



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년05월09일  
(11) 등록번호 10-1263032  
(24) 등록일자 2013년05월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 213/81 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2007-7009652  
(22) 출원일자(국제) 2005년09월20일  
심사청구일자 2010년09월20일  
(85) 번역문제출일자 2007년04월27일  
(65) 공개번호 10-2007-0058676  
(43) 공개일자 2007년06월08일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/010118  
(87) 국제공개번호 WO 2006/034796  
국제공개일자 2006년04월06일  
(30) 우선권주장  
04023131.8 2004년09월29일  
유럽특허청(EPO)(EP)  
(56) 선행기술조사문헌  
W02000042012 A1  
W02003047579 A1  
전체 청구항 수 : 총 11 항

(73) 특허권자  
바이엘 파마 악티엔게젤샤프트  
독일 베를린 플레르스트라세 178 (우편번호 :  
데-13353)  
(72) 발명자  
뢰거스, 미하엘  
독일 42327 부페르탈 니더라텐베르크 15  
게링, 라인홀트  
독일 42327 부페르탈 빌헬름-브록하우스-베르크 95  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
김영, 양영준, 장수길

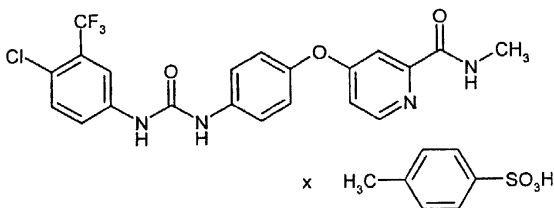
심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 4- {4- [ ( { 4-클로로-3- (트리플루오로메틸) 페닐) 아미노} 카르보닐) 아미노} 페녹시} -  
N-메틸피리딘-2-카르복사미드의 제조 방법

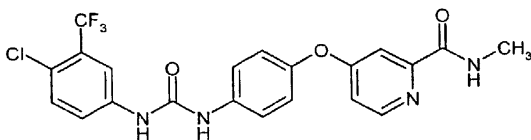
(57) 요약

본 발명은, 제1 단계에서, 초기에 화학식 V의 화합물을 20℃ 내지 60℃의 온도에서 충전시키고, 반응 온도가 70℃를 초과하지 않는 방식으로 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트와 혼합함으로써, 화학식 V의 화합물을 이소시아네이트에 대해 불활성인 비염소화 유기 용매 중에서 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트와 반응시켜 화학식 II의 화합물을 얻고, 제2 단계에서, 화학식 II의 화합물을 40℃ 내지 사용된 용매의 환류 온도 이하의 반응 온도에서 극성 용매 중에서 p-톨루엔술포산과 혼합하는 것을 포함하는, 4- {4- [ ( { 4-클로로-3- (트리플루오로메틸) 페닐) 아미노} 카르보닐) 아미노} 페녹시} - N-메틸피리딘-2-카르복사미드 및 그의 토실레이트 염의 제조 방법에 관한 것이다.

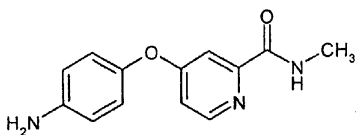
<화학식 I>



<화학식 II>



<화학식 V>



(72) 발명자

**쿤, 올리버**

독일 51519 오펜탈 임 알텐 드리쉬 7

**마트해우스, 미케**

독일 42329 부페르탈 필흐너베크 60

**모르스, 클라우스**

독일 42113 부페르탈 빌트슈타이크 24

**펠러-글리만, 마티아스**

독일 42719 졸링겐 홀츠 24

**스티엘, 위르겐**

독일 45549 스프록회벨 로젠스트라쎄 28

**베르베, 마티아스**

독일 45549 스프록회벨 브룬스베르게 10

**렌츠, 야나**

독일 42117 부페르탈 벤츠스트라쎄 7

**하일만, 베르너**

독일 42327 부페르탈 압 링고헨 21

**특허청구의 범위**

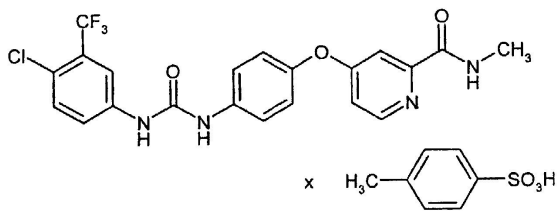
**청구항 1**

제1 단계에서, 초기에 하기 화학식 V의 화합물을 20℃ 내지 60℃의 온도에서 충전시키고, 반응 온도가 15℃ 초과 70℃ 미만인 방식으로 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트와 혼합함으로써, 화학식 V의 화합물을 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트, 디옥산, 메틸 tert-부틸 에테르, 디메톡시에탄 또는 상기한 용매의 혼합물 중에서 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트와 반응시켜 하기 화학식 II의 화합물을 얻고,

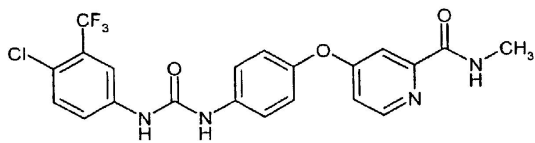
제2 단계에서, 화학식 II의 화합물을 40℃ 내지 90℃에서 1개 이상의 히드록실기를 함유하는 유기 용매, 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트 또는 상기한 용매의 혼합물 중에서 p-톨루엔술폰산과 혼합하는 것을 포함하는,

하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

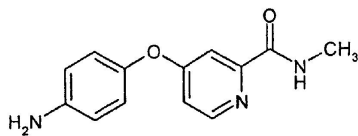
<화학식 I>



<화학식 II>



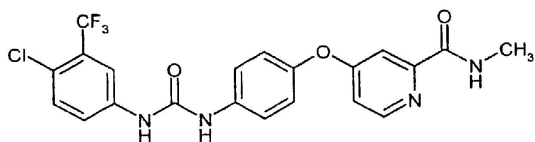
<화학식 V>



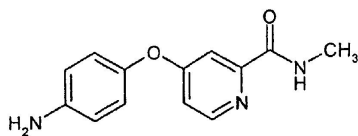
**청구항 2**

초기에 하기 화학식 V의 화합물을 20℃ 내지 60℃의 온도에서 충전시키고, 반응 온도가 15℃ 초과 70℃ 미만인 방식으로 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트와 혼합함으로써, 화학식 V의 화합물을 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트, 디옥산, 메틸 tert-부틸 에테르, 디메톡시에탄 또는 상기한 용매의 혼합물 중에서 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트와 반응시켜 화학식 II의 화합물을 얻는 것을 포함하는, 하기 화학식 II의 화합물의 제조 방법.

<화학식 II>



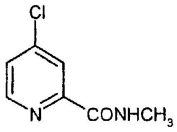
<화학식 V>



**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 V의 화합물이, 카르보네이트염을 첨가하지 않고 하기 화학식 IV의 화합물을 4-아미노페놀과 반응시킴으로써 제조되는 것인 방법.

<화학식 IV>



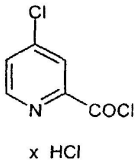
**청구항 4**

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 V의 화합물의 제조에서, 화학식 V의 화합물의 산 염을 먼저 침전시키고, 단리하고, 다시 용해시키고, 염기와 혼합한 후, 화학식 V의 화합물을 결정화에 의해 단리하는 것인 방법.

**청구항 5**

제3항에 있어서, 화학식 IV의 화합물이, 하기 화학식 III의 화합물을 메틸아민 수용액과 반응시킴으로써 제조되는 것인 방법.

<화학식 III>



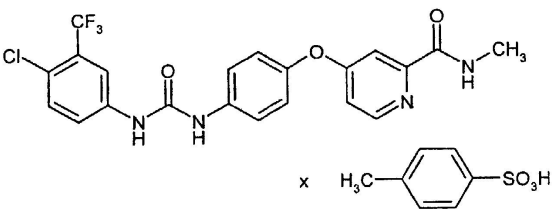
**청구항 6**

제5항에 있어서, 화학식 III의 화합물이, 디메틸포름아미드를 사용하지 않고, 티오닐 클로라이드에 대해 불활성인 용매를 사용하여 티오닐 클로라이드를 2-피콜린산에 첨가함으로써 제조되는 것인 방법.

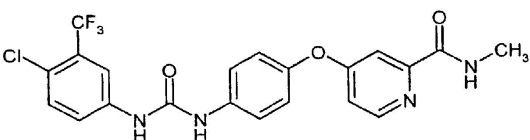
**청구항 7**

하기 화학식 II의 화합물과 p-톨루엔술포산의 반응을 40℃ 내지 90℃에서 1개 이상의 히드록실기를 함유하는 유기 용매, 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트 또는 상기한 용매의 혼합물 중에서 수행하고, 혼합물을 물과 혼합하는 것을 포함하는, 화학식 II의 화합물을 p-톨루엔술포산과 반응시킴으로써 하기 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법.

<화학식 I>



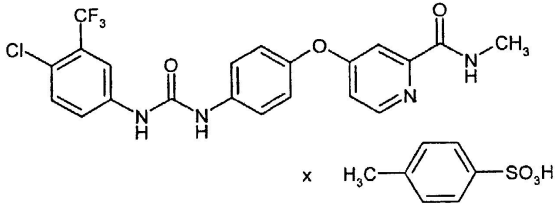
<화학식 II>



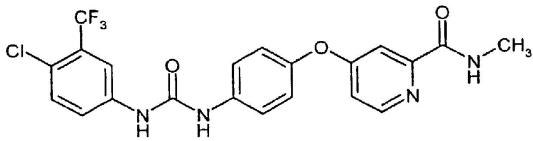
**청구항 8**

- a) 카르보네이트 염을 첨가하지 않고 하기 화학식 IV의 화합물을 4-아미노페놀과 반응시켜 하기 화학식 V의 화합물을 얻고,  
 b) 화학식 V의 화합물을 4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐 이소시아네이트와 반응시켜 하기 화학식 II의 화합물을 얻고,  
 c) 화학식 II의 화합물을 p-톨루엔술포산과 반응시킴으로써,  
 하기 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법.

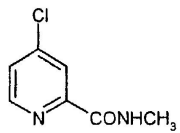
<화학식 I>



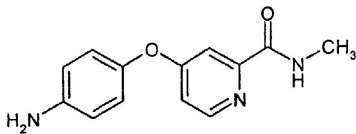
<화학식 II>



<화학식 IV>



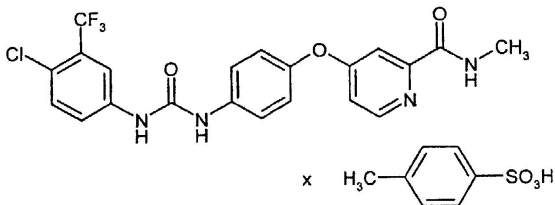
<화학식 V>



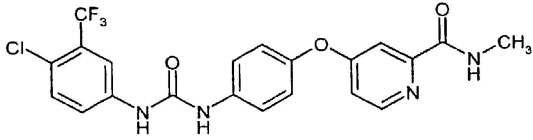
**청구항 9**

- a) 하기 화학식 III의 화합물을 메틸아민 수용액과 반응시켜 하기 화학식 IV의 화합물을 얻고,  
 b) 화학식 IV의 화합물을 4-아미노페놀과 반응시켜 하기 화학식 V의 화합물을 얻고,  
 c) 화학식 V의 화합물을 4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐 이소시아네이트와 반응시켜 하기 화학식 II의 화합물을 얻고,  
 d) 화학식 II의 화합물을 p-톨루엔술포산과 반응시킴으로써,  
 하기 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법.

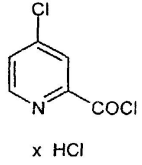
<화학식 I>



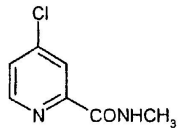
<화학식 II>



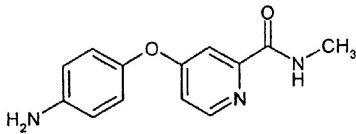
<화학식 III>



<화학식 IV>



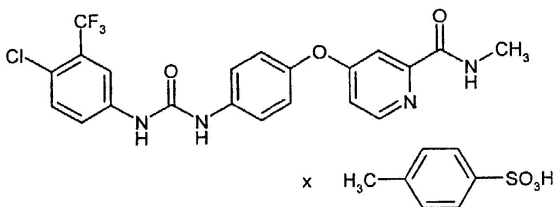
<화학식 V>



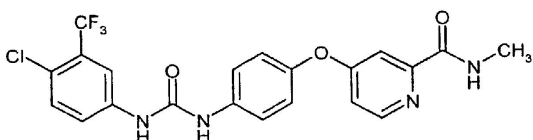
**청구항 10**

- a) 디메틸폼아미드를 사용하지 않고, 티오닐 클로라이드에 대해 불활성인 용매 중에서 티오닐 클로라이드를 2-피콜린산에 첨가하고 반응시켜 하기 화학식 III의 화합물을 얻고,
- b) 화학식 III의 화합물을 메틸아민과 반응시켜 하기 화학식 IV의 화합물을 얻고,
- c) 화학식 IV의 화합물을 4-아미노페놀과 반응시켜 하기 화학식 V의 화합물을 얻고,
- d) 화학식 V의 화합물을 4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐 이소시아네이트와 반응시켜 하기 화학식 II의 화합물을 얻고,
- e) 화학식 II의 화합물을 p-톨루엔술폰산과 반응시킴으로써, 하기 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법.

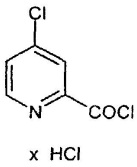
<화학식 I>



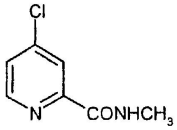
<화학식 II>



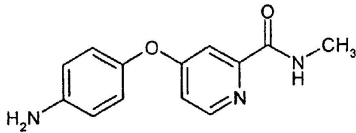
<화학식 III>



<화학식 IV>



<화학식 V>



**청구항 11**

제1항 및 제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, p-톨루엔술폰산 일수화물이 사용되는 것인 방법.

**명세서**

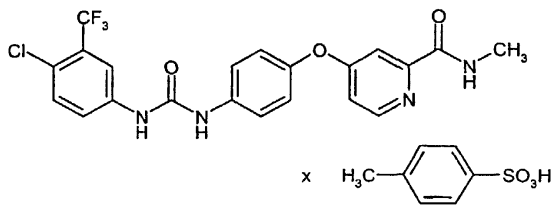
**기술분야**

[0001] 본 발명은 4-{4-[(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)-페닐)아미노]카르보닐}아미노}페녹시}-N-메틸피리딘-2-카르복사미드 및 그의 토실레이트염의 제조 방법에 관한 것이다.

**배경기술**

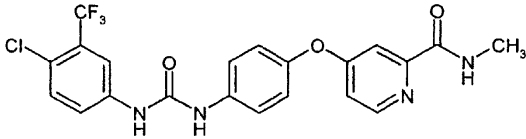
[0002] 4-{4-[(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노}페녹시}-N-메틸피리딘-2-카르복사미드의 토실레이트염은 WO 03/068228 및 WO 03/047579에 언급되어 있고, 하기 화학식 I의 화합물에 상응한다.

**화학식 I**



- [0003]
- [0004] WO 03/068228은 특히, 예를 들어 종양 성장에서, 혈관생성이 중요한 역할을 하는 질환의 치료를 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다. WO 03/047579는 암의 치료를 위한 세포독성 또는 세포증식억제 화합물과 조합된 아틸우레아에 관한 것이다.
- [0005] 화합물 4-{4-[(4-클로로-3-(트리플루오르메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노}페녹시}-N-메틸피리딘-2-카르복사미드는 WO 00/42012에 기재되어 있고, 하기 화학식 II의 화합물에 상응한다.

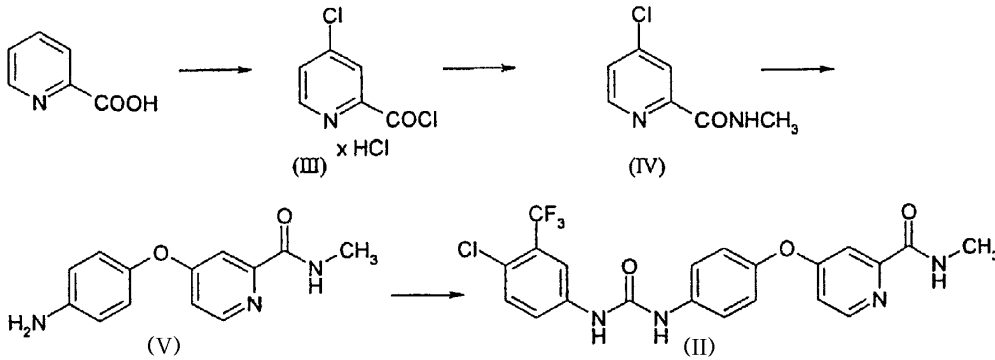
**화학식 II**



[0006]

[0007] WO 00/42012에 개시된 화합물 및 그의 염, 예를 들어 토실레이트는, Raf 키나제 효소의 억제제로서 기재되어 있고, 질환, 예를 들어 암의 치료에 사용될 수 있다.

[0008] WO 00/42012 및 문헌 [Bankston et al., Organic Process Research & Development, 2002, 6, 777-781] 양쪽 모두에는, 하기 반응식에 나타난 화합물 II의 제조 방법이 기재되어 있다.



[0009]

[0010] 제1 단계에서, 피콜린산을 사용하여, 디메틸포름아미드를 첨가하여 티오닐 클로라이드 중에서 반응시킴으로써, 화학식 III의 화합물의 산 클로라이드염을 제조한다. 제2 단계에서, 이것을 메틸아민 (테트라히드로푸란 중에 용해된 것을 사용함)과 반응시켜 화학식 IV의 메틸아미드를 얻는다. 칼륨 tert-부톡시드 및 탄산칼륨을 첨가하여 디메틸포름아미드 중에서 4-아미노페놀과 후속 반응시켜 화학식 V의 에테르를 수득하고, 이것을 추출에 의해 분리하고, 메틸렌 클로라이드 중에서 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트와 추가로 반응시켜 화학식 II의 화합물로 전환시킨다.

[0011] 선행 기술에 의해 개시된 방법은 화학식 II의 화합물을 제조하기에 효과적이지만, 임의의 상업적 공정에서와 같이 이 화합물을 산업적 규모로 제조한 후 화학식 I의 화합물을 제조하는 경우에는 생산 수율 및 공정 효율, 안전성 및 경제성과 같은 요인이 매우 중요하다.

[0012] 본 발명의 목적은, 생산시, 특히 약제 제조시 적용되는 기준을 만족시키면서, 순도, 환경적 적합성, 산업적 유용성, 안전성 측면 및 부피 수율에서의 개선을 제공하는, 화학식 II의 화합물 및 그의 토실레이트염의 산업적 규모의 제조 방법을 제공하는 것이다. 이러한 목적은 본 발명에 의해 달성된다.

**발명의 상세한 설명**

[0013] 화학식 I의 화합물의 본 발명의 제법에서는, 물을 첨가하고/거나 반응 용기를 소정량의 p-톨루엔술포산으로 예비 충전시킴으로써 높은 용해도의 화학식 II의 화합물, 따라서 높은 부피 수율이 달성된다. 따라서, GMP 제조에 따라 청정한 여과가 가능하다.

[0014] 화학식 V의 화합물을 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트와 반응시키는 것에 의한 화학식 II의 화합물의 본 발명의 제법에서는, 예를 들어 메틸렌 클로라이드 용매를 생략하여 반응 시간을 단축하는 것이 가능하다.

[0015] 화학식 IV의 화합물을 4-아미노페놀과 반응시키는 것에 의한 화학식 V의 화합물의 본 발명의 제법에서는, 선행 기술 방법과 비교할 때, 기술적으로 고비용이고 불편한 추출 단계를 배제하고, 부피 수율을 현저히 증가시키며, 디히드로클로라이드염을 통한 분리 및 정제에 의해 고순도의 생성물을 수득하고, 적절하다면 디메틸포름아미드의 사용을 생략하는 것이 가능하다. 놀랍게도, 선행 기술과 비교할 때, 탄산칼륨의 사용을 생략하는 것도 가능하다.

[0016] 화학식 III의 화합물을 메틸아민과 반응시키는 것에 의한 화학식 IV의 화합물의 본 발명의 제법에서는, 놀랍게도, 화학식 III의 산 클로라이드의 존재에도 불구하고 수용액을 사용하는 것이 가능하다. 또한, 선행 기술 방



법에 비해 후처리(workup)가 간략화된다.

- [0017] 2-피콜린산으로부터의 화학식 III의 화합물의 본 발명의 제법에서는, 선행 기술 방법에 비해, 반응 과정을 보다 잘 조절함으로써, 특히 산업적 규모에서, 이 반응에서의 안전성을 증가시키는 것이 가능하다. 브로마이드 화합물의 첨가로 인해, 디메틸카르바모일 클로라이드를 형성할 수 있는 티오닐 클로라이드 중의 디메틸포름아미드의 사용을 생략하는 것이 가능하다. 또한, 부식성 생성물의 단리를 생략하는 것도 가능하다. 2-피콜린산으로부터 화학식 V의 화합물까지 3 단계에 걸친 본 발명에 따른 방법의 전체 수율은 선행 기술 방법에 비해 증가된다.
- [0018] 본 발명은, 제1 단계에서, 화학식 V의 화합물을 15°C 초과 온도에서 이소시아네이트에 대해 불활성인 비염소화 유기 용매 중에서 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트와 반응시켜 화학식 II의 화합물을 얻고, 제2 단계에서, 화학식 II의 화합물을 p-톨루엔술폰산과 혼합하는 것을 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.
- [0019] **화학식 I의 화합물의 제조:**
- [0020] 본 발명은 화학식 II의 화합물을 p-톨루엔술폰산과 반응시키며, 이 반응을 40°C 내지 사용된 용매의 환류 온도 이하의 반응 온도에서 극성 용매 중에서 수행함으로써 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 포함한다.
- [0021] 화학식 I의 화합물의 본 발명의 제법은, 화학식 II의 화합물을, 예를 들어 40°C 내지 사용된 용매의 환류 온도 이하, 바람직하게는 50°C 내지 사용된 용매의 환류 온도 이하, 보다 바람직하게는 50°C 내지 90°C의 반응 온도에서 극성 용매 중에서 p-톨루엔술폰산과 반응시킴으로써 수행한다. 화학식 II의 화합물의 용해도를 향상시키고, 적절하다면 청정 여과를 가능하게 하고, 용매의 양을 감소시켜, 화학식 II의 화합물을 용액 중에서 유지하기 위해서는, 화학식 II의 화합물을 먼저, 각 경우에 화학식 II의 화합물 1 몰을 기준으로 하여 1 몰 미만, 바람직하게는 0.10 내지 0.7 몰, 보다 바람직하게는 0.13 내지 0.4 몰의 p-톨루엔술폰산과 반응시킨다. 먼저 혼합된 p-톨루엔술폰산 양의 바람직한 범위는 사용된 용매에 따라 한계적으로 변할 수 있다. 적절하다면, 물, 바람직하게는 유기 용매의 양을 기준으로 하여 12 내지 14%의 물을 혼합할 수 있다. 이어서, 반응 혼합물을 반응 온도에 도달시키고, 적절하다면 여과한다. 그 후, p-톨루엔술폰산 필요량 중 나머지 양을 첨가한다. 임의로는, 반응 혼합물을 화학식 I의 화합물의 시드(seed) 결정과 혼합하여 냉각시킨다. 끝으로, 화학식 I의 화합물을 결정화 및 여과에 의해 단리한다. 반응 혼합물에 물을 첨가하는 경우, 화학식 I의 화합물의 수율은, 예를 들어 증류 및/또는 극성 용매의 첨가에 의해 물을 제거함으로써 증가시킬 수 있다. 그 후의 반응 혼합물 중의 물 함량은 5% 이하이다. 화학식 II의 화합물은, 적절하다면, 선행 단계로부터의 조 생성물 형태로, 또는 예를 들어 에틸 아세테이트 또는 테트라히드로푸란 중에 용해된 용액 또는 현탁액 형태로 사용할 수 있다.
- [0022] 화학식 II의 화합물을 p-톨루엔술폰산과 혼합하는 것에 의한 화학식 I의 화합물의 본 발명의 제법에서는, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 적절하다면 청정 여과를 수행한다.
- [0023] 초기에 극성 용매 중에 화학식 II의 화합물을 충전시키고, 적절하다면 극성 용매 중에 용해 또는 현탁된 p-톨루엔술폰산을 첨가하는 것이 특히 바람직하다.
- [0024] p-톨루엔술폰산은 무수 형태 또는 수화물 형태로 사용할 수 있다. p-톨루엔술폰산 일수화물을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0025] 화학식 I의 화합물의 본 발명의 제법에서 요구되는 p-톨루엔술폰산의 양은, 각 경우에 화학식 II의 화합물 1 몰을 기준으로 하여 1 몰 이상, 바람직하게는 1 내지 3 몰, 보다 바람직하게는 1 내지 1.5 몰이다. 반응 혼합물 중의 화학식 II의 화합물의 농도는, 예를 들어 5 내지 30, 바람직하게는 5 내지 15 중량%이다. 반응 혼합물 중의 p-톨루엔술폰산의 농도는, 예를 들어 1 내지 15, 바람직하게는 2 내지 10 중량%이다.
- [0026] 화학식 I의 화합물의 본 발명의 제법에서 적합한 극성 용매는, 예를 들어 1개 이상의 히드록실기를 함유하는 유기 용매, 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트 또는 상기한 용매의 혼합물이다. 바람직한 용매는, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, n-부탄올, sec-부탄올, 이소부탄올, n-펜탄올, 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 디옥산, 디메톡시에탄, 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트 또는 상기한 용매의 혼합물이다. 에탄올, 테트라히드로푸란, 이소프로판올, 에틸 아세테이트 또는 상기한 용매의 혼합물이 특히 바람직하다.
- [0027] 반응 혼합물의 용해도를 증가시키고, 용매의 양을 감소시킴으로써, 부피 수율을 증가시키기 위해, 놀랍게도, 사용되는 용매에 소정량의 물을 첨가하는 것이 가능하다. 이것은, 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물이 모두 물 단독에서 약하게 가용성 (각각 25°C에서 0.01 mg/100 ml 미만)이기 때문에 더욱 놀랍다. 용매에 물을 첨가하는 경우, 예를 들어 4:1 내지 60:1, 바람직하게는 6:1 내지 55:1의 용매/물의 비를 달성하는 것이 바람직

하다. 그러나, 물의 양은 화학식 I의 화합물의 결정화가 방해될 정도로 많지는 않아야 한다. 다르게는, 예를 들어 증류에 의해 물을 제거할 수 있다. 바람직하게는, 결정화시 물 함량은 5% 이하이다.

**[0028] 화학식 II의 화합물의 제조:**

**[0029]** 본 발명은 추가로, 화학식 V의 화합물을 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트와 반응시키며, 이 반응을 이소시아네이트에 대해 불활성인 비염소화 유기 용매 중에서 수행함으로써 화학식 II의 화합물을 제조하는 방법을 포함한다.

**[0030]** 화학식 V의 화합물을 상업적으로 입수가능한 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트와 반응시켜 화학식 II의 화합물을 얻는 본 발명의 반응은, 15°C 초과 70°C 미만의 온도, 예를 들어 20°C 내지 60°C, 바람직하게는 25°C 내지 60°C, 보다 바람직하게는 30°C 내지 60°C의 온도에서 수행한다. 초기에 적합한 유기 용매 중에 20°C 내지 60°C, 보다 바람직하게는 30°C 내지 50°C의 온도에서 화학식 V의 화합물을 충전시키고, 반응 온도가 70°C, 바람직하게는 65°C, 보다 바람직하게는 60°C를 초과하지 않는 방식으로, 적절하다면 적합한 용매 중에 용해 또는 현탁된 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트와 혼합하는 것이 바람직하다. 적절하다면, 화학식 II의 화합물의 조 생성물을 적합한 용매, 바람직하게는 테트라히드로푸란 또는 에틸 아세테이트 중에 용해 또는 현탁시켜 후속 단계에서 사용한다. 화학식 II의 화합물은 바람직하게는, 반응 혼합물을, 예를 들어 -10 내지 40°C, 바람직하게는 0 내지 30°C, 보다 바람직하게는 10 내지 25°C의 온도까지 냉각시킴으로써, 반응 혼합물로부터 결정화에 의해 단리한다.

**[0031]** 화학식 V의 화합물을 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트와 반응시켜 화학식 II의 화합물을 얻는 반응에서 적합한 유기 용매는, 이소시아네이트에 대해 불활성인 비염소화 유기 용매, 바람직하게는 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트, 디옥산, 메틸 tert-부틸 에테르, 디메톡시에탄 또는 상기한 용매의 혼합물이다. 에틸 아세테이트 또는 테트라히드로푸란이 특히 바람직하다.

**[0032]** 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트는, 각 경우에 화학식 V의 화합물 1 몰을 기준으로 하여 0.9 내지 5 몰, 바람직하게는 1 내지 3 몰, 보다 바람직하게는 1 내지 2 몰의 양으로 사용한다. 반응 혼합물 중의 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트의 농도는 5 내지 30 중량%, 바람직하게는 10 내지 20 중량%이고, 반응 혼합물 중의 화학식 V의 화합물의 농도는 5 내지 30 중량%, 바람직하게는 10 내지 20 중량%이다.

**[0033]** 용액 중의 화학식 II의 화합물을 임의의 추가의 후처리 또는 단리 없이 후속 단계에서 사용할 수 있다.

**[0034] 화학식 V의 화합물의 제조:**

**[0035] 변법 A:**

**[0036]** 또한 본 발명은, 카르보네이트염을 첨가하지 않고 화학식 IV의 화합물을 4-아미노페놀과 반응시킴으로써 화학식 V의 화합물을 제조하는 방법을 포함한다.

**[0037]** 바람직하게는 화학식 IV의 화합물을, 25°C 내지 용매의 환류 온도 이하, 바람직하게는 60 내지 110°C의 온도에서 1 내지 12시간, 바람직하게는 1 내지 7시간, 보다 바람직하게는 1 내지 4시간내에 적합한 용매 중에서 염기의 존재 하에 4-아미노페놀과 반응시켜 화학식 V의 화합물을 얻는다. 예를 들어, 이것을 0 내지 30°C, 바람직하게는 5 내지 25°C까지 냉각시킨다. 선행 기술과 비해, 화학식 V의 화합물의 보다 높은 순도를 달성하기 위해, 화학식 V의 화합물의 산 염을 먼저 침전시키고, 단리하고, 다시 용해시키고, 염기와 혼합한 후, 화학식 V의 화합물을 결정화에 의해 단리한다.

**[0038]** 화학식 V의 화합물을 포함하는 반응 혼합물을 테트라히드로푸란과 혼합하고, -10°C 내지 25°C의 온도까지 냉각시키고, 적절하다면 50°C, 바람직하게는 40°C, 보다 바람직하게는 30°C의 온도를 초과하지 않는 방식으로, 반응 혼합물에 산, 바람직하게는 염산, 보다 바람직하게는 염산 수용액을 첨가함으로써 화학식 V의 화합물의 산 염을 침전시키는 것이 특히 바람직하다. 10시간 이하, 바람직하게는 5시간 이하 동안 교반을 계속하고, 화학식 V의 화합물의 산 염, 바람직하게는 화학식 V의 화합물의 디히드로클로라이드 염을 침전시키고, 단리한다. 화학식 V의 화합물의 산 염을, 예를 들어 물 중에 용해시킨 후에, 염기, 바람직하게는 알칼리 금속 수산화물 수용액, 보다 바람직하게는 수산화나트륨 수용액에 의해 2 내지 5, 바람직하게는 2.8 내지 4의 pH를 확립하고, 적절하다면 화학식 V의 화합물의 시드 결정과 혼합한다. 이어서, 염기를 첨가함으로써, 바람직하게는 알칼리 금속 수산화물 수용액을 첨가함으로써, 보다 바람직하게는 수산화나트륨 수용액을 첨가함으로써 대략 중성의 pH, 바람직하게는 6 내지 7의 pH를 확립하고, 화학식 V의 화합물을 결정화함으로써 단리한다.

**[0039]** 화학식 V의 화합물의 산 염의 만족스런 결정화를 가능하게 하기 위해, 테트라히드로푸란 첨가 후 사용된 용매와

테트라히드로푸란 사이의 중량비는 5:1 내지 1:2, 바람직하게는 3:1 내지 1:2, 보다 바람직하게는 2.5:1 내지 1.5:1이다.

[0040] 변법 A에 따라 화학식 V의 화합물을 얻는 본 발명의 반응에서 적합한 용매는 쌍극자 비양성자성 용매이다. 디메틸포름아미드, 디메틸 술폭시드, N-메틸피롤리돈, 술폴란 또는 상기한 용매의 혼합물이 바람직하다. 디메틸포름아미드가 특히 바람직하다.

[0041] 변법 A에 따라 4-아미노페놀을 사용하여 화학식 V의 화합물을 얻는 본 발명의 반응에서 적합한 염기는 알칼리 금속 수산화물 및 알칼리 금속 알콕시드이다. 칼륨 tert-부톡시드가 바람직하다. 칼륨 tert-부톡시드는 바람직하게는 용액으로, 보다 바람직하게는 테트라히드로푸란 용액으로 사용한다.

[0042] 변법 A에 따라 화학식 V의 화합물을 얻는 본 발명의 반응에서, 4-아미노페놀은 각 경우에 화학식 IV의 화합물 1몰을 기준으로 하여 0.9 내지 5 몰, 바람직하게는 1 내지 3 몰, 보다 바람직하게는 1 내지 2 몰의 양으로, 염기는 1 내지 3 몰, 바람직하게는 1 내지 2 몰의 양으로 사용한다. 반응 혼합물 중의 4-아미노페놀의 농도는 1 내지 30 중량%, 바람직하게는 4 내지 15 중량%이다.

[0043] 변법 B:

[0044] 또한 본 발명은, 화학식 IV의 화합물을 물의 존재 하에, 적절하다면 상 전이 촉매를 첨가하여 4-아미노페놀과 반응시킴으로써 화학식 V의 화합물을 제조하는 방법을 포함한다.

[0045] 변법 B에 따라 화학식 V의 화합물을 얻는 4-아미노페놀과 화학식 IV의 화합물의 반응은, 25°C 내지 용매의 환류 온도 이하, 바람직하게는 40 내지 90°C, 보다 바람직하게는 50 내지 80°C의 온도에서, 1 내지 24시간, 바람직하게는 2 내지 15시간, 보다 바람직하게는 4 내지 12시간내에 적합한 용매 중에서, 적절하다면 상 전이 촉매를 첨가하여, 물의 존재 하에, 염기의 존재 하에 수행한다. 선행 기술에 비해, 화학식 V의 화합물의 보다 높은 순도를 달성하기 위해, 화학식 V의 화합물의 산 염을 침전시키고, 단리하고, 다시 용해시키고, 염기와 혼합하고, 화학식 V의 화합물을 결정화에 의해 단리한다.

[0046] 화학식 V의 화합물을 포함하는 반응 혼합물을 -10°C 내지 25°C의 온도까지 냉각시키고, 적절하다면 50°C, 바람직하게는 40°C, 보다 바람직하게는 30°C의 온도를 초과하지 않는 방식으로, 반응 혼합물에 산, 바람직하게는 염산, 보다 바람직하게는 염산 수용액을 첨가함으로써 화학식 V의 화합물의 산 염을 침전시키는 것이 특히 바람직하다. 10시간 이하, 바람직하게는 5시간 이하 동안 교반을 계속하고, 화학식 V의 화합물의 산 염, 바람직하게는 화학식 V의 화합물의 디히드로클로라이드 염을 침전시키고, 단리한다. 화학식 V의 화합물의 산 염을, 예를 들어 물 중에 용해시킨 후, 염기, 바람직하게는 알칼리 금속 수산화물 수용액, 보다 바람직하게는 수산화나트륨 수용액을 사용하여 2 내지 5, 바람직하게는 2.8 내지 4의 pH를 확립하고, 혼합물을 적절하다면 화학식 V의 화합물의 시드 결정과 혼합한다. 이어서, 염기를 첨가함으로써, 바람직하게는 알칼리 금속 수산화물 수용액을 첨가함으로써, 보다 바람직하게는 수산화나트륨 수용액을 첨가함으로써 대략 중성의 pH, 바람직하게는 6 내지 7의 pH를 확립하고, 화학식 V의 화합물을 결정화에 의해 단리한다.

[0047] 적합한 상 전이 촉매는 테트라알킬암모늄염이다. 테트라알킬암모늄 브로마이드, 테트라알킬암모늄 클로라이드, 테트라알킬암모늄 요오다이드, 테트라알킬암모늄 디히드로젠포스페이트 또는 테트라알킬암모늄 히드로젠술페이트가 바람직하다. 테트라부틸암모늄 히드로젠술페이트가 특히 바람직하다.

[0048] 변법 B에 따라 화학식 V의 화합물을 얻는 본 발명의 반응에서 적합한 용매는 알킬방향족, 디메틸 술폭시드, 디메틸포름아미드, 술폴란, N-메틸-피롤리돈, 테트라히드로푸란 또는 상기한 용매의 혼합물이다. 톨루엔, 디메틸 술폭시드, 디메틸포름아미드, 술폴란, N-메틸피롤리돈, 테트라히드로푸란 또는 상기한 용매의 혼합물이 바람직하게 적합하다. 테트라히드로푸란이 특히 바람직하다.

[0049] 변법 B에 따라 화학식 V의 화합물을 얻는 본 발명의 반응에서 적합한 염기는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물 또는 알칼리 금속 알콕시드이다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물이 바람직하다. 수산화나트륨 또는 수산화칼륨이 특히 바람직하다. 염기는 용매 없이 및/또는 수용액으로서 첨가할 수 있다.

[0050] 변법 B에 따라 화학식 V의 화합물을 얻는 본 발명의 반응에서, 4-아미노페놀은 각 경우에 화학식 IV의 화합물 1몰을 기준으로 하여 0.9 내지 5 몰, 바람직하게는 1 내지 5 몰, 보다 바람직하게는 1 내지 3 몰의 양으로, 염기는 1 내지 10 몰, 바람직하게는 1 내지 7 몰, 보다 바람직하게는 2 내지 5 몰의 양으로 사용한다. 반응 혼합물 중의 4-아미노페놀의 농도는 5 내지 30 중량%, 바람직하게는 5 내지 15 중량%이고, 반응 혼합물 중의 염기의 농도는 5 내지 30 중량%, 바람직하게는 5 내지 15 중량%이다. 반응 혼합물 중의 물의 양은 사용된 용매의 양

을 기준으로 하여 1 내지 30 중량%, 바람직하게는 2 내지 20 중량%, 보다 바람직하게는 4 내지 15 중량%이다. 상 전이 촉매가 존재하는 경우, 상 전이 촉매는 화학식 IV의 화합물 1 몰을 기준으로 하여 0.1 내지 1 몰, 바람직하게는 0.1 내지 0.5 몰, 보다 바람직하게는 0.1 내지 0.3 몰의 양으로 사용한다. 반응 혼합물 중의 상 전이 촉매의 농도는 1 내지 15 중량%, 바람직하게는 2 내지 10 중량%이다.

[0051] 변법 B에 따라 화학식 V의 화합물을 얻는 본 발명의 반응에서 테트라히드로푸란을 용매로서 사용하는 경우, 테트라히드로푸란과 물의 중량비는 바람직하게는 99:1 내지 80:20, 바람직하게는 98:2 내지 90:10이다. 반응 용액 중에 존재하는 물은, 예를 들어 염기의 수용액 형태로 첨가할 수 있다.

[0052] **화학식 IV의 화합물의 제조:**

[0053] 또한 본 발명은, 화학식 III의 화합물을 메틸아민 수용액과 반응시킴으로써 화학식 IV의 화합물을 제조하는 방법을 포함한다.

[0054] 메틸아민 수용액 대신에, 기체 메틸아민을 사용하는 것도 가능하다.

[0055] 후처리 및 화학식 V의 화합물을 얻기 위한 추가의 반응을 선행 기술에 비해 간략화하기 위해, 메틸아민 수용액을 초기에 충전시키거나, 또는 기체 메틸아민을 사용하고, 형성된 화학식 IV의 화합물의 조 생성물을 단리하지 않고 후속 반응에서 사용하여 화학식 V의 화합물을 얻는다.

[0056] 초기에 수용액 중에 충전된 메틸아민을, 반응 혼합물이 60℃, 바람직하게는 50℃, 보다 바람직하게는 40℃의 온도를 초과하지 않는 방식으로, -20℃ 내지 30℃, 바람직하게는 -15℃ 내지 20℃, 보다 바람직하게는 -10℃ 내지 10℃의 온도에서, 수-불혼화성 유기 용매 중에 용해되거나 현탁된 화학식 III의 화합물과 반응시키는 것이 바람직하다. 적절하다면, 10℃ 내지 30℃, 바람직하게는 15℃ 내지 25℃의 온도에서, 4시간 이하 동안 교반을 계속한다. 적절하다면 염화나트륨을 첨가하여 촉진시킨 상 분리 후, 화학식 IV의 화합물을 단리한다.

[0057] 메틸아민과 화학식 III의 화합물과의 반응에서, 화학식 III의 화합물은 바람직하게는 수-불혼화성 유기 용매, 예를 들어 알킬방향족 또는 클로로방향족, 바람직하게는 크실렌, 톨루엔, 트리플루오로메틸벤젠, 메틸테트라히드로푸란, 메틸 tert-부틸 에테르 또는 클로로벤젠, 디클로로벤젠, 보다 바람직하게는 톨루엔 중에 용해 또는 현탁시켜 사용한다. 화학식 III의 화합물을 톨루엔 중에 용해시켜 이것을 메틸아민 수용액에 첨가하는 것이 특히 바람직하다.

[0058] 반응 혼합물 중의 톨루엔과 물 사이의 중량비는 2:1 내지 1:2이다.

[0059] 메틸아민은 과량으로, 바람직하게는 각 경우에 화학식 III의 화합물 1 몰을 기준으로 하여 2 내지 5 몰의 양으로 사용한다. 반응 혼합물 중의 메틸아민의 농도는 5 내지 30 중량%, 바람직하게는 5 내지 15 중량%이다.

[0060] 화학식 IV의 화합물을 단리하지 않고 후속 반응에서 사용하여 화학식 V의 화합물을 얻는 것이 바람직하다. 상 분리 후, 용매를 완전히 제거함으로써 화학식 IV의 화합물의 조 생성물을 단리하지 않고, 대신에 이것을 용액으로 후속 반응에서 사용하여 화학식 V의 화합물을 얻는 것이 특히 바람직하다.

[0061] 화학식 IV의 화합물의 정제 및 저장 안정성 형태로의 전환은, 예를 들어 적절하다면 화학식 IV의 화합물의 산 염, 바람직하게는 염산염을 단리함으로써 수행할 수 있다. 이 때문에, 화학식 IV의 조 화합물을 포함하는 용액을 반응 온도가 60℃, 바람직하게는 50℃, 보다 바람직하게는 40℃를 초과하지 않는 방식으로 산과, 바람직하게는 염산과, 보다 바람직하게는 염산 수용액과 혼합한다. 냉각 후, 화학식 IV의 화합물의 산 염, 바람직하게는 염산염을 결정화에 의해 단리한다.

[0062] **화학식 III의 화합물의 제조:**

[0063] 또한 본 발명은, 티오닐 클로라이드에 대해 불활성인 용매를 사용하고, 티오닐 클로라이드를 2-피콜린산에 첨가하고 디메틸포름아미드의 사용을 배제한, 티오닐 클로라이드와 2-피콜린산과의 반응에 의해 화학식 III의 화합물을 제조하는 방법을 포함한다.

[0064] 화학식 III의 화합물의 제조에서는, 2-피콜린산을 초기에 30℃ 내지 90℃, 바람직하게는 40℃ 내지 80℃의 온도에서 티오닐 클로라이드에 대해 불활성인 용매 중에 충전시키고, 기체 방출이 효과적으로 조절될 수 있는 방식으로 티오닐 클로라이드와 반응시킨다. 예를 들어, 교반을 40 내지 110℃, 바람직하게는 50 내지 100℃의 온도에서, 24시간 이하 동안 계속한다. 반응은, 적절하다면 브로마이드 화합물, 바람직하게는 브롬화수소, 브롬화리튬, 브롬화나트륨, 브롬화칼륨, 2-피콜린산 히드로브로마이드 또는 티오닐 브로마이드, 보다 바람직하게는 브롬화수소의 존재 하에 수행한다. 디메틸포름아미드의 사용은 배제한다. 예를 들어 10℃ 내지 40℃의 온도까지



냉각시킨 후, 휘발성 성분, 예를 들어 용매 또는 티오닐 클로라이드의 잔사를 바람직하게는 진공 적용에 의해 제거하고, 화학식 III의 화합물을 단리한다.

- [0065] 브로마이드 화합물은 반응 개시시 또는 티오닐 클로라이드 첨가 후에 반응 용액에 첨가한다. 반응 개시시 브롬화나트륨, 브롬화칼륨 또는 티오닐 브로마이드를 첨가하는 것이 바람직하다. 예를 들어 기체 또는 아세트산 용액으로서의 브롬화수소를 바람직하게는, 티오닐 클로라이드 첨가 후에 1 내지 5시간, 바람직하게는 1 내지 2시간 동안 반응 용액에 첨가한다.
- [0066] 화학식 III의 화합물의 제조에서는, 기체 형태 또는 용액으로서의 브롬화수소를 첨가하는 것이 특히 바람직하다. 적합한 브롬화수소 용액은 아세트산 중의 브롬화수소 용액이다.
- [0067] 화학식 III의 화합물의 제조에서 유용한 용매는 티오닐 클로라이드에 대해 불활성인 용매, 바람직하게는 염소화 방향족 탄화수소, 또는 고비점 염소화 지방족 탄화수소, 보다 바람직하게는 클로로벤젠이다.
- [0068] 화학식 III의 화합물을 단리하지 않고 적합한 용매, 바람직하게는 수-불혼화성 유기 용매, 예를 들어 크실렌, 톨루엔, 트리플루오로메틸벤젠, 메틸테트라히드로푸란, 메틸 tert-부틸 에테르 또는 클로로벤젠, 바람직하게는 톨루엔 중에 용해 또는 현탁시키고, 이것을 후속 반응에서 사용하여 화학식 IV의 화합물을 얻는 것이 바람직하다.
- [0069] 티오닐 클로라이드는 과량으로, 바람직하게는 각 경우에 2-피콜린산 1 몰을 기준으로 하여 2 내지 15 몰, 바람직하게는 2 내지 8 몰, 보다 바람직하게는 2 내지 6 몰의 양으로 사용한다. 브롬화수소는 각 경우에 2-피콜린산 1 몰을 기준으로 하여 0.1 내지 0.5 몰, 바람직하게는 0.1 내지 0.3 몰의 양으로 사용한다. 브롬화나트륨은 각 경우에 2-피콜린산 1 몰을 기준으로 하여 0.1 내지 0.5 몰, 바람직하게는 0.1 내지 0.3 몰의 양으로 사용한다. 티오닐 브로마이드는 각 경우에 2-피콜린산 1 몰을 기준으로 하여 0.01 내지 0.2 몰, 바람직하게는 0.02 내지 0.15 몰의 양으로 사용한다. 반응 혼합물 중의 티오닐 클로라이드의 농도는 30 내지 80 중량%, 바람직하게는 40 내지 70 중량%이고, 반응 혼합물 중의 2-피콜린산의 농도는 5 내지 40 중량%, 바람직하게는 10 내지 25 중량%이다. 반응 용액 중의 브롬화수소의 농도는 0.5 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.75 내지 5 중량%이고, 반응 용액 중의 브롬화나트륨의 농도는 1 내지 10 중량%, 바람직하게는 1 내지 5 중량%이며, 반응 용액 중의 티오닐 브로마이드의 농도는 0.5 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.75 내지 5 중량%이다.
- [0070] 본 발명은, 적절하다면 "화학식 III의 화합물의 제조"에 기재된 바와 같이 2-피콜린산으로부터 출발하여 티오닐 클로라이드와 반응시켜 화학식 III의 화합물을 얻고, 적절하다면 이어서 "화학식 IV의 화합물의 제조"에 기재된 바와 같이 화학식 III의 화합물을 메틸아민 수용액과 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 얻고, 적절하다면 "화학식 V의 화합물의 제조"에 기재된 바와 같이 화학식 IV의 화합물을 4-아미노페놀과 반응시켜 화학식 V의 화합물을 얻고, 이어서 "화학식 II의 화합물의 제조"에 기재된 바와 같이 화학식 V의 화합물을 4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐 이소시아네이트와 반응시키고, 끝으로 "화학식 I의 화합물의 제조"에 기재된 바와 같이 화학식 II의 화합물을 p-톨루엔술폰산과 반응시킴으로써, 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 포함한다.
- [0071] 제1 단계에서, 화학식 V의 화합물을 15°C 초과 온도에서 이소시아네이트에 대해 불활성인 비염소화 유기 용매 중에서 4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐 이소시아네이트와 반응시켜 화학식 II의 화합물을 얻고, 제2 단계에서, 화학식 II의 화합물을 p-톨루엔술폰산과 혼합하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법이 바람직하다.
- [0072] 또한, 첫번째로, 카르보네이트염을 첨가하지 않고 화학식 IV의 화합물을 4-아미노페놀과 반응시켜 화학식 V의 화합물을 얻고, 적절하다면 테트라히드로푸란 및/또는 물의 존재 하에 화학식 V의 화합물의 염산염을 침전시키고, 그리고 이것을 물 중에 용해시키고, 6 내지 7의 pH를 확립하고, 결정화에 의해 화학식 V의 화합물을 단리하고, 두번째로, 화학식 V의 화합물을 에틸 아세테이트 중에서 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트와 반응시켜 화학식 II의 화합물을 얻고, 세번째로, 화학식 II의 화합물을 p-톨루엔술폰산과 반응시킴으로써, 화학식 I의 화합물을 수득하는 것이 바람직하다.
- [0073] 제1 단계에서, 화학식 V의 화합물을 15°C 초과 온도에서 이소시아네이트에 대해 불활성인 비염소화 유기 용매 중에서 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트와 반응시켜 화학식 II의 화합물을 얻고, 제2 단계에서, 화학식 II의 화합물을 40°C 내지 사용된 용매의 환류 온도 이하의 반응 온도에서 극성 용매 중에서 p-톨루엔술폰산과 반응시키는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법이 특히 바람직하다.
- [0074] 또한, 첫번째로, 티오닐 클로라이드, 및 적절하다면 브로마이드 화합물을 첨가함으로써 티오닐 클로라이드에 대해 불활성인 용매 중에서 2-피콜린산을 반응시켜 화학식 III의 화합물을 얻고, 두번째로, 톨루엔 중에 용해된 화학식 III의 화합물을 단리하지 않고 메틸아민 수용액에 첨가하여 화학식 IV의 화합물을 얻고, 세번째로, 화학

식 IV의 화합물을 염기의 존재 하에 4-아미노페놀과 반응시켜 화학식 V의 화합물을 얻고, 테트라히드로푸란 및/또는 물의 존재 하에 화학식 V의 화합물의 염산염을 형성하고, 그리고 이것을 물 중에 용해시키고, 6 내지 7의 pH를 확립하고, 결정화에 의해 화학식 V의 화합물을 단리하고, 네번째로, 화학식 V의 화합물을 적절하다면 에틸 아세테이트 중에서 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트와 반응시켜 화학식 II의 화합물을 얻고, 다섯번째로 화학식 II의 화합물을 p-톨루엔술폰산과 반응시킴으로써, 화학식 I의 화합물을 수득하는 것이 특히 바람직하다.

[0075] 또한 본 발명은, 적절하다면 "화학식 III의 화합물의 제조"에 기재된 바와 같이 2-피콜린산으로부터 출발하여 티오닐 클로라이드와 반응시켜 화학식 III의 화합물을 얻고, 적절하다면 이어서 "화학식 IV의 화합물의 제조"에 기재된 바와 같이 화학식 III의 화합물을 메틸아민 수용액과 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 얻고, 적절하다면 이어서 "화학식 V의 화합물의 제조"에 기재된 바와 같이 화학식 IV의 화합물과 4-아미노페놀을 반응시켜 화학식 V의 화합물을 얻고, 이어서 "화학식 II의 화합물의 제조"에 기재된 바와 같이 화학식 V의 화합물을 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트와 반응시킴으로써, 화학식 II의 화합물을 제조하는 방법을 포함한다.

[0076] 첫번째로, 카르보네이트염을 첨가하지 않고 화학식 IV의 화합물을 4-아미노페놀과 반응시켜 화학식 V의 화합물을 얻고, 적절하다면 테트라히드로푸란 및/또는 물의 존재 하에 화학식 V의 화합물의 염산염을 침전시키고, 그리고 이것을 물 중에 용해시키고, 6 내지 7의 pH를 확립하고, 결정화에 의해 화학식 V의 화합물을 단리하고, 두번째로, 화학식 V의 화합물을 적절하다면 에틸 아세테이트 중에서 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트와 반응시킴으로써, 화학식 II의 화합물을 수득하는 것이 바람직하다.

[0077] 첫번째로, 티오닐 클로라이드, 및 적절하다면 브로마이드 화합물을 첨가함으로써 티오닐 클로라이드에 대해 불활성인 용매 중에서 2-피콜린산을 반응시켜 화학식 III의 화합물을 얻고, 두번째로, 톨루엔 중에 용해된 화학식 III의 화합물을 단리하지 않고 메틸아민 수용액에 첨가하고, 이것을 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 얻고, 세번째로, 화학식 IV의 화합물을 염기의 존재 하에 4-아미노페놀과 반응시켜 화학식 V의 화합물을 얻고, 테트라히드로푸란 및/또는 물의 존재 하에 화학식 V의 화합물의 염산염을 형성하고, 그리고 이것을 물 중에 용해시키고, 6 내지 7의 pH를 확립하고, 결정화에 의해 화학식 V의 화합물을 단리하고, 네번째로, 화학식 V의 화합물을 적절하다면 에틸 아세테이트 중에서 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트와 반응시킴으로써, 화학식 II의 화합물을 수득하는 것이 특히 바람직하다.

[0078] 반응은 일반적으로 대기압에서 수행한다. 그러나, 승압 또는 감압 (예를 들어 0.5 내지 5 bar의 범위)에서 수행하는 것도 가능하다.

[0079] 또한 본 발명은, 상기 바람직한 부분의 모든 조합을 포함한다.

[0080] 이제, 본 발명을 비제한적인 바람직한 실시예를 참조로 하여 상세히 설명한다. 달리 언급하지 않는 한, 모든 양은 중량%에 대한 것이다.

[0081] **약어:**

[0082]	DCI	직접 화학 이온화 (MS에서)
[0083]	DMF	디메틸포름아미드
[0084]	DMSO	디메틸 술폰사이드
[0085]	EI	전자 충돌 이온화 (MS에서)
[0086]	ESI	전기분무 이온화 (MS에서)
[0087]	m.p.	융점
[0088]	MS	질량 분광측정법
[0089]	NMR	핵 자기 공명 분광법
[0090]	THF	테트라히드로푸란

**실시예**

[0091] 브루커(Bruker)로부터의 분광측정기를 이용하여 실온에서 <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼을 기록하였다. (달리 언급되지 않는

한) 중수소 디메틸술폰을 내부 표준물질로서 테트라메틸실란을 포함하는 용매로서 사용하였다.

[0092] 워터스 앤드 어플라이드 바이오시스템즈(Waters and Applied Biosystems)로부터의 분광측정기를 이용하여 MS 스펙트럼을 기록하였다. 상대적 신호 강도를 기재하였다 (기저 피크를 기준으로 한 백분율로).

[0093] 휴렛 팩커드(Hewlett Packard)로부터의 HP 1100을 이용하여 HPLC를 수행하였다. 각각의 실시예에 대해 소정의 조건을 언급하였다.

[0094] **4-{4-[(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노}-페녹시}-N-메틸피리딘-2-카르복사미드 및 그의 토실레이트염의 제조**

[0095] 단계 1:

[0096] 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드 히드로클로라이드

[0097] 방법 1a:

[0098] 2-피콜린산 (60 kg, 487 몰)을 클로로벤젠 (85 kg) 중에 현탁시키고, 70°C까지 가열하였다. 티오닐 클로라이드 (262.5 kg, 2206 몰)를 기체 방출 (SO<sub>2</sub> 및 HCl이 주성분임)이 효과적으로 조절될 수 있는 정도까지 첨가하였다. 70°C에서 1시간 동안 교반한 후, 기체 브롬화수소 (6 kg, 74 몰)를 1시간에 걸쳐 반응 용기내로 통과시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 90°C까지 가열하고, 13시간 동안 교반하였다. 30°C까지 냉각시킨 후, 과량의 티오닐 클로라이드 및 대부분의 클로로벤젠을 감압 (재킷 온도 75°C에서 최종 진공 50 mbar) 하에 증류시켰다. 톨루엔 (120 kg)을 첨가하고, 진공 증류를 반복하여 (재킷 온도 75°C에서 최종 진공 50 mbar), 여전히 남아있는 티오닐 클로라이드 및 대부분의 톨루엔을 제거하였다. 다시 톨루엔을 첨가 (225 kg)한 후, 조 화합물 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드 히드로클로라이드를 톨루엔 용액으로서 다음 단계에서 사용하였다.

[0099] 방법 1b:

[0100] 2-피콜린산 (60 kg, 487 몰)을 클로로벤젠 (85 kg) 중에 현탁시키고, 티오닐 브로마이드 (5.1 kg, 25 몰)를 첨가하였다. 72°C까지 가열한 후, 티오닐 클로라이드 (200 kg, 1681 몰)를 기체 방출 (SO<sub>2</sub> 및 HCl이 주성분임)이 효과적으로 조절될 수 있는 정도까지 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 90°C까지 가열하고, 13시간 동안 교반하였다. 20°C까지 냉각시킨 후, 과량의 티오닐 클로라이드 및 대부분의 클로로벤젠을 감압 (재킷 온도 75°C에서 최종 진공 50 mbar) 하에 증류시켰다. 톨루엔 (120 kg)을 첨가하고, 진공 증류를 반복하여 (재킷 온도 75°C에서 최종 진공 50 mbar), 여전히 남아있는 티오닐 클로라이드 및 대부분의 톨루엔을 제거하였다. 다시 톨루엔을 첨가 (225 kg)한 후, 조 화합물 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드 히드로클로라이드를 톨루엔 용액으로서 다음 단계에서 사용하였다.

[0101] 방법 1c:

[0102] 2-피콜린산 (28.3 kg, 230 몰) 및 브롬화나트륨 (3.8 kg, 37 몰)을 클로로 벤젠 (40 kg) 중에 현탁시켰다. 50°C까지 가열한 후, 티오닐 클로라이드 (94.5 kg, 794 몰)를 기체 방출 (SO<sub>2</sub> 및 HCl이 주성분임)이 효과적으로 조절될 수 있는 정도까지 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 85°C까지 가열하고, 19시간 동안 교반하였다. 20°C까지 냉각시킨 후, 과량의 티오닐 클로라이드 및 대부분의 클로로벤젠을 감압 (재킷 온도 75°C에서 최종 진공 50 mbar) 하에 증류시켰다. 톨루엔 (62 kg)을 첨가하고, 진공 증류를 반복하여 (재킷 온도 75°C에서 최종 진공 50 mbar), 여전히 남아있는 티오닐 클로라이드 및 대부분의 톨루엔을 제거하였다. 다시 톨루엔을 첨가 (80 kg)한 후, 조 화합물 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드 히드로클로라이드를 톨루엔 용액으로서 다음 단계에서 사용하였다.

[0103] 단계 2:

[0104] 4-클로로-N-메틸피리딘-2-카르복사미드

[0105] 반응 용기에 40% 수용액으로서의 메틸아민 (메틸아민 117 kg, 1507 몰)을 충전시켰다. 물 (97.5 kg)을 첨가하고, 용액을 -5°C까지 냉각시켰다. 톨루엔 중의 조 화합물 4-클로로피리딘-2-카르보닐 클로라이드 히드로클로라이드 (톨루엔 포함하여 대략 330 kg, 단계 1/방법 1a에 상술된 방법에 의해 2-피콜린산 60 kg으로부터 수득함)의 용액을 반응 혼합물의 온도가 30°C를 초과하지 않는 정도까지 첨가하였다. 20°C에서 1시간 동안 추가로 교반한 후, 불용성 성분을 반응 혼합물로부터 여과하였다. 상을 분리한 후, 유기상을 물 (90 kg)로 세척하였다. 보다 양호한 상 분리를 위해, 염화나트륨 5 kg을 첨가하였다. 대부분의 톨루엔을 감압 (재킷 온도 95°C에서 최

중 진공 40 mbar) 하에 유기상으로부터 증류시켰다. 따라서, 조 화합물 4-클로로-N-메틸피리딘-2-카르복사미드를 오렌지색 내지 암갈색 오일로서 수득하였고, 이것을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0106] 조 화합물은 히드로클로라이드 염에 의해 정제할 수 있고, 이를 단리하였다.

[0107] 37% 염산 (354 g, 3.59 몰)을 아세톤 (2 kg) 중의 조 화합물 4-클로로-N-메틸피리딘-2-카르복사미드 (500 g, 2.93 몰)의 용액에 반응 혼합물의 온도가 40℃를 초과하지 않는 정도까지 교반하며 첨가하였다. 대략 5℃까지 냉각시킨 후, 1시간 동안 교반을 계속하였다. 생성물을 여과하고, 아세톤 (580 g)으로 세척하고, 감압 (50℃, 80 mbar) 하에 건조시켰다. 이러한 방식으로, 4-클로로-N-메틸피리딘-2- 카르복사미드 히드로클로라이드 521 g (이론치의 86%)을 수득하였다.

m.p. 166-168°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz): δ = 2.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.88 (br. s, HCl / H<sub>2</sub>O); 7.77 (dd, *J* = 1.9, 5.1 Hz, 1H, 5-H); 8.03 (d, *J* = 1.6, 1H, 3-H); 8.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, 6-H); 8.90 (br. s, 1H, NH)

[0108] MS [DCI, NH<sub>3</sub>]: *m/e* = 188 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 171 [M+H]<sup>+</sup> (M =유리 염기).

[0109] 단계 3:

[0110] 4-(4-아미노페놀)-N-메틸피리딘-2-카르복사미드

[0111] 방법 3a:

[0112] 반응 용기 중에서, 조 화합물 4-클로로-N-메틸피리딘-2-카르복사미드 (상기한 반응 단계에서 2-피콜린산 60 kg 으로부터 출발하여 수득함) 대략 93 kg을 디메틸포름아미드 (445 kg)와 혼합하고, 이 용액에 p-아미노페놀 (50.5 kg, 463 몰) 및 칼륨 tert-부톡시드 (273 kg, 487 몰, 테트라히드로푸란 중의 20% 용액)을 연속하여 첨가하였다. 용기 내용물을 90℃까지 가열하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 15℃까지 냉각시킨 후, 테트라히드로푸란 (212 kg)을 첨가하고, 37% 염산 (116.5 kg, 1181 몰)을 반응 혼합물의 온도가 30℃를 초과하지 않는 정도까지 첨가하였다. 이어서 1시간 동안 교반한 후, 침전 생성물을 여과하고, 테트라히드로푸란으로 2회 (1회에 178 kg) 세척하였다. 통풍 건조시킨 후, 생성물을 증류수 (570 kg) 중에 용해시키고, 10% 수산화나트륨 용액 (193 kg, 483 몰)을 첨가함으로써 20℃에서 초기에 3.3 내지 3.5의 pH를 확립하였다. 이 pH에서, 용액을 표제 화합물 (0.5 kg)로 시딩(seeding)하고, 이어서 30분 동안 교반하였다. 그 후, 20℃에서 1시간내에 추가의 10% 수산화나트륨 용액 (118 kg, 296 몰)을 첨가하여 6 내지 7의 pH를 확립하고, 혼합물을 추가의 30분 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 고체를 증류수 (350 kg)로 세척하고, 감압 하에 대략 60℃에서 건조시켰다. 표제 화합물 92 kg (3 단계에 걸쳐 이론치의 78%)을 수득하였다.

[0113] 방법 3b:

[0114] 반응 용기 중에서, 조 화합물 4-클로로-N-메틸피리딘-2-카르복사미드 (상기한 반응 단계에서 2-피콜린산 60 kg 으로부터 출발하여 수득함) 대략 93 kg을 테트라히드로푸란 (350 kg), 4-아미노페놀 (58.4 kg, 535 몰), 테트라-N-부틸암모늄 히드로겐술페이트 (33.1 kg, 97.5 몰), 고체 수산화나트륨 (29.1 kg, 726 몰) 및 45% 수산화나트륨 용액 (65.3 kg, 734 몰)와 연속하여 혼합하였다. 혼합물을 65℃까지 가열하고, 이 온도에서 8시간 동안 교반하였다. 20℃까지 냉각시킨 후, 37% 염산 (238 kg, 2408 몰)을 반응 혼합물의 온도가 25℃를 초과하지 않는 정도까지 첨가하였다. 추가로 1시간 동안 교반한 후, 침전 생성물을 여과하고, 테트라히드로푸란 (300 kg)으로 세척하였다. 여전히 습윤성인 생성물을 물 (920 kg) 중에 용해시킨 후, 22.5% 수산화나트륨 용액 (70.7 kg, 398 몰)을 첨가함으로써 20℃에서 혼합물의 pH를 pH 3 내지 3.5로 조정하였다. 혼합물을 표제 화합물 (0.5 kg)로 시딩하고, 6 내지 7의 pH가 달성될 때까지 22.5% 수산화나트륨 용액 (50 kg, 281 몰)의 첨가를 계속하였다. 현탁액을 추가로 1시간 동안 교반하고, 이어서 생성물을 여과하고, 물 (150 kg)로 세척하고, 감압 (50℃, 최종 진공 40 mbar 미만) 하에 건조시켰다. 이러한 방식으로, 표제 화합물 88 kg (3 단계에 걸쳐 이론치의 74%)을 담갈색 결정으로서 수득하였다.



m.p. 114-116°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz): δ = 2.78 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H, NCH<sub>3</sub>); 5.21 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6.64, 6.86 (AA'BB' 쿼텟, *J* = 8.6 Hz, 4H, 방향족); 7.08 (dd, *J* = 2.4, 5.4 Hz, 1H, 5-H); 7.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 3-H); 8.46 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, 6-H); 8.78 (br. d, *J* = 4.5 Hz, 1H, NH)

MS (EI): *m/e* = 243 [M]<sup>+</sup>, 186 [M-CONHCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 109.

[0115] HPLC: 이너트실(Inertsil) ODS 3, 5 μm, ID 3 mm, 길이 25 cm (고정상); 유동: 0.5 mL/분; 245 nm; 용출액 A: 중성 암모늄 아세테이트 완충액, 용출액 B: 20 mL 중성 암모늄 아세테이트 완충액, 400 mL 아세트니트릴, 400 mL 메탄올; 선형 구배 12.5% B → 100% B (15분).

[0117] 체류 시간: 12.6분; 순도: > 95%.

[0118] 단계 4:

[0119] 4-{4-[(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노}페녹시}-N-메틸피리딘-2-카르복사미드

[0120] 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸-2-피리딘카르복사미드 (52.3 kg, 215 몰)을 에틸 아세테이트 (146 kg) 중에 현탁시키고, 현탁액을 대략 40°C까지 가열하였다. 이어서, 에틸 아세테이트 (58 kg) 중에 용해된 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트 (50 kg, 226 몰)를 온도가 60°C 미만으로 유지되는 정도까지 첨가하였다. 1시간내에 20°C까지 냉각시킨 후, 혼합물을 추가의 30분 동안 교반하고, 생성물을 여과하였다. 에틸 아세테이트 (30 kg)로 세척한 후, 생성물을 감압 (50°C, 80 mbar) 하에 건조시켰다. 표제 화합물 93 kg (이론치의 93%)을 무색 내지 약한 갈색 결정으로서 수득하였다.

m.p. 206-208°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz): δ = 2.79 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H, NCH<sub>3</sub>); 7.16 (dd, *J* = 2.5, 5.6 Hz, 1H, 5-H); 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H); 7.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 3-H); 7.60-7.68 (m, 4H, 2'-H, 6'-H, 5''-H, 6''-H); 8.13 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, 2''-H); 8.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 6-H); 8.81 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, NHCH<sub>3</sub>); 9.05 (br. s, 1H, NHCO); 9.25 (br. s, 1H, NHCO)

[0121] MS (ESI, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O): *m/e* = 465 [M+H]<sup>+</sup>.

[0122] 단계 5:

[0123] 4-{4-[(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노}페녹시}-N-메틸피리딘-2-카르복사미드 토실레이트

[0124] 방법 5a:

[0125] 4-{4-[(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노}페녹시}-N-메틸피리딘-2-카르복사미드 (47.5 kg, 100 몰)을 에탄올 (432 kg) 중에 현탁시키고, p-톨루엔술폰산 일수화물 (6.8 kg, 36 몰)을 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하고, 현탁액을 0.5시간내에 74°C까지 가열하였다. 혼합물을 여과에 의해 청정화한 후, 추가의 p-톨루엔술폰산 일수화물 (16.8 kg, 88 몰)을 에탄올 (41 kg) 중의 여과 용액으로서 40분내에 첨가하였다. 74°C에서 표제 화합물 0.63 kg으로 시딩함으로써 생성물의 결정화를 유도하였다. 120분내에 3°C까지 냉각시킨 후, 혼합물을 추가의 1시간 동안 교반하고, 생성물을 여과하였다. 고체를 에탄올로 2회 (1회에 88 kg) 세척하고, 감압 하에 건조시켰다. 표제 화합물 58 kg (이론치의 91%)을 무색 내지 약한 갈색 결정으로서 수득하였다.

m.p. 223-231°C (분해 하에 용융)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz): δ = 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H, NCH<sub>3</sub>); 5.9 (br. s, 1H, SO<sub>3</sub>H), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H); 7.17-7.22 (m, d, *J* = 8.8 Hz, 3H, 5-H, 3'-H, 5'-H); 7.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, 3-H); 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H); 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H); 7.63 (m, 1H, 5''-H); 7.67 (m, 1H, 6''-H); 8.14 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 2''-H); 8.53 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 6-H); 8.88 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, NHCH<sub>3</sub>); 9.10 (br. s, 1H, NHCO); 9.30 (br. s, 1H, NHCO).

[0126] MS (ESI, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O): *m/e* = 465 [M+H]<sup>+</sup>.

[0127] HPLC: 조르박스 이클립스(Zorbax Eclipse) XDB C-8, 3.5 μm, ID 2.1 mm, 길이 15 cm (고정상); 유동: 0.6 mL/

분; 235 nm; 용출액 A: 산성 포스페이트 완충액, 용출액 B: 에탄올/아세트니트릴=4/6 (V/V), 선형 구배 5% B → 43.5% B (22분), 이어서 선형 구배 43.5% B → 90% B (8분).

[0128] 체류 시간: p-톨루엔술폰산: ( $R_f$  1.8분); 표제 화합물: ( $R_f$  25.5분) 순도: > 99%.

[0129] 방법 5b:

[0130] 4-{4-[(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노}페녹시}-N-메틸피리딘-2-카르복사미드 (50 g, 0.1076 몰)을 이소프로판올 (300 g) 중에 현탁시켰다. 이어서, p-톨루엔술폰산 일수화물 (7.4 g, 0.039 몰) 및 물 50 g을 첨가하였다. 현탁액을 1시간내에 74°C까지 가열한 후, 이것을 여과하고, 이소프로판올 (50 g) 중의 p-톨루엔술폰산 일수화물 (17.13 g, 0.09 몰)의 여과 용액을 70°C에서 40분내에 첨가하였다. 74°C에서 표제 화합물로 시딩하고, 혼합물을 90분내에 30°C까지 냉각시키고, 이소프로판올 및 물을 감압 (70 내지 100 mbar) 하에 1.5 내지 3시간내에 증류시켰다. 증류 동안 이소프로판올 (400 g)을 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과하고, 이소프로판올로 2회 (1회에 140 g) 세척하고, 감압 하에 건조시켜, 표제 화합물 61.9 g (이론치의 90%)을 무색 내지 약한 갈색 결정으로서 수득하였다.

[0131] 방법 5c:

[0132] 4-{4-[(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노}페녹시}-N-메틸피리딘-2-카르복사미드 (50 g, 0.1076 몰)를 에틸 아세테이트 (500 g) 및 물 (10 g) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 0.5시간내에 69°C까지 가열하고, 물 (0.65 g) 및 에틸 아세테이트 (7.2 g)의 혼합물 중의 p-톨루엔술폰산 일수화물 (3.26 g, 0.017 몰)의 여과 용액을 첨가하였다. 여과 후, 에틸 아세테이트 (48 g) 및 물 (4.34 g)의 혼합물 중의 p-톨루엔술폰산 일수화물 (22 g, 0.11 몰)의 여과 용액을 첨가하였다. 혼합물을 2시간내에 23°C까지 냉각시켰다. 생성물을 여과하고, 에틸 아세테이트로 2회 (1회에 92.5 g) 세척하고, 감압 하에 건조시켰다. 표제 화합물 65.5 g (이론치의 96%)을 무색 내지 약한 갈색 결정으로서 수득하였다.

[0133] 방법 5d: (1 단계 방법으로서의 단계 4 + 5)

[0134] 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸-2-피리딘카르복사미드 (26.2 g, 0.1077 몰)를 에틸 아세테이트 (320 g) 중에 현탁시키고, 현탁액을 대략 40°C까지 가열하였다. 여과 후, 에틸 아세테이트 (32 g) 중의 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트 (25 g, 0.113 몰)의 여과 용액을 온도가 40°C 미만으로 유지되는 정도로 첨가하였다. 혼합물을 30분내에 71°C까지 가열하고, 물 10 g을 첨가한 후, 에틸 아세테이트 (20.4 g) 및 물 (6.7 g)의 혼합물 중의 p-톨루엔술폰산 일수화물 (24.8 g, 0.13 몰)의 여과 용액을 40분내에 계량하였다. 여과 후, 71°C에서 표제 화합물로 시딩하고, 2시간내에 25°C까지 냉각시키고, 생성물을 여과하였다. 에틸 아세테이트 (92.5 g)로 2회 세척하고, 생성물을 감압 (50°C, 125 mbar) 하에 건조시켰다. 표제 화합물 65.8 kg (이론치의 96.0%)을 무색 내지 약한 갈색 결정으로서 수득하였다.

[0135] 방법 5e: (1 단계 방법으로서의 단계 4 + 5)

[0136] 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸-2-피리딘카르복사미드 (10.4 g, 0.0427 몰)를 25°C에서 테트라히드로푸란 (44.4 g) 중에 용해시키고, 테트라히드로푸란 (6.8 g) 중에 용해된 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트 (10 g, 0.0448 몰)를 온도가 25°C 미만으로 유지되는 정도까지 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간내에 64°C까지 가열하고, 여과 후, 테트라히드로푸란 (27 g) 중에 용해된 p-톨루엔술폰산 일수화물 (9.7 g, 0.05 몰)의 여과 용액을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 64°C에서 표제 화합물로 시딩하고, 3시간내에 0°C까지 냉각시키고, 생성물을 여과하였다. 테트라히드로푸란 (18.5 g)으로 2회 세척한 후, 생성물을 감압 (50°C, 300 mbar) 하에 건조시켰다. 표제 화합물 22.2 kg (이론치의 81.6%)을 무색 내지 약한 갈색 결정으로서 수득하였다.