 방법으로써 수소화나트륨 대신에 금속 나트륨을 N,N-디메틸포름아미드와 조합하여 사용하는 점.
- <36> 3. 소망하는 최종 제품을 고수율로 제조할 수 있는 점.
- <37> 4. 특별한 장치를 요구하지 않고 대량 제조가 용이한 점.

<38> 반응 스킴 1



<39>

<40> 그러므로, 본 발명의 요지는 일반식 VI 화합물과 그것의 염들, 특히 약학적으로 수용가능한 염들을 제조하는 방법으로,

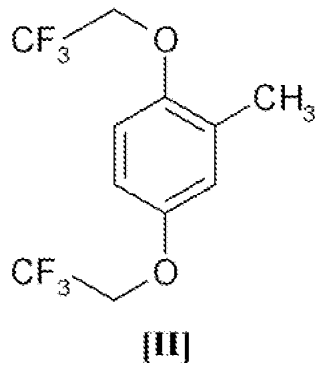


<41>

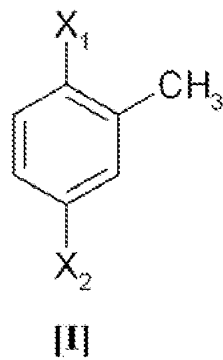
<42> (여기서, R은 2-피페리딜 또는 2-피리딜 라디칼임)

<43> 이 방법은 다음의 단계를 포함한다:

<44> a) 일반식 I의 2,5-디할로톨루엔화합물을 비프로톤성 용매(aprotic solvent)내의 촉매의 존재하에서 강염기와 2,2,2-트리플루오로에탄올과 반응시켜 일반식 II의 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)톨루엔을 형성하는 단계;



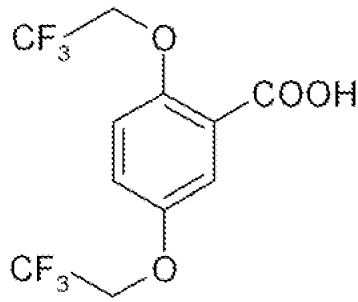
<45>



<46>

<47> (여기서 X₁, X₂는 각각 F, Cl, Br 및 I 임)

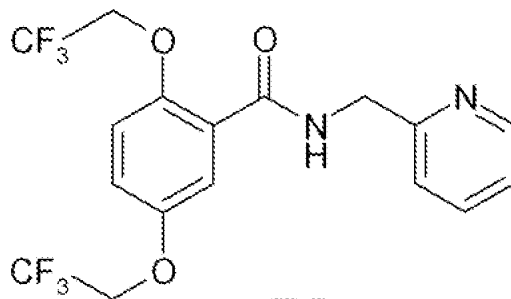
<48> b) 화합물 II를 산화하여 일반식 III의 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산을 제조하는 단계;



[III]

<49>

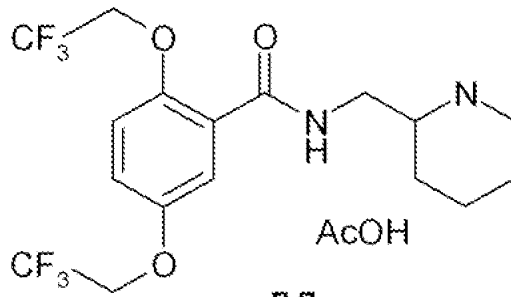
<50> c) 일반식 III의 벤조산을 카복실산 에스테르로 활성화한 후, 일반식 III의 벤조산의 혼합 무수물을 일반식 RCH₂NH₂(여기서, R은 2-피리딜 임)의 아민과 반응시켜 일반식 IV의 화합물을 얻는 단계;



[IV]

<51>

<52> d) 일반식 IV의 화합물을 염으로 전화하여 일반식 V의 화합물, 특히 약학적으로 수용가능한 염을 얻는 단계;

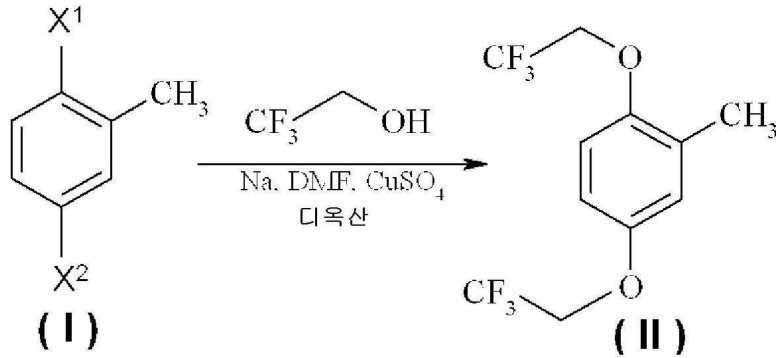


[V]

<53>

<54> 또한 본 발명의 요지는 일반식 I(여기서, X₁, X₂는 각각 F, Cl, Br 및 I 임)을 출발물질로 하여 핵심 중간체 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산을 제조하는 방법이다.

<55> 일반식 I의 출발물질을 염기와 구리촉매와 같은 적당한 촉매의 존재하에서 2,2,2-트리플루오로에탄올과 반응시켜 고수율(예를 들어 92%)로 일반식 II의 화합물을 제공한다.



- <56>
- <57> 일반식 II의 화합물을 과망간산나트륨 또는 과망간산칼륨과 같은 과망간산 화합물로 산화하여 일반식 III의 화합물을 생성하는 데, 이 화합물은 플레카이디드 즉 일반식 V의 화합물을 제조하는데 주요 중간체이다.
- <58> 일반식 III의 화합물을 카복실산 에스테르로 활성화하고, 2-(아미노메틸)피리딘의 1차 아미노기와 반응시켜 일반식 IV의 화합물을 제조한다.
- <59> 본 발명의 또하나의 요지는 플레카이디드 즉 일반식 V의 화합물을 제조하기 위하여, 중간체 2,5-디브로모톨루엔을 사용하는 것이다.
- <60> 플레카이디드 아세테이트 즉 일반식 V의 화합물을 얻기 위하여, 물과 같은 적당한 용매 내에 탄소 상의 팔라듐 및 백금의 존재하에서, 화합물 IV의 불균질 접촉 수소화(heterogeneous catalytic hydrogenation)를 지방족 카복실산(예: 빙초산)의 용액 내에서 행한다.
- <61> **본 발명을 행하는 최량의 형태**
- <62>
- <63> 상기한 바와 같이, 본 발명의 방법은 초기에 2,5-디할로톨루엔(I)을 강염기와 구리 함유 촉매의 존재하에서 2,2,2-트리플루오로에탄올과 반응시켜 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)톨루엔을 제조한다. 이 2,2,2-트리플루오로에탄올은 2,5-디할로톨루엔의 약 2~10배물 과량으로 반응하여 디할로톨루엔의 방향족 할로젠 치환기를 트리플루오로에톡시기로 치환한다.
- <64> 상기 반응을 가능하게 하는 염기는 알칼리 금속 즉 금속 나트륨을 포함한다. 상기 반응에서의 촉매로는 구리 함유 물질, 예를 들어 황산구리(II)를 사용한다. 반응을 수행하기 위하여, N,N-디메틸포름아미드를 비프로톤성 용매로써 사용할 수 있다. 상기 반응을 행하는 최량의 온도는 약 85~105℃이다.
- <65> 특히 바람직한 실시예로는, 2,5-디브로모톨루엔(I) (여기서, X₁ 및 X₂는 Br임)을 CuSO₄의 존재하 N,N-디메틸포름아미드 내에서 소듐 2,2,2-트리플루오로에톡사이드(2,2,2-트리플루오로에탄올을 Na와 반응시켜 제조함)와 약 85~108℃에서 반응시킨다.
- <66> 상기 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)톨루엔(II)은 그 후 적당한 산화제의 존재하에서 산화되어 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산(III)으로 된다. 산화제로는 과망간산칼륨과 과망간산나트륨을 사용할 수 있다.
- <67> 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산(III)을 에틸클로로포메이트로 활성화한 후에, 2-(아미노메틸)피리딘의 1차 아미노기와 반응시켜 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)-N-(피리드-2-일-메틸)벤즈아미드(IV)를 생성한다.
- <68> 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)-N-(피리드-2-일-메틸)벤즈아미드(IV)를 적당한 용매(예: 물) 내에서 탄소 상에 백금 또는 팔라듐 촉매의 존재하에서 수소화 한다. 상기 환원은 4~6의 수소 기압에서 행할 수 있다. 이 반응은 약 3시간 이내 행할 수 있다. 잔류 여과물을 적당한 염기(예: NaOH)와 반응시켜 플레카이디드 유리 염기(Flecainide free base)를 제조한다. 그 후 플레카이디드 유리 염기를 플레카이디드 아세테이트(V)로 전환한다. 상기 유리 염기는 빙초산과 반응하여 아세테이트를 형성한다. 이 반응은 31℃에서 행할 수 있다.
- <69> 본 발명을 다음의 실시예를 통하여 더욱 구체적으로 설명하지만, 본 발명이 이들 실시예로 한정되는 것은 아니

다.

실시예

<70> **실시예 1**

<71> **2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)톨루엔(II)의 제조**

<72> 2,2,2-트리플루오로에탄올(55.0g, 0.550몰)을 환류 콘덴서가 부착된 유리 용기 내의 디옥산(125mL)에 첨가하였다. 그 용액에, 나트륨 금속(11.5g, 0.500몰)을 2-3g의 분량으로 첨가한 결과, 22°C로부터 90°C까지 승온되었다. 그 용액을 나트륨이 완전 용해될 때까지 85~105°C에서 교반하고, 그 후, N,N-디메틸포름아미드(100mL)를 첨가하고, 이어서 2,5-디브로모톨루엔(I)(42.5g, 0.170몰)과 무수 황산구리(II)(2.9g, 0.018몰)를 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 95~100°C에서 4시간 교반한 후, 25~30°C로 냉각하고, 40% 냉매탄을 수용액(5~10°C) 900mL에 쏟아 부었다.

<73> pH=1~2가 될때까지, 농축 염산을 첨가하였다(~25mL, 0.300몰). 결정 현탁액을 -5~0°C에서 1시간 교반하고, 고상 백색 침전물을 여과한 후, 반응 용기와 필터 위의 제품 케익을 물 50mL로 세정하였다. 중간체 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)톨루엔(II)을 실온 및 실압에서 5시간 건조한 후, 22~24°C에서 감압하에서 4시간 건조하였다. 용점이 37~42°C이며 백색 또는 회색이 도는 백색 분말(45.5g, 92%)의 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)톨루엔이 얻어졌다.

<74> **실시예 2**

<75> **2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산(III)의 제조**

<76> 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)톨루엔(II)(220g, 0.986몰)을 18~23°C에서 자기적으로 교반되고 있는 피리딘(1550mL)에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 환류하에서 교반하였다. 그 후 10% NaOH 수용액(20mL, 0.050몰)과 황산구리(II)(0.27g, 0.0017몰)을 그 반응 혼합물에 첨가하였다.

<77> 그 반응 혼합물을 81°C에서 1시간 가열하고, 그 온도에서 40% 과망간산 나트륨 수용액(2290g, 6.45몰)을 6.5시간에 걸쳐 일정비율로 첨가하였다. 과망간산 나트륨 수용액을 첨가한 후에, 그 반응 혼합물을 83~93°C에서 75분간 교반하였다. 산화망간의 침전물을 80~95°C에서 여과에 의해 분리하고, 그 산화망간을 열수(80°C) 5리터로 필터 상에서 세정하였다. 혼합 여과액을 50분 내에 9°C로 냉각하였다.

<78> 그 결정 현탁액을 여과하여 미반응 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)톨루엔(II)의 습한 케익을 얻고, 그 후 제거하였다.

<79> 반응 여과액을 활성 찰콜(20.0g)과 혼합하고 75분 교반하고, 찰콜의 침전물을 여과에 의해 분리하고, 액상을 농축 HCl를 사용하여 pH=1~2로 산성화하였다. 그 결정 용액을 여과하고, 필터 위의 제품 케익을 물 200mL로 세척하였다.

<80> 중간체 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산(III)을 감압하에서 18시간 건조하였다. 용점이 121~125°C이며 회색이 도는 백색 분말(210.2g, 81.6%)의 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산을 얻었다.

<81> **실시예 3**

<82> 피리딘(310mL), 물(175mL) 및 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)톨루엔(44.4g, 0.154몰)을 1리터 라운드 바텀 플라스크에서 혼합하고, pH를 수산화나트륨으로 11~12로 조정하였다.

<83> 그 혼합물을 85°C까지 가열하고, 과망간산칼륨으로 34g씩 6번, 토탈 204g(1.29몰) 처리하였다. 이 과망간산칼륨의 첨가 속도는 온도 90~100°C를 유지하도록 조정되었다. 이 반응 혼합물을 1시간 더 85~95°C에서 유지하고, 뜨거운 동안 여과하였다. 산화망간 침전물을 물로 세정하고 그리고 그 세정액을 피리딘-물 여과액과 결합한 다음, 5~10°C로 냉각하고, 미반응 출발물질 제거하기 위하여 여과하였다.

<84> 그 여과액을 농염산으로 pH=1~2로 산성화하고, 백색 침전물을 여과하여 제거함으로써 제품을 단리하였다. 필터 위를 물로 세정하고 감압하에 건조함으로써, 용점이 121~125°C이며 백색 분말 37.2g(0.116몰, 75.2%)의 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산을 얻었다.

<85>

<86> **실시예 4**

- <87> **2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)-N-(피리드-2-일-메틸)벤즈아미드(IV)의 제조**
- <88> 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산(III)(100g, 0.314몰), 트리에틸아민(50.2mL) 및 에틸아세테이트(630mL)를 온도계, 적하 깔대기 및 염화칼슘 건조관이 부착된 4리터 3목 라운드 보텀 플라스크에서 혼합하였다. 이 반응 혼합물을 교반하고 5~10℃로 냉각하였다. 이 반응 혼합물에 에틸아세테이트(315mL)내의 에틸클로로포메이트(33.0mL, 0.345몰) 용액을 적하 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 15~25℃에서 1시간 교반하였다. 물(600mL)을 첨가하고, 그 수용액 층을 진공 농축하여 원래의 원래의 2/3으로 하고, 헥산(750mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 5~10℃에서 1시간 교반하였다.
- <89> 침전물을 여과에 의해 분리하고 헥산(250mL)으로 세정하였다. 융점 101~106℃의 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)-N-(피리드-2-일-메틸)벤즈아미드(IV) 116.4g(91.7%)이 얻어졌다.
- <90> **실시예 5**
- <91> **2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)-N-(2-피페리딜메틸)벤즈아미드 아세테이트(V)의 제조**
- <92> 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)-N-(피리드-2-일-메틸)벤즈아미드(1205g, 2.88몰), 빙초산(400mL), 61% 함유수를 갖는 탄소 상의 5% 백금(105.5g) 및 60% 함유수를 갖는 탄소 상의 10% 팔라듐(28.7g)를 10리터 오토클레이브 내에서 혼합하였다.
- <93> 반응 혼합물이 도입되어 있는 오토클레이브를 수소압 0.39×10^6 Pa 하에서, 20~30분에 걸쳐 신속하게 교반하면서 70℃까지 승온하였다. 압력이 5분 후에 0.59×10^6 Pa로 증가되었다. 수소 흡수를 69~72℃에서 3시간 이내 중단하였다. 그 반응 혼합물을 여과하여 촉매를 제거하였다.
- <94> 약 60%의 용매가 감압 증류에 의하여 제거되었다. 물(35L)을 증류 잔류물에 첨가한 후, 그 혼합물을 pH=13~14로 되도록 NaOH 수용액으로 처리하였다. 고상의 백색 침전물을 여과하고, 감압하에 건조한 후, 에틸아세테이트(12L)에 용해시켰다. 그 용액을 5분 동안 73℃로 승온한 후 여과하고, 그 여과액에 31℃에서 빙초산(175mL)을 첨가하였다.
- <95> 여과에 의하여 침전물을 단리한 후, 에틸아세테이트(500mL)로 세정하였다. 이 습한 케익을 감압하 20℃에서 14시간 건조하여, 융점이 146~152℃이며 백색 고체상인 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)-N-(2-피페리딜메틸)벤즈아미드 아세테이트 1173g(86%)를 얻었다.