(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년09월15일
(11) 등록번호 10-1553211
(24) 등록일자 2015년09월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 233/65 (2006.01) *C07C 271/58* (2006.01)
C07C 275/64 (2006.01) *C07D 213/81* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7007688
(22) 출원일자(국제) 2008년09월10일
심사청구일자 2013년09월03일
(85) 번역문제출일자 2010년04월08일
(65) 공개번호 10-2010-0074175
(43) 공개일자 2010년07월01일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2008/003048
(87) 국제공개번호 WO 2009/034308
국제공개일자 2009년03월19일
(30) 우선권주장
1733/MUM/2007 2007년09월10일 인도(IN)
1734/MUM/2007 2007년09월10일 인도(IN)
(56) 선행기술조사문헌
US3407056 A
US6242385 A
WO2005121147 A1
WO2007064931 A1

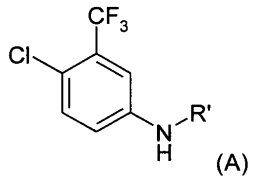
(73) 특허권자
씨아이피엘에이 엘티디.
인도 뭄바이 400 013 로워 파렐 간파트라오 카담 마르그 페닌슐라 비지니스 파크 시플라 하우스
(72) 발명자
라오 다르마라즈 라마찬드라
인도 마하라쉬트라 뭄바이 400 601 세인 (웨스트) 포크란 로드 2 가든 엔클레이브 4/403
칸칸 라젠드라 나라얀라오
인도 뭄바이-400 076 포와이 히라난다니 가든스 헤리티지 1204
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
오국진

전체 청구항 수 : 총 11 항 심사관 : 이선화

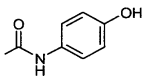
(54) 발명의 명칭 **RAF 키나아제 저해제의 제조방법 및 상기 제조방법에 사용되는 중간체**

(57) 요 약

화학식 (A)의 화합물의 사용을 포함하는 소라페닙 또는 그의 염의 제조방법이 제공된다.



(A)

식 중, R'은 수소, -C(O)OA, $-C(O)CX_3$, -OH C(O)NH_2, -C(O)-NHOH 또는  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또한, 일반식 (A), N-메틸-4-(4-우레이도페녹시)피콜린아미드, 4-(2-(메틸카르바모일)피리딘-4-일옥시)페닐카르바메이트 유도체 및 N-메틸-4-(4-(2,2,2-트리할로아세트아미도)페녹시)피콜린아미드의 중간체 화합물, 이들의 제조방법 및 소라페닙 제조에 있어서 이들의 용도가 제공된다.

(72) 발명자

가가레 마루티

인도 마하라쉬트라 세인 (웨스트) 400 607 콜쉐트 로드 도카리 204/4 쉬리 스와미크루파

치카리카르 산디프

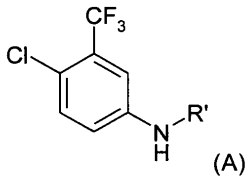
인도 뭄바이 400 069 안드헤리 (이스트) 에스.엔. 마르그 에스.엔. 나가르 텔리-갈리 크로스 레인 씨 에이치에스 삼파다 3층 에이-16

명 세 서

청구범위

청구항 1

4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 또는 그의 염을 화학식 (A)의 화합물과 축합하여 소라페닙을 얻는 것을 포함하는 소라페닙 또는 그의 염의 제조방법:

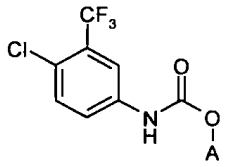


(A)

식 중, R'은 -C(O)OA, -C(O)CX_3, -C(O)NH_2, 또는 -C(O)-NHOH로 이루어진 군으로부터 선택되고, A는 C_{1-3} 알킬 또는 페닐이고, X는 할로겐이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화합물 (A)가 화학식 (2)를 갖고, 상기 제조방법이 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 또는 그의 염을 카르바메이트 유도체 (2)와 축합시켜 소라페닙을 얻는 것을 포함하는 제조방법:

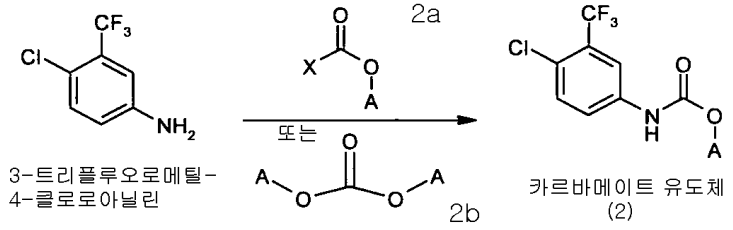


카르바메이트 유도체
(2)

식 중, A는 C_{1-3} 알킬 또는 페닐이다.

청구항 3

제2항에 있어서, 카르바메이트 유도체 (2)가 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린을 할로포르메이트 (2a) 또는 카르보네이트 유도체 (2b)와, 염기 및 용매 존재하에서, 반응시킴으로써 제조되는 것을 특징으로 하는 제조방법:



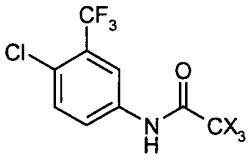
3-트리플루오로메틸-
4-클로로아닐린

카르바메이트 유도체
(2)

식 중, 할로포르메이트 (2a)에 있어서 A는 C_{1-3} 알킬 또는 페닐이고, X는 할로겐이며, 카르보네이트 (2b)에 있어서 A는 C_{1-3} 알킬 또는 페닐이거나 또는 두개의 A 기들이 함께 5 내지 7원환을 형성한다.

청구항 4

제1항에 있어서, 화합물 (A)가 화학식 (3)을 갖고, 상기 제조방법이 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 또는 그의 염을 아닐리드 유도체 (3)과 염기 존재하에서 축합시켜 소라페닙을 얻는 것을 포함하는 제조방법:

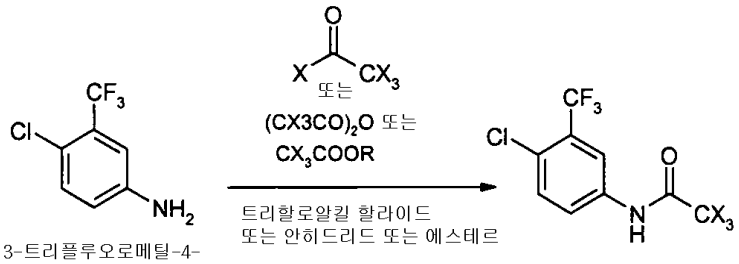


아닐리드 유도체 (3)

식 중, X는 할로겐이다.

청구항 5

제4항에 있어서, 아닐리드 유도체 (3)가 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린을 트리할로알킬 할라이드, 트리할로알킬 안히드리드 또는 트리할로알킬 에스테르와 반응시킴으로써 제조되는 것을 특징으로 하는 제조방법:

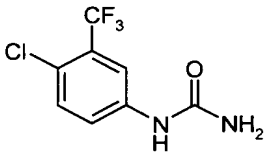


3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린

식 중, X는 할로겐이고, R은 C_{1-3} 알킬 기이다.

청구항 6

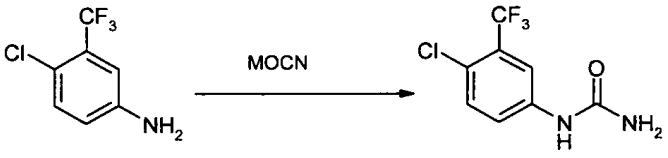
제1항에 있어서, 화합물 (A)가 화학식 (4)를 갖고, 상기 제조방법이 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 또는 그의 염을 우레아 유도체 (4)와 염기 존재하에서 축합시켜 소라페닙을 얻는 것을 포함하는 제조방법:



우레아 유도체 (4)

청구항 7

제6항에 있어서, 우레아 유도체 (4)가 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린을 알칼리 시아네이트와, 산 존재하에서, 반응시킴으로써 제조되는 것을 특징으로 하는 제조방법:



3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린

우레아 유도체 (4)

식 중, M은 알칼리 금속이다.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

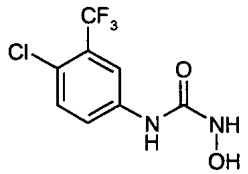
삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

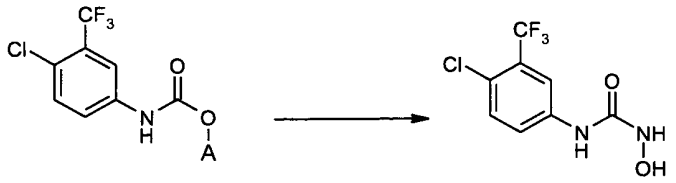
제1항에 있어서, 화합물 (A)가 화학식 (9)를 갖고, 상기 제조방법이 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 또는 그의 염을 히드록시 우레아 유도체 (9)와 축합시켜 소라페닙을 얻는 것을 포함하는 제조방법.



(9)

청구항 21

제20항에 있어서, 히드록실 우레아 유도체 (9)가 카르바메이트 유도체 (2)를 히드록실 아민과 양자성 용매 중에서 반응시킴으로써 제조되는 것을 특징으로 하는 제조방법:



카르바메이트 유도체
(2)

(9)

식 중, A는 C_{1-3} 알킬 또는 페닐이다.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

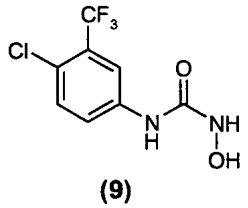
삭제

청구항 32

제1항 내지 제7항, 제20항, 및 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 소라페닙이 소라페닙 토실레이트로 전환되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 33

화학식 (9)를 갖는 화합물.



(9)

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

발명의 설명

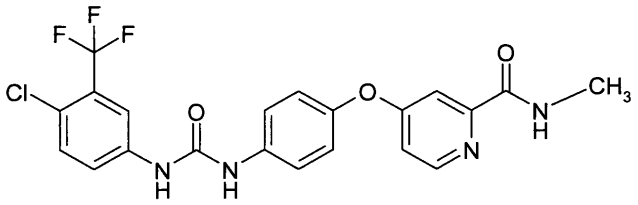
기 술 분 야

[0001] 본 발명은 4-(4-{3-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레이도}페녹시)-N^2-메틸피리딘-2-카르복스아미드 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 신규의 제조방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 4-(4-{3-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레이도}페녹시)-N^2-메틸피리딘-2-카르복스아미드는 통상 소라페닙(I)으로 알려져 있다. 소라페닙은 이의 토실레이트 염으로서 제조된다. 소라페닙은, 세포 분열 및 증식을 조절하는 RAF/MEK/ERK 신호전달경로의 중요한 성분인, 효소 RAF 키나아제를 차단한다: 또한, 소라페닙은 VEGFR-2/PDGFR-베타 신호전달 캐스케이드를 저해함으로써, 종양 혈관신생을 차단한다.

[0003] 바이엘에 의해 넥사바(Nexavar)로 시판되는 소라페닙은 진전된 신장 세포암(주로, 신장암)의 치료를 위해 승인되어 있다. 이는 또한, 진전된 간세포암(주로, 간암)의 치료를 위하여 FDA에 의해 "신속처리(Fast Track)" 지정을 받은 바 있다. 이는 Raf 키나아제, PDGF(혈소판-유래 성장인자), VEGF 수용체 2 & 3 키나아제, 및 줄기 세포 인자에 대한 c Kit 수용체에 대한 저분자 저해제이다.



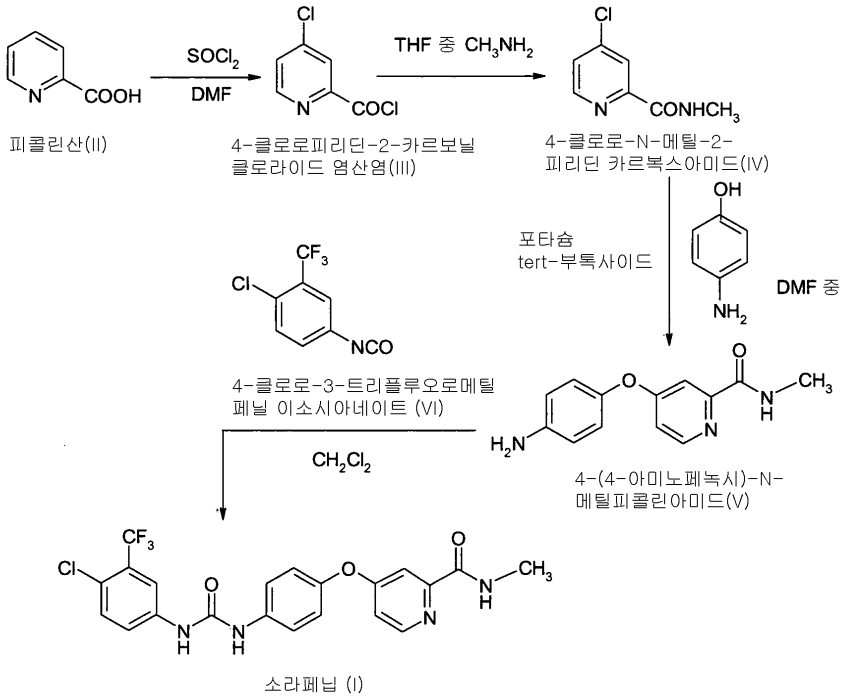
(I)

[0004]

[0005] 소라페닙 및 약학적으로 허용가능한 그의 염은 WO00042012에 개시되어 있다. 소라페닙은 또한 WO00041698에도 개시되어 있다. 이들 특허는 소라페닙의 제조방법을 개시하고 있다.

[0006] WO00042012 및 WO00041698은 반응식 I에 나타낸 바와 같은 제조방법을 기술하고 있으며, 상기 제조방법은 피콜린산(II)을 티오닐 클로라이드와 디메틸 포름아미드(DMF) 중에서 반응시켜 산 클로라이드 염(III)을 형성시키는 것을 포함한다. 상기 염은 다시 테트라히드로퓨란(THF) 중에 용해시킨 메틸아민과 반응시켜 카르복스아미드(IV)를 생성한다. 상기 카르복스아미드를 무수 DMF 및 포타슘 tert-부톡사이드 중에서 4-아미노페놀과 추가로 반응시킬 때, 4-(2-(N-메틸카르바모일)-4-피리딜옥시)아닐린(V)이 형성된다. 메틸렌 클로라이드 중에서 상기 아닐린과 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트(VI)와의 이어지는 반응은 소라페닙(I)을 생성한다. 상기 반응은 하기에 주어진 바와 같은 반응식 I로 나타내어진다.

[0007] 반응식 I



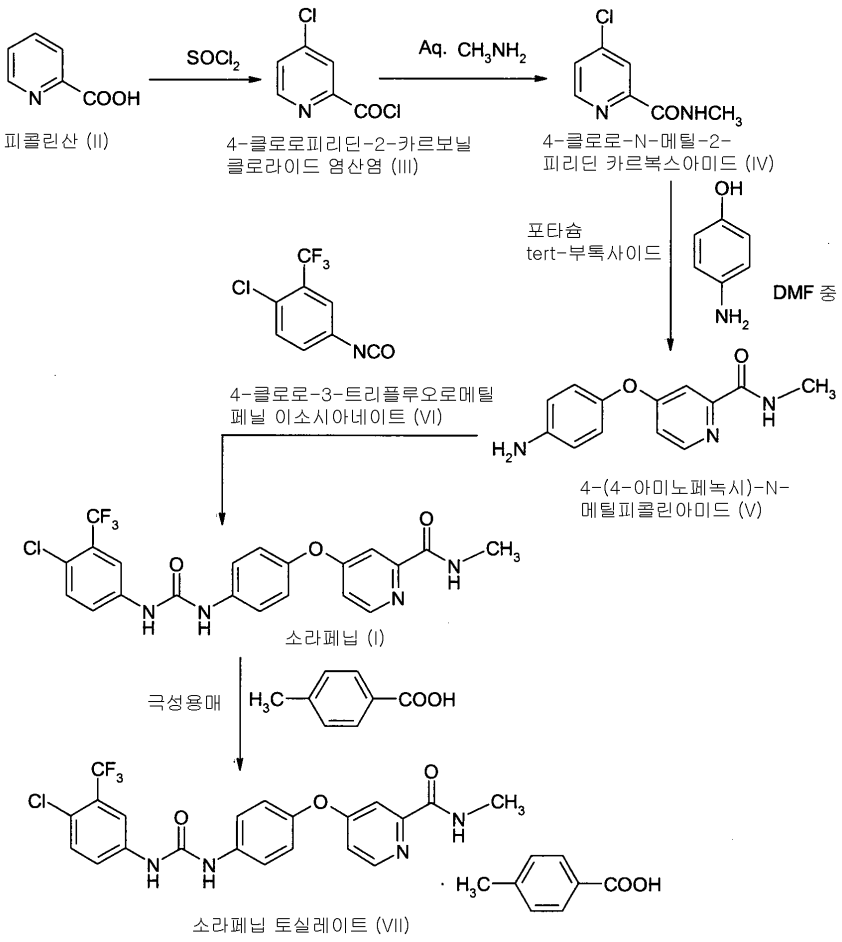
[0008]

[0009] WO2006034796는 또한 소라페닙 및 그의 토실레이트 염의 제조방법을 개시하고 있다. 상기 제조방법은 디메틸 포름아미드를 사용하지 않고, 티오닐 클로라이드에 대하여 불활성인 용매 중에서 2-피콜린산(II)을 티오닐 클로라이드와 반응시켜 산 클로라이드 염(III)을 형성시키는 것을 포함한다. 상기 산 염은 메틸아민의 수성용액 또는 메틸아민 가스와 추가로 반응시켜 화합물 (IV)를 얻는다. 화합물 (IV)는 다시, 카르보네이트 염의 첨가와 함께 염기 존재하에서, 4-아미노페놀과 반응시켜 화합물 (V)를 생성한다.

[0010] 화합물 (V)는 또한, 물 존재하에서 상전이 촉매의 첨가와 함께, 화합물 (IV)를 4-아미노페놀과 반응시킴으로써

얻어질 수 있다. 화합물 (V)를 4-클로로-3-(트리플루오로메틸) 페닐 이소시아네이트(VI)와, 이소시아네이트에 대하여 불활성인 비-클로로화된 유기 용매 중에서, 반응시키면, 소라페닙 (I)이 생성된다. 소라페닙을 극성용매 중의 p-톨루엔술폰산과 혼합함으로써 소라페닙 토실레이트(VII)를 생성한다. 상기 반응은 하기에 주어진 바와 같은 반응식 II에 의해 나타내어진다.

[0011] 반응식 II



[0012]

[0013] 소라페닙의 합성에 있어서 핵심 단계는 상기 우레아 결합의 형성이다. 선행문헌에 개시된 제조방법은 이소시아네이트와 아민과의 반응을 포함한다. 이들 이소시아네이트 화합물들은 상업적으로 구입할 수 있으나 매우 고가이다. 또한, 이소시아네이트의 합성은 매우 어려우며, 이는 주의 깊고 숙련된 시약 취급을 필요로 한다.

[0014] 이소시아네이트는 아민과 포스겐, 또는 비스(트리클로로메틸) 카르보네이트(트리포스겐) 또는 트리클로로메틸 클로로포르메이트(디포스겐)과 같은 포스겐 등가물과의 반응에 의해 제조된다. 이소시아네이트는 또한 아지드와 같은 위험한 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 또한, 이소시아네이트의 제조방법은 강산, 고온 등과 같은 가혹한 반응 조건을 필요로 한다. 또한, 이러한 이소시아네이트를 아민과 반응시켜 우레아를 생성시킨다.

[0015] 이소시아네이트의 반응은 하나 또는 그 이상의 단점을 지닌다. 예를 들어, 포스겐 또는 포스겐 등가물들은 대량으로 사용 및 취급하기가 매우 위험하다. 이들 시약은 친환경적이지 않다. 이소시아네이트는 열역학적으로 불안정한 화합물이며, 저장 중에 분해되고, 많은 유기 화합물들과 양립가능하지 않다. 따라서, 이소시아네이트의 사용은 산업적 규모의 적용에 적합하지 않다.

[0016] 따라서, 대량 생산을 위하여 간단하고 덜 위험한 제조방법을 개발하여야 하는 필요성이 존재한다. 또한, 가능한 한 위험한 화학물질의 사용을 피하여야 하는 필요성, 및 특별한 주의 없이도 저장, 취급될 수 있고 또한 친환경적인 더욱 안전한 시약을 사용하여야 하는 필요성이 존재한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] **발명의 목적**

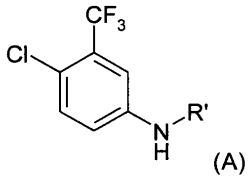
[0018] 소라페닙 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 합성을 위한 신규의 핵심 중간체를 제공하는 것이 본 발명의 목적이다.

[0019] 소라페닙 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 합성에 유용한 상기 신규의 핵심 중간체의 제조방법을 제공하는 것이 본 발명의 다른 목적이다.

[0020] 상기 신규의 핵심 중간체를 사용하여, 소라페닙 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 간단하고 신규한 제조방법을 제공하는 것이 본 발명의 또다른 목적이다.

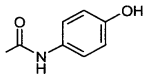
[0021] **발명의 요약**

[0022] 본 발명의 첫번째 태양에 따라, 화학식 (A)의 화합물이 제공된다:



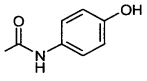
(A)

[0023]

[0024] 식 중, R'은 -C(O)OA, $-C(O)CX_3$, $-C(O)NH_2$, -C(O)-NHOH 또는  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0025] 상기 화학식 (A)의 신규 화합물은 소라페닙 또는 그의 염에 대한 많은 신규의 제조방법에서 사용될 수 있다. 화학식 (A)의 화합물의 제조방법 및 화학식 (A)의 화합물을 사용한 소라페닙 또는 그의 염의 제조방법 모두 이소시아네이트 유도체의 사용을 포함하지 않는다. 상기에서 논의된 바와 같이, 이소시아네이트는 고가이고, 제조 및 사용하기에 위험하기 때문에, 큰 단점을 갖는다. 이에 반하여, 본 발명의 화학식 (A)의 화합물은 사용하기에 간편하고 안전하기 때문에, 종래기술의 이소시아네이트에 비하여 산업적인 규모 증대에 더욱 적합하다. 그러므로, 본 발명의 제조방법은 큰 장점을 갖는다.

[0026] 일 구현예에서, 화합물 (A)에서 R'은 수소이고, 화학식 (A)의 화합물은 4-클로로-3-트리플루오로메틸아닐린이다. 이 구현예에서, 4-클로로-3-트리플루오로메틸아닐린과 축합되어 소라페닙을 형성하는 화합물들(화합물 (6) 및 (7), 이하에서 더욱 상세히 기술됨)은 신규하다. 이들 중간체들은 상기한 바와 동일한 이유, 즉 이들은 종래기술에서 사용된 이소시아네이트에 비하여 사용하기에 안전하고 간단하기 때문에, 큰 장점을 갖는다.

[0027] 다른 구현예에서, R'은  이고, 화학식 (A)의 화합물은 이하에서 더욱 상세히 기술되는 화합물 (1)이다.

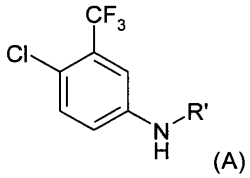
[0028] 다른 구현예에서, R'은 -C(O)OA이고, 화학식 (A)의 화합물은 이하에서 더욱 상세히 기술되는 카르바메이트 유도체 (2)이다.

[0029] 다른 구현예에서, R'은 $-C(O)CX_3$이고, 화학식 (A)의 화합물은 이하에서 더욱 상세히 기술되는 아닐리드 유도체 (3)이다.

[0030] 다른 구현예에서, R'은 $-C(O)NH_2$이고, 화학식 (A)의 화합물은 이하에서 더욱 상세히 기술되는 우레아 유도체 (4)이다.

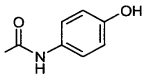
[0031] 다른 구현예에서, R'은 -C(O)-NHOH이고, 화학식 (A)의 화합물은 이하에서 더욱 상세히 기술되는 히드록시 우레아 유도체 (9)이다.

[0032] 본 발명의 다른 태양에 따라, 화학식 (A)의 화합물의 사용을 포함하는 소라페닙 또는 그의 염의 제조방법이 제공된다:

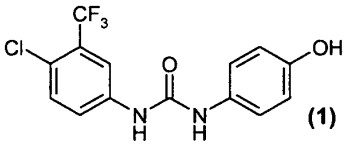


(A)

[0033]

[0034] 식 중, R'은 수소, -C(O)OA, -C(O)CX_3, -C(O)NH_2, -C(O)-NHOH 또는  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

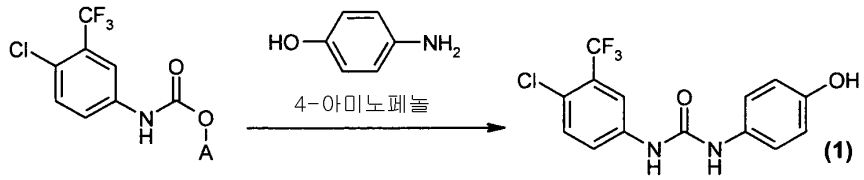
[0035] 본 발명의 다른 태양에 따라, 화학식 (1)의 화합물이 제공된다.



(1)

[0036]

[0037] 본 발명의 다른 태양에 따라, 카르바메이트 유도체 (2)를 4-아미노페놀과, 용매 존재하에서, 반응시켜 카르바메이트 유도체 (2)를 얻는 것을 포함하는 화학식 (1)의 화합물의 제조방법이 제공된다:



4-아미노페놀

카르바메이트 유도체 (2)

(1)

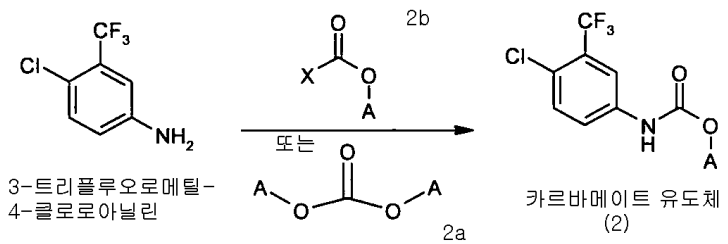
[0038]

[0039] 식 중, A는 알킬 또는 아릴이다. 일 구현예에서, 알킬은 C_{1-3} 알킬, 적합하게는 메틸, 에틸, 이소-프로필 또는 n-프로필이다. 다른 구현예에서, 아릴은 페닐이다. 일 구현예에서, 상기 카르바메이트 유도체는 하기에서 기술된 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[0040] 카르바메이트 유도체 (2)와 4-아미노페놀과의 반응은 0 내지 60℃, 바람직하게는 40 내지 60℃ 범위의 온도에서 수행될 수 있다.

[0041] 상기 용매는 물, 메틸렌 디클로라이드(MDC), 에틸렌 디클로라이드, 테트라히드로퓨란(THF), 1,4-디옥산, 메틸 이소부틸 케톤, 에틸 메틸 케톤, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸술폭사이드(DMSO), 에틸 아세테이트, 아세톤, 아세토니트릴 또는 이들의 혼합물과 같은 유기용매를 포함할 수 있다.

[0042] 본 발명의 다른 태양에 따라, 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린을 할로포르메이트 (2a) 또는 카르보네이트 유도체 (2b)와, 염기 및 용매 존재하에서, 반응시켜 카르바메이트 유도체 (2)를 얻는 것을 포함하는 카르바메이트 유도체 (2)의 제조방법이 제공된다:



2b

또는

2a

3-트리플루오로메틸-
4-클로로아닐린

카르바메이트 유도체
(2)

[0043]

[0044] 식 중, 할로포르메이트 (2a)에 있어서 A는 알킬 또는 아릴이고, 카르보네이트 (2b)에 있어서 A는 알킬 또는 아

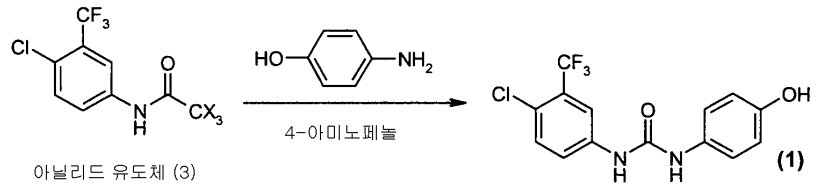
릴이거나 또는 두개의 A 기들이 함께 5 내지 7원환을 형성한다. 상기 카르바메이트 유도체 (2)는 화학식 (1)의 화합물을 제조하기 위한 상기에서 기술한 제조방법에서 사용될 수 있다.

[0045] 일 구현예에서, 알킬은 C_{1-3} 알킬, 적합하게는 메틸, 에틸, 이소-프로필 또는 n-프로필이다. 다른 구현예에서, 아릴은 페닐이다. 상기 카르보네이트 유도체는 지방족 화합물일 수 있다. 선택적으로 상기 카르보네이트 유도체는 시클릭 화합물일 수 있으며, 즉 두개의 A 기들이 결합하여 5 내지 7원환을 형성할 수 있다. 상기 A 기를 구성하는 고리 요소들(ring members)은 적절하게는 CH_2 기이다. 일 구현예에서, 상기 두개의 산소 고리 요소를 결합하는 상기 카르보네이트의 모이어티는 $-CH_2CH_2$이다. 일 구현예에서, 상기 할로포르메이트 또는 카르보네이트 유도체는 페닐 클로로포르메이트, 메틸 클로로포르메이트, 에틸 클로로포르메이트, 디에틸 카르보네이트 및 [1,3]디옥솔란-2-온으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0046] 사용되는 염기는 유기 또는 무기염기일 수 있다. 무기염기는 포타슘 tert-부톡사이드, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화암모늄, 소듐 메톡사이드, 포타슘 메톡사이드, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등으로부터 선택될 수 있다. 유기염기는 피리딘, 디메틸 아민, 트리에틸 아민, N,N-디이소프로필에틸 아민 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔으로부터 선택될 수 있다.

[0047] 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린과 할로포르메이트 또는 카르보네이트 유도체와의 반응은 -10 내지 25℃, 바람직하게는 -5 내지 5℃ 범위의 온도에서 수행될 수 있다. 전형적으로, 할로포르메이트 또는 카르보네이트 유도체의 첨가 동안에 반응 혼합물의 원하는 온도를 유지하도록, 상기 할로포르메이트 또는 카르보네이트 유도체는 서서히 첨가된다.

[0048] 본 발명의 다른 태양에 따라, 아닐리드 유도체 (3)을 4-아미노페놀과 용매 중에서 반응시켜 화합물 (1)을 얻는 것을 포함하는 화학식 (1)의 화합물의 제조방법이 제공된다:



아닐리드 유도체 (3)

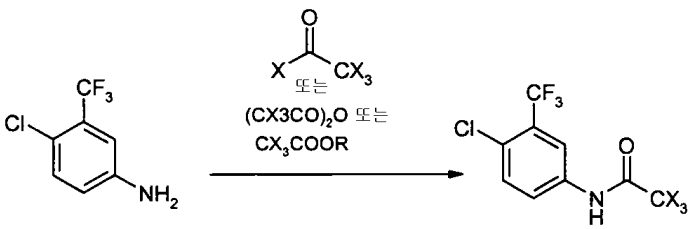
[0049]

[0050] 식 중, X는 할로겐이다. 일 구현예에서, 화학식 (3)의 화합물은 하기에서 기술한 방법에 따라 제조된다.

[0051] 일 구현예에서, 상기 반응은 100 내지 140℃, 바람직하게는 110 내지 120℃ 범위의 온도에서 수행된다.

[0052] 상기 용매는 물, 메틸렌 디클로라이드(MDC), 에틸렌 디클로라이드, 테트라히드로퓨란(THF), 1,4-디옥산, 메틸 이소부틸 케톤, 에틸 메틸 케톤, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸술폭사이드(DMSO), 에틸 아세테이트, 아세톤, 아세토니트릴 또는 이들의 혼합물과 같은 유기 용매를 포함할 수 있다.

[0053] 본 발명의 다른 태양에 따라, 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린을 트리할로알킬 할라이드, 트리할로알킬 안히드리드 또는 트리할로알킬 에스테르와 반응시켜 아닐리드 유도체 (3)을 얻는 것을 포함하는, 아닐리드 유도체 (3)의 제조방법이 제공된다:



[0054]

[0055] 식 중, X는 할로겐이고, R은 알킬 기이다.

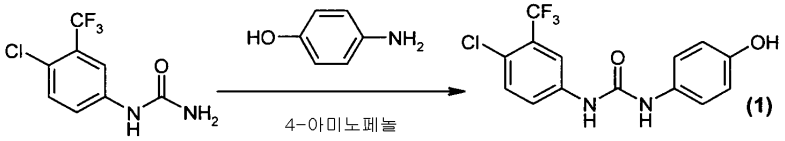
[0056] 트리할로알킬 할라이드 또는 안히드리드 또는 에스테르에 있어서 X는 염소, 브롬, 요오드와 같은 할로겐, 바람직하게는 염소이다.

[0057] 일 구현예에서, 상기 트리할로알킬 할라이드 또는 안히드리드 또는 에스테르는 트리클로로아세틸 클로라이드, 트리브로모아세틸 클로라이드, 트리클로로 산 안히드리드, 에틸 트리클로로아세테이트, 메틸 트리클로로아세테이트, 페닐 트리클로로아세테이트 및 에틸 트리브로모아세테이트로부터 선택된다.

[0058] 상기 트리할로알킬 할라이드 또는 안히드리드 또는 에스테르의 반응은 -5 내지 25℃ 범위의 온도에서 수행될 수 있다. 전형적으로, 트리할로알킬 할라이드 또는 안히드리드 또는 에스테르의 첨가 동안에 반응 혼합물의 원하는 온도를 유지하도록, 상기 트리할로알킬 할라이드 또는 안히드리드 또는 에스테르는 서서히 첨가된다.

[0059] 선택적으로, 상기 반응은 염기 존재하에서 수행된다. 사용되는 염기는 유기 또는 무기염기일 수 있다. 무기염기는 포타슘 tert-부톡사이드, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화암모늄, 소듐 메톡사이드, 포타슘 메톡사이드, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등으로부터 선택될 수 있다. 유기염기는 피리딘, 디메틸 아민, 트리에틸 아민, N,N-디이소프로필에틸 아민 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔으로부터 선택될 수 있다.

[0060] 본 발명의 다른 태양에 따라, 우레아 유도체 (4)를 4-아미노페놀과 용매 중에서 반응시켜 화합물 (1)을 얻는 것을 포함하는 화학식 (1)의 화합물의 제조방법이 제공된다.



우레아 유도체 (4)

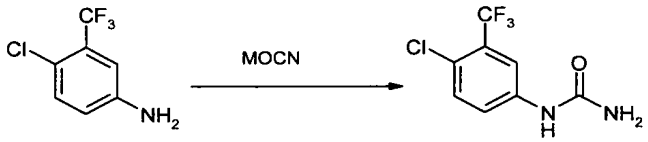
[0061]

[0062] 일 구현예에서, 상기 우레아 유도체 (4)는 하기에서 기술된 제조방법에 따라 제조된다.

[0063] 일 구현예에서, 상기 우레아 유도체 (4)는 4-아미노페놀과 혼합되고, 상기 반응 혼합물은 70 내지 100℃, 바람직하게는 80 내지 90℃ 범위의 온도로 가열된다.

[0064] 상기 용매는 물, 메틸렌 디클로라이드(MDC), 에틸렌 디클로라이드, 테트라히드로퓨란(THF), 1,4-디옥산, 메틸 이소부틸 케톤, 에틸 메틸 케톤, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸술폭사이드(DMSO), 에틸 아세테이트, 아세톤, 아세토니트릴 또는 이들의 혼합물과 같은 유기용매일 수 있다.

[0065] 본 발명의 다른 태양에 따라, 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린을 알칼리 시아네이트와, 산 존재하에서, 반응시켜 우레아 유도체 (4)를 얻는 것을 포함하는, 우레아 유도체 (4)의 제조방법이 제공된다:



3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린

우레아 유도체 (4)

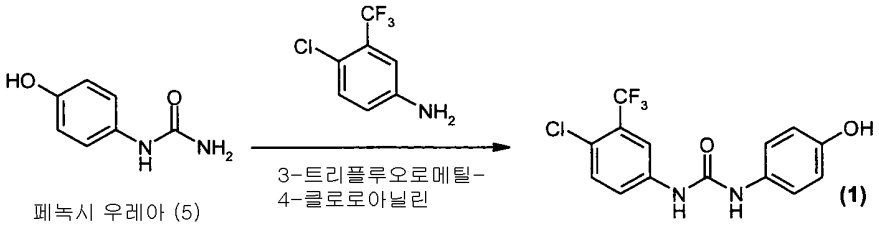
[0066]

[0067] 식 중, M은 알칼리 금속이다. 일 구현예에서, 상기 우레아 유도체 (4)는 화학식 (1)의 화합물을 제조하기 위한 상기에서 기술된 제조방법에서 사용될 수 있다.

[0068] 상기 알칼리 시아네이트 중의 M은 나트륨, 칼륨, 칼슘 또는 리튬과 같은 알칼리 금속, 바람직하게는 나트륨이다. 전형적으로, 상기 알칼리 시아네이트는, 적절하게는 40 내지 50℃ 범위의 온도에서, 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린에 서서히 첨가된다.

[0069] 상기 산은 유기 또는 무기산일 수 있다. 유기산은 아세트산, 옥살산, 벤조산, 구연산, 숙신산, 벤젠술폰산, 타르타르산 또는 메탄술폰산과 같은 산으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 무기산은 염산, 브롬산, 황산, 질산, 또는 인산과 같은 산으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0070] 본 발명의 다른 태양에 따라, 페녹시 우레아 (5)를 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린과 용매 중에서, 염기 존재하에서, 반응시켜 화합물 (1)을 얻는 것을 포함하는 화학식 (1)의 화합물의 제조방법이 제공된다.



[0071]

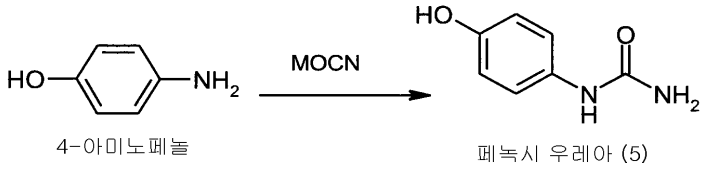
[0072] 일 구현예에서, 상기 페녹시 우레아 (5)는 하기에서 기술된 제조방법에 따라 제조된다.

[0073] 일 구현예에서, 상기 페녹시 우레아 (5) 및 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린과의 반응은 100 내지 150℃ 범위의 온도에서 수행된다.

[0074] 사용되는 염기는 유기 또는 무기염기일 수 있다. 무기염기는 포타슘 tert-부톡사이드, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화암모늄, 소듐 메톡사이드, 포타슘 메톡사이드, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등으로부터 선택될 수 있다. 유기염기는 피리딘, 디메틸 아민, 트리에틸 아민, N,N-디이소프로필에틸 아민 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔으로부터 선택될 수 있다.

[0075] 상기 용매는 물, 메틸렌 디클로라이드(MDC), 에틸렌 디클로라이드, 테트라히드로퓨란(THF), 1,4-디옥산, 메틸 이소부틸 케톤, 에틸 메틸 케톤, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸술폭사이드(DMSO), 에틸 아세테이트, 아세톤, 아세토니트릴 또는 이들의 혼합물과 같은 유기용매일 수 있다.

[0076] 본 발명의 다른 태양에 따라, 4-아미노페놀을 알칼리 시아네이트와 산 존재하에서 반응시켜 페녹시 우레아 (5)를 얻는 것을 포함하는 페녹시 우레아 (5)의 제조방법이 제공된다:



[0077]

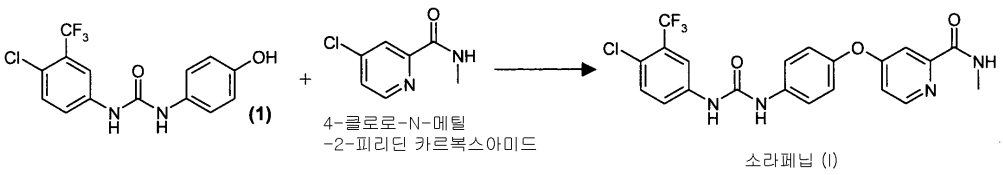
[0078] 식 중, M은 알칼리 금속이다. 일 구현예에서, 상기 페녹시 우레아 (5)는 화학식 (1)의 화합물을 제조하기 위한 상기에서 기술된 제조방법에서 사용된다.

[0079] 상기 알칼리 시아네이트 중의 M은 나트륨, 칼륨, 칼슘 또는 리튬과 같은 알칼리 금속, 바람직하게는 나트륨이다.

[0080] 상기 산은 유기 또는 무기산일 수 있다. 유기산은 아세트산, 옥살산, 벤조산, 구연산, 숙신산, 벤젠술폰산, 타르타르산 또는 메탄술폰산과 같은 산으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 무기산은 염산, 브롬산, 황산, 질산, 또는 인산과 같은 산으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0081] 전형적으로, 상기 알칼리 시아네이트는 상기 4-아미노페놀에 서서히 첨가된다. 상기 반응은 20 내지 25℃ 범위의 온도에서 수행될 수 있다.

[0082] 본 발명의 다른 태양에 따라, 화학식 (1)의 화합물을 4-클로로-N-메틸-2-피리딘 카르복스아미드와 염기 존재하에서 반응시켜 소라페닙을 얻는 단계 및 선택적으로 소라페닙을 그의 염으로 전환하는 단계를 포함하는 소라페닙 또는 그의 염의 제조방법이 제공된다.



[0083]

[0084] 사용되는 염기는 유기 또는 무기염기일 수 있다. 무기염기는 포타슘 tert-부톡사이드, 수산화칼륨, 수산화나트

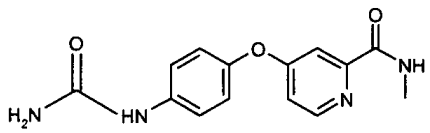
륨, 수산화암모늄, 소듐 메톡사이드, 포타슘 메톡사이드, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등으로부터 선택될 수 있다. 유기염기는 피리딘, 디메틸 아민, 트리에틸 아민, N,N-디이소프로필에틸 아민 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔으로부터 선택될 수 있다.

[0085] 상기 반응은 20 내지 80℃ 범위의 온도에서 수행될 수 있다.

[0086] 일 구현예에서, 소라페닙은 소라페닙 토실레이트로 전환된다.

[0087] 일 구현예에서, 화학식 (1)의 화합물은 상기에서 기술된 제조방법 중 하나에 따라 제조된다.

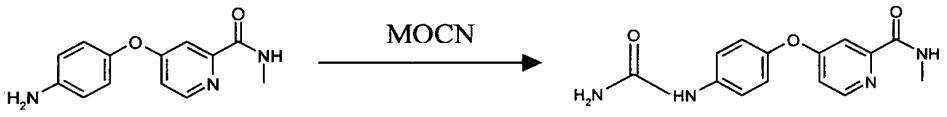
[0088] 본 발명의 다른 태양에 따라, 화학식 (6)의 화합물이 제공된다.



(6)

[0089]

[0090] 본 발명의 다른 태양에 따라, 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 또는 그의 염을 알칼리 시아네이트와 양자성 용매 존재하에서 반응시켜 화합물 (6)를 얻는 것을 포함하는 화학식 (6)의 화합물의 제조방법이 제공된다:



4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 (V)

(6)

[0091]

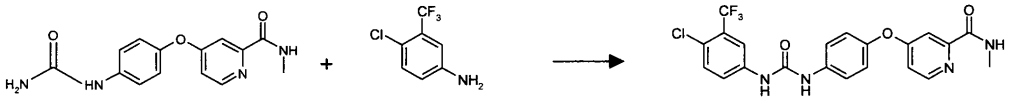
[0092] 식 중, M는 알칼리 금속이다. 일 구현예에서, 화학식 (6)의 화합물은 소라페닙 또는 그의 염의 제조를 위한 상기에서 기술된 제조방법에서 사용된다.

[0093] 상기 알칼리 시아네이트 중의 M은 나트륨, 칼륨, 칼슘 또는 리튬과 같은 알칼리 금속, 바람직하게는 나트륨이다.

[0094] 상기 양자성 용매는 아세트산, 옥살산, 벤조산, 구연산, 숙신산, 벤젠술폰산, 타르타르산, 메탄술폰산, 또는 무기산과 같은 산으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 무기산은 염산, 브롬산, 황산, 질산, 또는 인산과 같은 산으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0095] 상기 알칼리 시아네이트는 20-25℃에서 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 또는 그의 염에 첨가될 수 있다. 알칼리 금속 시아네이트의 첨가 동안에 반응 혼합물의 원하는 온도를 유지하도록, 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드로의 알칼리 시아네이트의 첨가는 전형적으로 서서히 수행된다. 첨가 후, 상기 반응 혼합물을 교반하여 중간체 (6)을 얻을 수 있다.

[0096] 본 발명의 다른 태양에 따라, 화합물 (6)을 4-클로로-3-트리플루오로메틸아닐린과, 염기 및 용매 존재하에서, 반응시켜 소라페닙을 얻는 단계 및 선택적으로 소라페닙을 그의 염으로 전환하는 단계를 포함하는 소라페닙 또는 그의 염의 제조방법이 제공된다.



(6) 4-클로로-3-트리플루오로메틸아닐린 소라페닙 (I)

[0097]

[0098] 일 구현예에서, 상기 염기는 포타슘 tert-부톡사이드, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화암모늄, 소듐 메톡사이드, 포타슘 메톡사이드, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 피리딘, 디메틸 아민, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸 아민 또는 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔이다.

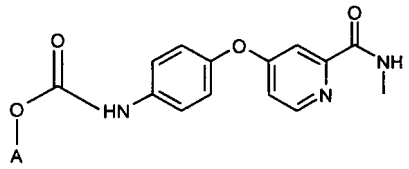
[0099] 상기 용매는 물, 메틸렌 디클로라이드(MDC), 에틸렌 디클로라이드, 테트라히드로퓨란(THF), 1,4-디옥산, 메틸이

소부틸 케톤, 에틸메틸 케톤, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸술폭사이드(DMSO), 에틸 아세테이트, 아세톤, 아세토니트릴 또는 이들의 혼합물과 같은 유기용매를 포함할 수 있다.

[0100] 일 구현예에서, 소라페닙은 소라페닙 토실레이트로 전환된다.

[0101] 일 구현예에서, 화학식 (6)의 화합물은 상기에서 기술된 제조방법에 따라 제조된다.

[0102] 본 발명의 다른 태양에 따라, 화학식 (7)의 화합물이 제공된다.

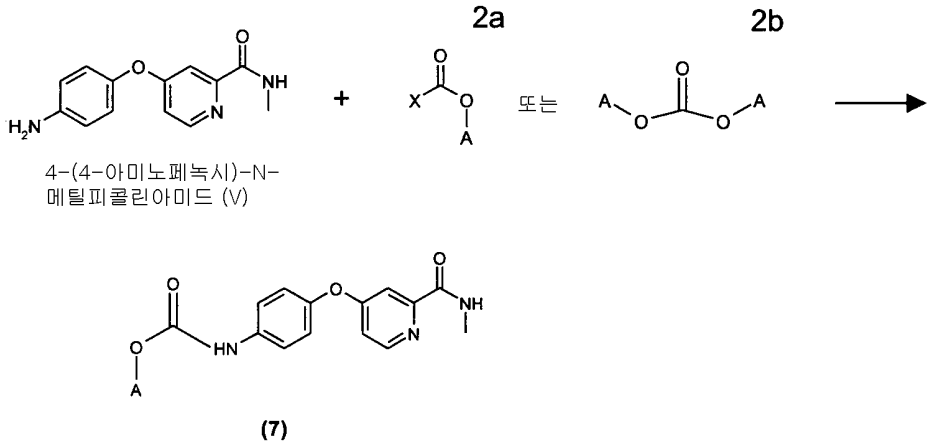


(7)

[0103]

[0104] 식 중, A는 알킬 또는 아릴이다. 일 구현예에서, 알킬은 C_{1-3} 알킬, 적합하게는 메틸, 에틸, 이소-프로필 또는 n-프로필이다. 다른 구현예에서, 아릴은 페닐이다.

[0105] 본 발명의 다른 태양에 따라, 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 또는 그의 염을 할로포르메이트 (2a) 또는 카르보네이트 유도체 (2b)와 염기 존재하에서 반응시켜 화학식 (7)의 화합물을 얻는 것을 포함하는 화학식 (7)의 화합물의 제조방법이 제공된다:



[0106]

[0107] 식 중, 할로포르메이트 (2a)에 있어서 A는 알킬 또는 아릴이고, 카르보네이트 (2b)에 있어서 A는 알킬 또는 아릴이거나 또는 두개의 A 기들이 함께 5 내지 7원환을 형성한다.

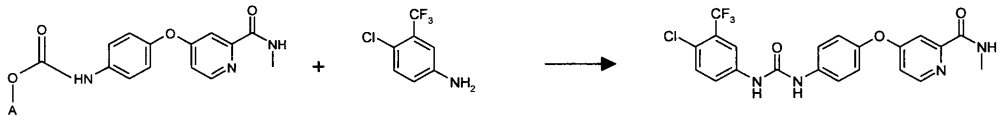
[0108] 일 구현예에서, 상기 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 또는 그의 염은 상기 할로포르메이트 또는 카르보네이트 유도체와 -5 내지 25℃, 바람직하게는 0 내지 5℃ 범위의 온도에서 반응시킨다.

[0109] 일 구현예에서, 알킬은 C_{1-3} 알킬, 적합하게는 메틸, 에틸, 이소-프로필 또는 n-프로필이다. 다른 구현예에서, 아릴은 페닐이다. 상기 카르보네이트 유도체는 지방족 화합물일 수 있다. 선택적으로, 상기 카르보네이트 유도체는 시클릭 화합물일 수 있으며, 즉 두개의 A 기들이 결합하여 고리(ring)를 형성할 수 있다. 일 구현예에서, 상기 두개의 산소 고리 요소를 결합하는 상기 카르보네이트의 모이어티는 $-CH_2CH_2-$이다. 일 구현예에서, 상기 할로포르메이트 또는 카르보네이트 유도체는 페닐 클로로포르메이트, 메틸 클로로포르메이트, 에틸 클로로포르메이트, 디에틸 카르보네이트 및 [1,3]디옥솔란-2-온으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0110] 사용되는 염기는 유기 또는 무기염기일 수 있다. 무기염기는 포타슘 tert-부톡사이드, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화암모늄, 소듐 메톡사이드, 포타슘 메톡사이드, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등으로부터 선택될 수 있다. 유기염기는 피리딘, 디메틸 아민, 트리에틸 아민, N,N-디이소프로필에틸 아민 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔으로부터 선택될 수 있다.

[0111] 본 발명의 다른 태양에 따라, 화합물 (7)을 4-클로로-3-트리플루오로메틸아닐린과 반응시켜 소라페닙을 얻는 단

계 및 선택적으로 소라페닙을 그의 염으로 전환하는 단계를 포함하는 소라페닙 또는 그의 염의 제조방법이 제공된다:



(7) 4-클로로-3-트리플루오로메틸아닐린 소라페닙 (I)

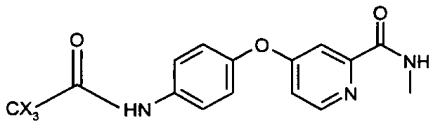
[0112]

[0113] 식 중, A는 알킬 또는 아릴이다. 일 구현예에서, 알킬은 C_{1-3} 알킬, 적합하게는 메틸, 에틸, 이소-프로필 또는 n-프로필이다. 다른 구현예에서, 아릴은 페닐이다.

[0114] 상기 반응은 용매 중에서 수행될 수 있으며, 상기 용매는 물 혹은 메틸렌 디클로라이드(MDC), 에틸렌 디클로라이드, 테트라히드로퓨란(THF), 1,4-디옥산, 메틸 이소부틸 케톤, 에틸 메틸 케톤, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸술폭사이드(DMSO), 에틸 아세테이트, 아세톤, 아세토니트릴 또는 이들의 혼합물과 같은 유기용매를 포함할 수 있다.

[0115] 상기 반응 혼합물은 용매의 환류 온도까지 가열될 수 있다.

[0116] 본 발명의 다른 태양에 따라, 화학식 (8)의 화합물이 제공된다:

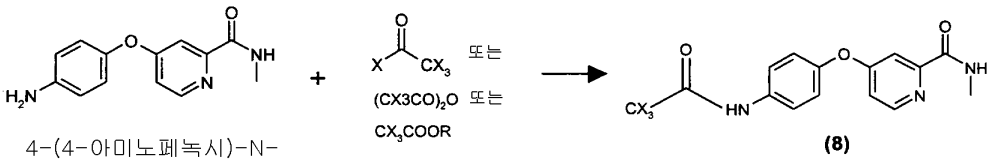


(8)

[0117]

[0118] 식 중, X는 할로겐이다. 할로겐은 염소, 브롬, 또는 요오드로부터 선택될 수 있으며, 바람직하게는 염소일 수 있다.

[0119] 본 발명의 다른 태양에 따라, 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 또는 그의 염을 트리할로알킬 할라이드, 트리할로안히드리드 또는 트리할로 에스테르와 반응시켜 화학식 (8)의 화합물을 얻는 것을 포함하는 화학식 (8)의 화합물의 제조방법이 제공된다:



4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 (V) (8)

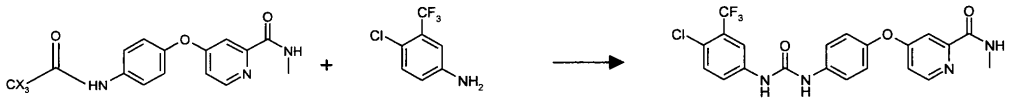
[0120]

[0121] 식 중, X는 할로겐이이다. 일 구현예에서, 화학식 (8)의 화합물은 소라페닙 또는 그의 염을 제조하기 위한 상기에서 기술된 제조방법에서 사용된다.

[0122] 트리할로알킬 할라이드 또는 안히드리드 또는 에스테르에 있어서 X는 염소, 브롬, 요오드와 같은 할로겐, 바람직하게는 염소이다. 상기 트리할로알킬 할라이드 또는 안히드리드 또는 에스테르는 트리클로로아세틸 클로라이드, 트리브로모아세틸 클로라이드, 트리클로로산 안히드리드, 에틸 트리클로로아세테이트, 메틸 트리클로로아세테이트, 페닐 트리클로로아세테이트 및 에틸 트리브로모아세테이트로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0123] 전형적으로, 트리할로알킬 할라이드 또는 안히드리드 또는 에스테르의 첨가 동안에 반응 혼합물의 원하는 온도를 유지하도록, 상기 트리할로알킬 할라이드 또는 안히드리드 또는 에스테르는 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸 피콜린아미드에 서서히 첨가된다. 반응이 수행되는 온도는 0 내지 150℃ 범위일 수 있다. 상기 반응은 염기 존재하에서 선택적으로 수행된다.

[0124] 본 발명의 다른 태양에 따라, 화합물 (8)을 4-클로로-3-트리플루오로메틸아닐린과 염기 존재하에서 반응시켜 소라페닙을 얻는 단계 및 선택적으로 소라페닙을 그의 염으로 전환하는 단계를 포함하는 소라페닙 또는 그의 염의 제조방법이 제공된다:



(8) 4-클로로-3-트리플루오로메틸아닐린 소라페닙 (I)

[0125]

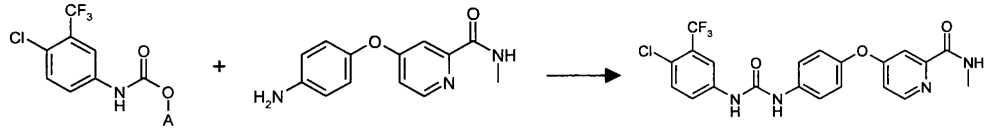
[0126] 식 중, X는 할로겐이다. 일 구현예에서, 화합물 (8)은 상기에서 기술된 제조방법에 따라 제조된다. X는 염소, 브롬, 요오드와 같은 할로겐, 바람직하게는 염소이다.

[0127] 상기 반응은 용매 존재하에서 수행될 수 있으며, 상기 용매는 물, 메틸렌 디클로라이드(MDC), 에틸렌 디클로라이드, 테트라히드로퓨란(THF), 1,4-디옥산, 메틸 이소부틸 케톤, 에틸 메틸 케톤, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸술폭사이드(DMSO), 에틸 아세테이트, 아세톤, 아세토니트릴 또는 이들의 혼합물과 같은 유기용매를 포함할 수 있다.

[0128] 사용되는 염기는 유기 또는 무기염기일 수 있다. 무기염기는 포타슘 tert-부톡사이드, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화암모늄, 소듐 메톡사이드, 포타슘 메톡사이드, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등으로부터 선택될 수 있다. 유기염기는 피리딘, 디메틸 아민, 트리에틸 아민, N,N-디이소프로필에틸 아민 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔으로부터 선택될 수 있다.

[0129] 일 구현예에서, 상기 반응은 100 내지 150℃ 범위의 온도에서 수행된다.

[0130] 본 발명의 다른 태양에 따라, 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 또는 그의 염을 카르바메이트 유도체 (2)(상기한 카르바메이트 유도체 (2)와 동일함)와 축합시켜 소라페닙을 얻는 단계 및 선택적으로 소라페닙을 그의 염으로 전환하는 단계를 포함하는 소라페닙 또는 그의 염의 제조방법이 제공된다:



카르바메이트 유도체 (2) 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 소라페닙 (I)

[0131]

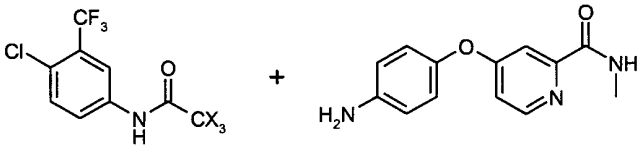
[0132] 식 중, A는 알킬 또는 아릴이다. 일 구현예에서, 알킬은 C_{1-3} 알킬, 적합하게는 메틸, 에틸, 이소-프로필 또는 n-프로필이다. 다른 구현예에서, 아릴은 페닐이다.

[0133] 상기 반응 혼합물을 30 내지 50℃ 범위의 온도에서 교반하여 최종 생성물을 얻을 수 있다.

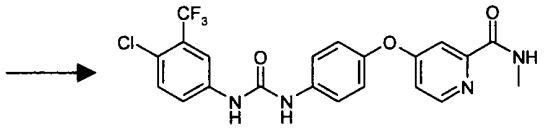
[0134] 상기 반응은 용매 존재하에서 수행될 수 있으며, 상기 용매는 물, 메틸렌 디클로라이드(MDC), 에틸렌 디클로라이드, 테트라히드로퓨란(THF), 1,4-디옥산, 메틸 이소부틸 케톤, 에틸 메틸 케톤, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸술폭사이드(DMSO), 에틸 아세테이트, 아세톤, 아세토니트릴 또는 이들의 혼합물과 같은 유기용매를 포함할 수 있다.

[0135] 일 구현예에서, 상기 카르바메이트 유도체 (2)는 상기에서 기술한 제조방법에 따라 제조된다.

[0136] 본 발명의 다른 태양에 따라, 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 또는 그의 염을 화학식 (3)의 아닐리드 유도체(상기에서 기술한 아닐리드 유도체 (3)와 동일함)과 염기 존재하에서 축합시켜 소라페닙을 얻는 단계 및 선택적으로 소라페닙을 그의 염으로 전환하는 단계를 포함하는 소라페닙 또는 그의 염의 제조방법이 제공된다:



아닐리드 유도체 (3)　　4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드



소라페닙 (I)

[0137]

[0138] 식 중, X는 할로겐이다. X는 염소, 브롬, 요오드와 같은 할로겐, 바람직하게는 염소이다.

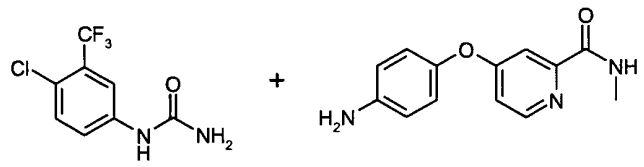
[0139] 사용되는 염기는 유기 또는 무기염기일 수 있다. 무기염기는 포타슘 tert-부톡사이드, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화암모늄, 소듐 메톡사이드, 포타슘 메톡사이드, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등으로부터 선택될 수 있다. 유기염기는 피리딘, 디메틸 아민, 트리에틸 아민, N,N-디이소프로필에틸 아민 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔으로부터 선택될 수 있다.

[0140] 상기 반응은 용매 존재하에서 수행될 수 있으며, 상기 용매는 물, 메틸렌 디클로라이드(MDC), 에틸렌 디클로라이드, 테트라히드로퓨란(THF), 1,4-디옥산, 메틸 이소부틸 케톤, 에틸 메틸 케톤, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸술폭사이드(DMSO), 에틸 아세테이트, 아세톤, 아세토니트릴 또는 이들의 혼합물과 같은 유기용매를 포함할 수 있다.

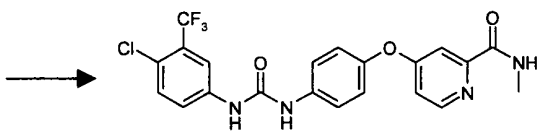
[0141] 상기 반응은 100 내지 150℃ 범위의 온도에서 수행될 수 있다.

[0142] 일 구현예에서, 상기 아닐리드 유도체 (3)는 상기에서 기술된 제조방법에 따라 제조된다.

[0143] 본 발명의 다른 태양에 따라, 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 또는 그의 염을 우레아 유도체 (4)(상기에서 기술된 우레아 유도체 (4)와 동일함)와 염기 존재하에서 축합시켜 소라페닙을 얻는 단계 및 선택적으로 소라페닙을 그의 염으로 전환하는 단계를 포함하는 소라페닙 또는 그의 염의 제조방법이 제공된다.



우레아 유도체 (4)　　4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드



소라페닙 (I)

[0144]

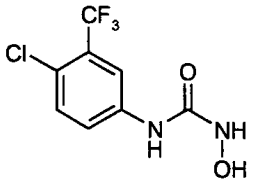
[0145] 사용되는 염기는 유기 또는 무기염기일 수 있다. 무기염기는 포타슘 tert-부톡사이드, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화암모늄, 소듐 메톡사이드, 포타슘 메톡사이드, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등으로부터 선택될 수 있다. 유기염기는 피리딘, 디메틸 아민, 트리에틸 아민, N,N-디이소프로필에틸 아민 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔으로부터 선택될 수 있다.

[0146] 상기 반응은 용매 존재하에서 수행될 수 있으며, 상기 용매는 물, 메틸렌 디클로라이드(MDC), 에틸렌 디클로라이드, 테트라히드로퓨란(THF), 1,4-디옥산, 메틸 이소부틸 케톤, 에틸 메틸 케톤, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸술폭사이드(DMSO), 에틸 아세테이트, 아세톤, 아세토니트릴 또는 이들의 혼합물과 같은 유기용매를 포함할 수 있다.

[0147] 상기 반응은 100 내지 150℃ 범위의 온도에서 수행될 수 있다.

[0148] 일 구현예에서, 상기 우레아 유도체 (4)는 상기에서 기술된 제조방법에 따라 제조된다.

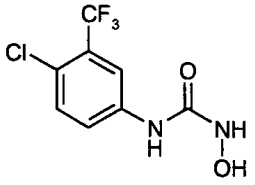
[0149] 본 발명의 다른 태양에 따라, 화학식 (9)의 화합물이 제공된다.



(9)

[0150]

[0151] 본 발명의 다른 태양에 따라, 카르바메이트 유도체 (2)를 히드록실 아민과 양자성 용매 중에서 반응시키는 것을 포함하는 히드록시 우레아 유도체 (9)(즉, R'이 -C(O)-NHOH인 화합물 (A))의 제조방법이 제공된다.



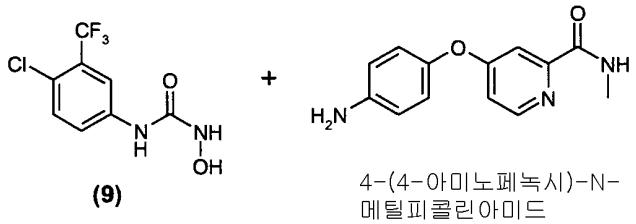
(9)

[0152]

[0153] 상기 히드록실 아민은 염, 예를 들어 염산염으로서 적절하게 사용된다. 카르바메이트 유도체 (2) 및 히드록실 아민 염은 혼합되어 용매의 환류 온도까지 가열될 수 있다.

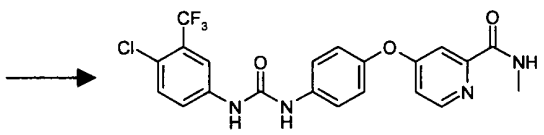
[0154] 상기 양자성 용매는 아세트산, 옥살산, 벤조산, 구연산, 숙신산, 벤젠술폰산, 타르타르산, 메탄술폰산, 또는 무기산과 같은 산으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 무기산은 염산, 브롬산, 황산, 질산, 또는 인산과 같은 산으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0155] 본 발명의 다른 태양에 따라, 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 또는 그의 염을 히드록실 우레아 유도체 (9)(즉, R'이 -C(O)-NHOH인 화합물 (A))와 축합시켜 소라페닙을 얻는 단계 및 선택적으로 소라페닙을 그의 염으로 전환하는 단계를 포함하는 소라페닙 또는 그의 염의 제조방법이 제공된다.



(9)

4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드



소라페닙 (I)

[0156]

[0157] 상기 반응은 전형적으로 염기 존재하에서 수행된다. 사용되는 염기는 유기 또는 무기염기일 수 있다. 무기염기

는 포타슘 tert-부톡사이드, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화암모늄, 소듐 메톡사이드, 포타슘 메톡사이드, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등으로부터 선택될 수 있다. 유기염기는 피리딘, 디메틸 아민, 트리에틸 아민, N,N-디이소프로필에틸 아민 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔으로부터 선택될 수 있다.

[0158] 상기 반응은 100 내지 150℃ 범위의 온도에서 수행될 수 있다.

[0159] 상기에서 기술한 제조방법 중 하나에 따라 제조된 소라페닙은 본 발명의 또다른 태양을 형성한다.

[0160] 상기에서 기술한 제조방법 중 하나에 따라 제조된 소라페닙의 염은 본 발명의 또다른 태양을 형성한다.

[0161] 본 발명의 다른 태양에 따라, 상기에서 기술한 제조방법 중 하나에 따라 제조된 소라페닙 또는 그의 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 상기 약학 조성물 및 첨가제는 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0162] 본 발명의 다른 태양에 따라, 의약에 있어서, 상기에서 기술한 제조방법 중 하나에 따라 제조된 소라페닙 또는 그의 염의 용도가 제공된다.

[0163] 본 발명의 다른 태양에 따라, 신장 세포암 또는 진전된 간세포암을 치료하는데 있어서, 상기에서 기술한 제조방법 중 하나에 따라 제조된 소라페닙 또는 그의 염의 용도가 제공된다.

[0164] 본 발명의 다른 태양에 따라, 신장 세포암 또는 진전된 간세포암을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서, 상기에서 기술한 제조방법 중 하나에 따라 제조된 소라페닙 또는 그의 염의 용도가 제공된다.

[0165] 본 발명의 다른 태양에 따라, 신장 세포암 또는 진전된 간세포암의 치료를 필요로 하는 환자에게, 상기에서 기술한 제조방법 중 하나에 따라 제조된 소라페닙 또는 그의 염의 치료학적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 신장 세포암 또는 진전된 간세포암의 치료방법이 제공된다.

[0166] **발명의 상세한 설명**

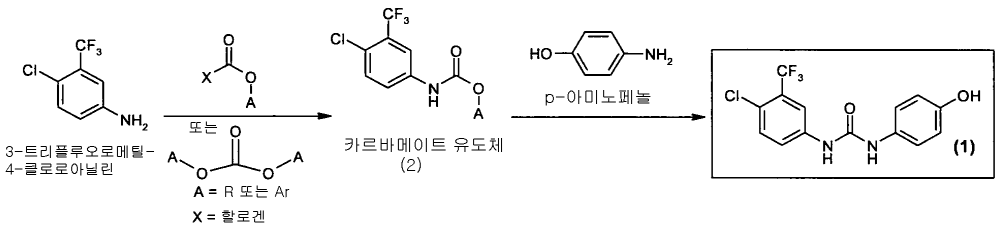
[0167] 본 발명은 소라페닙 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 합성에 유용한 신규의 핵심 중간체에 관한 것이다.

[0168] 일 구현예에서, 본 발명의 중간체 (1)은 하기 단계를 포함하는 제조방법에 의해 얻어진다:

[0169] a) 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린과 클로로포르메이트와 같은 할로포르메이트 또는 카르보네이트 유도체를, 염기 및 적절한 용매 존재하에서, 적절한 온도에서, 반응시켜 카르바메이트 유도체 (2)를 얻는 단계.

[0170] b) 카르바메이트 유도체 (2)를 4-아미노페놀과 적절한 유기용매 존재하에서 반응시켜 중간체 (1)을 얻는 단계. 상기 반응은 반응식 III에 의해 나타내어진다.

반응식 III



[0171]

[0172] 상기 할로포르메이트 또는 카르보네이트 유도체에 있어서 A는 알킬(R) 또는 아릴(Ar)이고, 여기에서 알킬은 C_{1-3} 알킬, 적합하게는 메틸, 에틸, 이소-프로필 또는 n-프로필이고, 아릴은 바람직하게는 페닐이다. 상기 카르보네이트 유도체는 지방족 또는 시클릭 화합물(즉, 두개의 A 기들이 함께 환을 형성)일 수 있다. 사용될 수 있는 할로포르메이트 또는 카르보네이트 유도체의 예는 페닐 클로로포르메이트, 메틸 클로로포르메이트, 에틸 클로로포르메이트, 디에틸 카르보네이트 및 [1,3]디옥솔란-2-온 등으로부터 선택되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0173] 사용되는 염기는 유기 또는 무기염기일 수 있다. 무기염기는 포타슘 tert-부톡사이드, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화암모늄, 소듐 메톡사이드, 포타슘 메톡사이드, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등으로부터 선택될 수 있다. 유기염기는 피리딘, 디메틸 아민, 트리에틸 아민, N,N-디이소프로필에틸 아민 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔으로부터 선택될 수 있다.

[0174] 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린과 할로포르메이트 또는 카르보네이트 유도체와의 반응은 -10 내지 25℃, 바

람직하게는 -5 내지 5℃ 범위의 온도에서 수행될 수 있다. 전형적으로, 반응 혼합물의 온도를 유지하도록, 상기 할로포르메이트 또는 카르보네이트 유도체는 서서히 첨가된다.

[0175] 카르바메이트 유도체 (2)와 4-아미노페놀과의 반응은 0 내지 60℃, 바람직하게는 40 내지 60℃ 범위의 더 높은 온도에서 수행되며, 여기에서 상기 카르바메이트 유도체 및 4-아미노페놀의 혼합물은 40 내지 60℃ 범위의 온도로 가열된다.

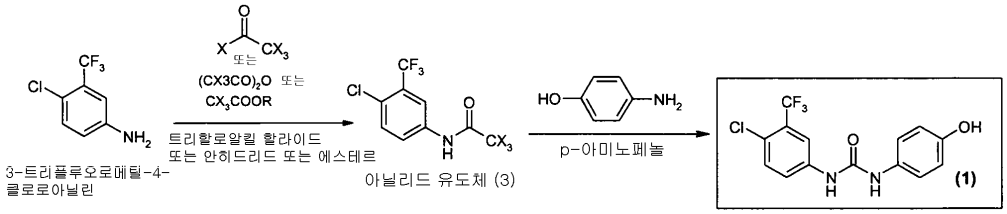
[0176] 적절한 용매는 물, 메틸렌 디클로라이드(MDC), 에틸렌 디클로라이드, 테트라히드로퓨란(THF), 1,4-디옥산, 메틸 이소부틸 케톤, 에틸 메틸 케톤, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸술폭사이드(DMSO), 에틸 아세테이트, 아세톤, 아세토니트릴 또는 이들의 혼합물과 같은 유기용매를 포함할 수 있다.

[0177] 본 발명의 다른 구현예에서, 중간체 (1)은 다음 단계를 포함하는 제조방법에 의해 얻어질 수 있다:

[0178] a) 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린을 트리할로알킬 클로라이드와 같은 트리할로알킬 할라이드 또는 트리할로알킬 안히드리드 또는 트리할로알킬 에스테르와 반응시켜 아닐리드 유도체 (3)을 얻는 단계

[0179] b) 아닐리드 유도체 (3)를 4-아미노페놀과 적절한 유기용매 중에서 적절한 온도에서 반응시켜 중간체 (1)을 얻는 단계. 상기 반응은 반응식 IV에 의해 나타내어진다.

반응식 IV



[0180]

[0181] 트리할로알킬 할라이드 또는 안히드리드 또는 에스테르에 있어서 X는 염소, 브롬, 요오드와 같은 할로겐, 바람직하게는 염소이다. R은 상기 반응식 III에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다. 사용되는 트리할로알킬 할라이드 또는 안히드리드 또는 에스테르는 트리클로로아세틸 클로라이드, 트리브로모아세틸 클로라이드, 트리클로로 산 안히드리드, 에틸 트리클로로아세테이트, 메틸 트리클로로아세테이트, 페닐 트리클로로아세테이트, 에틸 트리브로모아세테이트 등로부터 선택되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 트리할로알킬 할라이드 또는 안히드리드 또는 에스테르의 반응은 -5 내지 25℃ 범위의 온도에서 수행된다. 전형적으로, 트리할로 화합물의 첨가 동안에 반응 혼합물의 원하는 온도를 유지하도록, 상기 트리할로알킬 할라이드 또는 안히드리드 또는 에스테르는 서서히 첨가된다.

[0182] 아닐리드 유도체 (3)와 4-아미노페놀과의 반응은 100 내지 140℃, 바람직하게는 110 내지 120℃ 범위의 더 높은 온도에서 수행되며, 여기에서 상기 아닐리드 유도체 및 4-아미노페놀의 혼합물은 110 내지 120℃ 범위의 온도로 가열된다.

[0183] 선택적으로, 상기 반응 단계들은 염기 존재하에서 수행된다. 상기 염기는 상기 반응식 III에서 기술된 바와 같은 유기 또는 무기 염기일 수 있다.

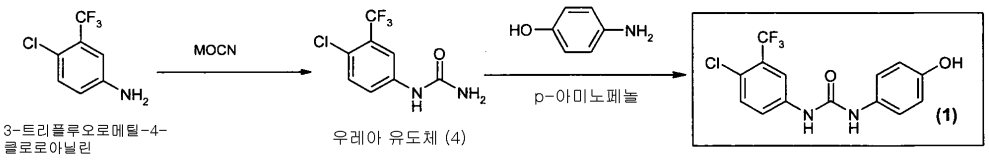
[0184] 적절한 용매는 상기 반응식 III에서 기술된 바와 같은 유기용매일 수 있다.

[0185] 선택적인 구현예에서, 중간체 (1)은 다음 단계를 포함하는 다른 제조방법을 경유하여 제조될 수 있다:

[0186] a) 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린을 알칼리 시아네이트와, 산성 조건에서 적절한 온도에서 반응시켜 우레아 유도체 (4)를 얻는 단계; 및

[0187] b) 우레아 유도체 (4)를 4-아미노페놀과 적절한 유기용매 중에서 적절한 온도에서 반응시켜 중간체 (1)을 얻는 단계. 상기 반응은 반응식 V에 의해 나타내어진다.

반응식 V



3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린 우레아 유도체 (4)

[0188]

[0189] 상기 알칼리 시아네이트 중의 M은 나트륨, 칼륨, 칼슘 또는 리튬과 같은 알칼리 금속, 바람직하게는 나트륨이다. 전형적으로, 상기 알칼리 시아네이트는, 적절하게는 40 내지 50℃ 범위의 온도에서, 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린에 서서히 첨가된다. 상기 산은 유기 또는 무기산일 수 있다. 유기산은 아세트산, 옥살산, 벤조산, 구연산, 숙신산, 벤젠술폰산, 타르타르산 또는 메탄술폰산과 같은 산으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 무기산은 염산, 브롬산, 황산, 질산, 또는 인산과 같은 산으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0190] 단계 a)에서 얻어진 우레아 유도체는 4-아미노페놀의과 혼합되고, 상기 반응 혼합물은 전형적으로 70 내지 100℃, 바람직하게는 80 내지 90℃ 범위의 온도로 가열된다.

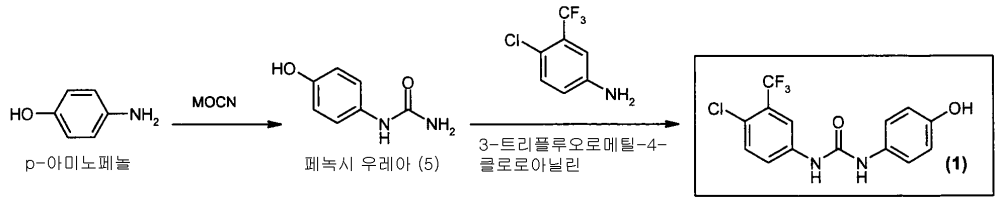
[0191] 상기 단계들을 위해 사용되는 적합한 용매는 상기 반응식 III에서 기술된 바와 같은 유기용매이다.

[0192] 또다른 구현예에서, 중간체 (1)은 다음 단계를 포함하는 다른 제조방법을 경유하여 제조될 수 있다:

[0193] a) 4-아미노페놀을 알칼리 시아네이트와 산성 조건에서 적절한 온도에서 반응시켜 페녹시 우레아 (5)를 얻는 단계; 및

[0194] b) 페녹시 우레아 (5)를 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린과 적절한 유기 용매 중에서, 적절한 온도에서, 염기 존재하에서, 반응시켜 중간체 (1)을 얻는 단계. 상기 반응은 반응식 VI에 의해 나타내어진다.

반응식 VI



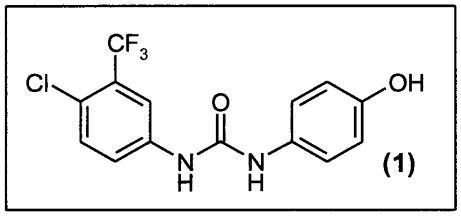
p-아미노페놀 페녹시 우레아 (5)

[0195]

[0196] 단계 a)에서 사용되는 상기 알칼리 시아네이트 및 산은 상기 반응식 V의 단계 a)에서 기술된 바와 동일한다. 상기 알칼리 시아네이트는 전형적으로 상기 4-아미노페놀에 서서히 첨가된다. 상기 반응은 20 내지 25℃ 범위의 온도에서 수행될 수 있다.

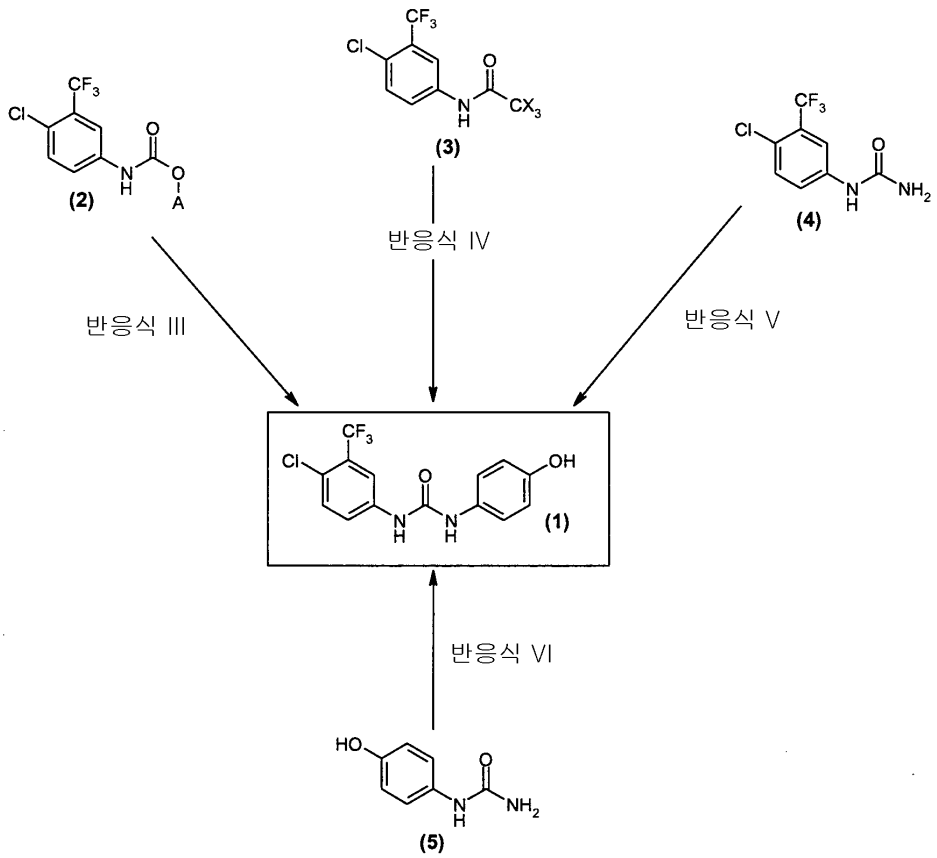
[0197] 상기 페녹시 우레아 (5)와 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린과의 반응은 100 내지 150℃ 범위의 온도에서 적절히 수행된다. 사용되는 염기 및 용매는 상기 반응식 III에서 기술된 바와 동일하다.

[0198] 다른 구현예에서, 화학식 (1)의 중간체가 제공된다.



[0199]

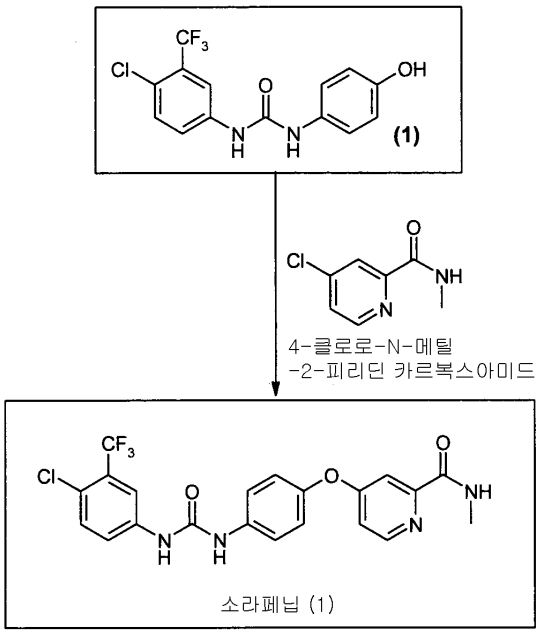
[0200] 신규의 중간체 (1)의 제조를 위한 다양한 제조방법의 반응식은 다음과 같다:



[0201]

[0202] 본 발명의 다른 태양에서, 중간체 (1)은 소라페닙의 합성에 사용된다. 일 구현예에서, 중간체 (1)은 4-클로로-N-메틸-2-피리딘 카르복스아미드와 염기 존재하에서 적절한 온도에서 반응시킨다. 상기 반응은 반응식 VII에 의해 나타내어진다.

반응식 VII



[0203]

[0204] 상기 염기는 상기 반응식 III에서 기술된 바와 동일할 수 있다. 상기 반응은 20 내지 80℃ 범위의 온도에서 수행될 수 있다.

[0205] 상기 제조방법의 장점은 우수한 수율 및 순도의 소라페닙을 제공한다는 것이다.

[0206] 본 발명의 다른 태양에 따라, 신규의 중간체 (6)가 제공된다.

[0207] 본 발명의 다른 태양에 따라, 중간체 (6)가 소라페닙의 제조에 사용된다. 일 구현예에서, 상기 제조방법은 다음 단계를 포함한다:

[0208] a) 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 또는 그의 염을 알칼리 시아네이트와 양자성 용매 존재하에서 적절한 온도에서 반응시켜 중간체 (6)을 얻는 단계; 및

[0209] b) 중간체 (6)을 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린과, 염기 및 유기용매 존재하에서 적절한 온도에서, 반응시켜 소라페닙을 얻는 단계. 상기 반응은 하기 반응식 IIIa에 의해 나타내어진다.

[0210] 반응식 IIIa에서, 알칼리 시아네이트 중의 M은 나트륨, 칼륨, 칼슘 또는 리튬과 같은 알칼리 금속, 바람직하게는 나트륨이다. 상기 양자성 용매는 아세트산, 옥살산, 벤조산, 구연산, 숙신산, 벤젠술폰산, 타르타르산, 메탄술폰산, 또는 무기산과 같은 산으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 무기산은 염산, 브롬산, 황산, 질산, 또는 인산과 같은 산으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0211] 상기 알칼리 시아네이트는 20-25℃에서 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 또는 그의 염에 첨가될 수 있다. 알칼리 시아네이트의 첨가 동안에 반응 혼합물의 원하는 온도를 유지하도록, 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드로의 알칼리 시아네이트의 첨가는 전형적으로 서서히 수행된다. 첨가 후, 상기 반응 혼합물을 교반하여 중간체 (6)을 얻을 수 있다.

[0212] 중간체 (6)는 이후 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린과, 포타슘 tert-부톡사이드, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화암모늄, 소듐 메톡사이드, 포타슘 메톡사이드, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 피리딘, 디메틸 아민, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸 아민 또는 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔과 같은 염기(이에 제한되는 것은 아니다) 존재하에서 반응시킨다. 적절한 용매는 물, 메틸렌 디클로라이드(MDC), 에틸렌 디클로라이드, 테트라히드로퓨란(THF), 1,4-디옥산, 메틸이소부틸 케톤, 에틸메틸 케톤, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸술폭사이드(DMSO), 에틸 아세테이트, 아세톤, 아세토니트릴 또는 이들의 혼합물과 같은 유기용매일 수 있다.

[0213] 상기 반응은 상기 용매의 환류 온도로 가열될 수 있다.

[0214] 본 발명의 다른 구현예에서, 소라페닙은 다음 단계를 포함하는 제조방법에 의해 제조된다:

[0215] a) 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 또는 그의 염을 클로로포르메이트와 같은 할로포르메이트 또는 카르보네이트 유도체와 염기 존재하에서 적절한 온도에서 반응시켜 중간체 (7)을 얻는 단계; 및

[0216] b) 중간체 (7)을 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린과 반응시켜 소라페닙을 얻는 단계. 상기 반응은 하기 반응식 IVa에 의해 나타내어진다.

[0217] 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드는 할로포르메이트 또는 카르보네이트 유도체와 염기 존재하에서, 전형적으로는 -5 내지 25℃, 바람직하게는 0 내지 5℃ 범위의 온도에서 반응시킨다.

[0218] 상기 할로포르메이트 또는 카르보네이트 유도체에 있어서 A는 알킬(R) 또는 아릴(Ar)일 수 있고, 여기서 알킬은 C_{1-3} 알킬, 적합하게는 메틸, 에틸, 이소-프로필 또는 n-프로필이고, 아릴은 바람직하게는 페닐이다. 상기 카르보네이트 유도체는 지방족 또는 시클릭 화합물(즉, 두개의 A 기들이 서로 고리(ring)를 형성)일 수 있다. 사용될 수 있는 할로포르메이트 또는 카르보네이트 유도체의 예는 페닐 클로로포르메이트, 메틸 클로로포르메이트, 에틸 클로로포르메이트, 디에틸 카르보네이트, [1,3]디옥솔란-2-온 등으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0219] 사용되는 염기는 상기 반응식 IIIa에서 기술된 염기와 동일하다.

[0220] 중간체 (7)은 이후 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린과, 반응식 IIIa와 관련하여 기술된 바와 동일한 방법으로, 유기 용매 중에서 혼합시킨다. 상기 반응 혼합물은 용매의 환류온도까지 가열될 수 있다.

[0221] 본 발명의 또다른 구현예에서, 소라페닙은 다음 단계를 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있다:

[0222] a) 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 또는 그의 염을 트리할로알킬 클로라이드와 같은 트리할로알킬 할라

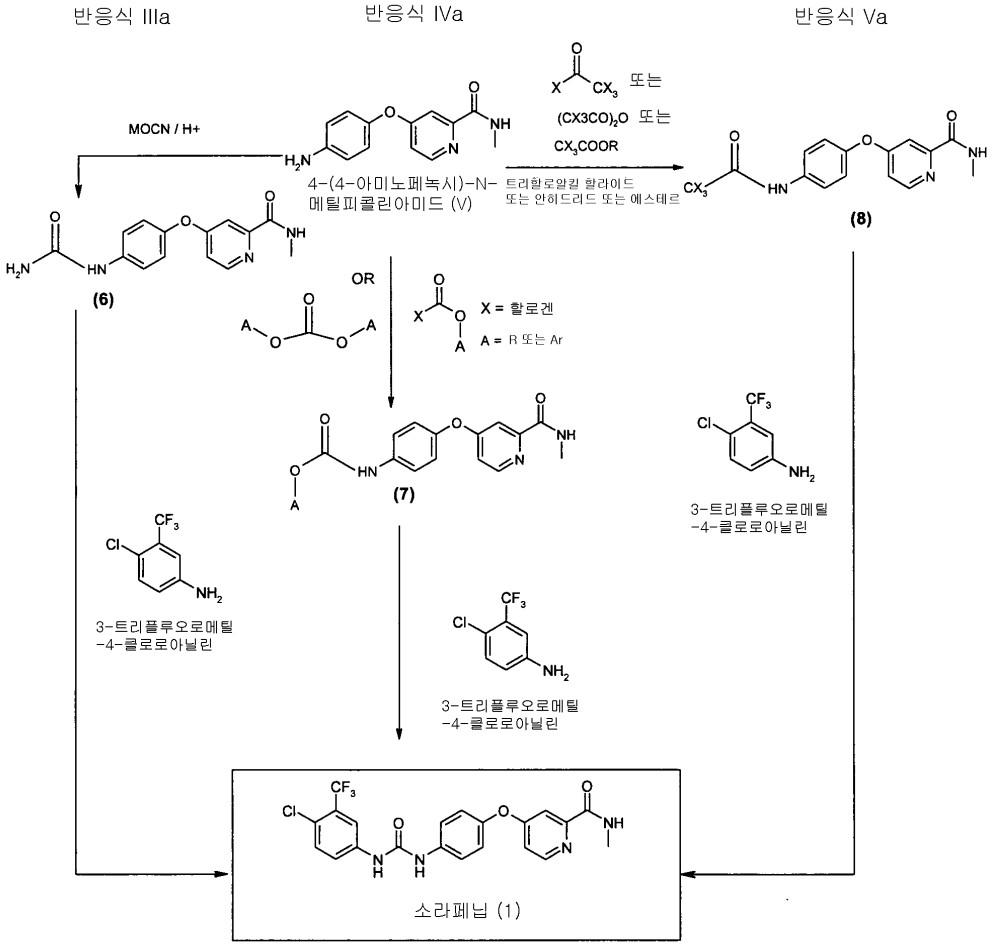
이드, 트리할로안히드리드 또는 트리할로 에스테르와 적절한 온도에서 반응시켜 중간체 (8)을 얻는 단계; 및

[0223] b) 중간체 (8)을 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린과 반응시켜 소라페닙을 얻는 단계. 상기 반응은 반응식 Va에 의해 나타내어진다.

[0224] 트리할로알킬 할라이드 또는 안히드리드 또는 에스테르에 있어서 X는 염소, 브롬, 요오드와 같은 할로겐, 바람직하게는 염소이다. 상기 트리할로알킬 할라이드 또는 안히드리드 또는 에스테르는 트리클로로아세틸 클로라이드, 트리브로모아세틸 클로라이드, 트리클로로산 안히드리드, 에틸 트리클로로아세테이트, 메틸 트리클로로아세테이트, 페닐 트리클로로아세테이트 및 에틸 트리브로모아세테이트로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0225] 전형적으로, 트리할로 화합물의 첨가 동안에 반응 혼합물의 원하는 온도를 유지하도록, 상기 트리할로알킬 할라이드 또는 안히드리드 또는 에스테르는 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸 피콜린아미드에 서서히 첨가된다. 반응이 수행되는 온도는 0 내지 150℃ 범위일 수 있다. 상기 반응은 염기 존재하에서 선택적으로 수행된다.

[0226] 중간체 (8)은 이후 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린과, 반응식 IIIa와 관련하여 기술된 바와 동일한 방법으로, 유기 용매 중에서, 전형적으로는 100 내지 150℃ 범위의 상승된 온도에서, 혼합시킨다. 상기 반응은 염기 존재하에서 수행된다. 사용되는 염기는 상기 반응식 IIIa와 관련하여 기술된 바와 동일하다.



[0227]

[0228] 본 발명의 또다른 구현예에서, 소라페닙은 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 또는 그의 염을 카르바메이트 유도체 (2)와 축합시킴으로써 선택적으로 제조된다. 상기 반응에 사용되는 용매는 상기 반응식 IIIa와 관련하여 기술된 바와 동일하다. 상기 반응 혼합물을 30 내지 50℃ 범위의 온도에서 교반하여 최종 생성물을 얻을 수 있다. 상기 반응은 반응식 VIa에 의해 나타내어진다. 상기 카르바메이트 유도체 (2)는 상기 반응식 III에서 사용된 카르바메이트 유도체와 동일하다.

[0229] 상기 카르바메이트 유도체 (2)는 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린을 클로로포르메이트와 같은 할로포르메이트 또는 카르보네이트 유도체와, 상기 반응식 IIIa와 관련하여 기술된 염기 존재하에서 반응시킴으로써 제조될

수 있다. 전형적으로, 알칼리 시아네이트의 첨가 동안에 반응 혼합물의 원하는 온도를 유지하도록, 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린으로의 상기 할로포르메이트 또는 카르보네이트 유도체의 첨가는 서서히 수행된다. 반응이 수행되는 온도는 -10 내지 25℃의 범위일 수 있다.

[0230] 본 발명의 또다른 구현예에서, 소라페닙은 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드를 우레아 유도체 (4)와 염기 존재하에서 축합시킴으로써 선택적으로 제조된다. 상기 반응은 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 또는 그의 염을 우레아 유도체 (4)와, 적절한 용매 중에서, 100 내지 150℃ 범위의 온도에서 혼합하는 것을 포함할 수 있다. 또한, 상기 반응은 염기 존재하에서 수행된다. 사용되는 염기 및 용매는 상기 반응식 IIIa와 관련하여 기술된 바와 동일하다. 상기 반응은 반응식 VIIa에 의해 나타내어진다. 상기 우레아 유도체 (4)는 상기 반응식 V에서 사용된 우레아 유도체와 동일하다.

[0231] 우레아 유도체 (4)는 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린 또는 이의 산부가염을 알칼리 시아네이트와, 양자성 용매 존재하에서 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 상기 알칼리 시아네이트와 양자성 용매는 반응식 IIIa와 관련하여 상기에서 기술된 바와 동일하다. 전형적으로, 상기 알칼리 시아네이트는 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린에, 40 내지 50℃ 범위의 온도에서, 서서히 첨가된다.

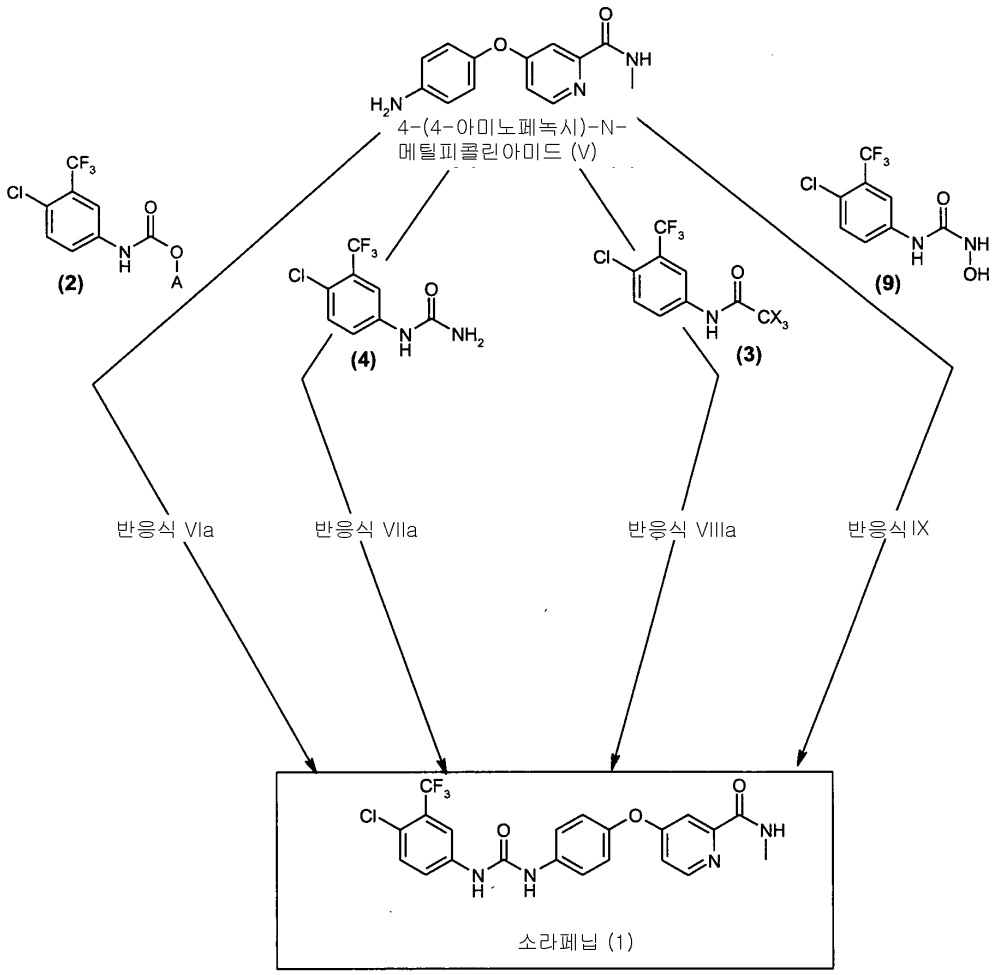
[0232] 본 발명의 또다른 선택적인 구현예에서, 소라페닙은 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 또는 그의 염을 아닐리드 유도체 (3)과 축합시킴으로써 선택적으로 제조된다. 전형적으로, 상기 반응은 적절한 용매 중에서, 염기 존재하에서, 선택적으로 100 내지 150℃ 범위의 온도에서 수행된다. 사용되는 용매 및 염기는 반응식 IIIa와 관련하여 상기에서 기술된 바와 동일하다. 상기 반응은 반응식 VIIIa에 의해 나타내어진다. 상기 아닐리드 유도체 (3)은 상기 반응식 IV에서 사용된 아닐리드 유도체와 동일하다.

[0233] 아닐리드 유도체 (3)은 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린을 트리할로알킬클로라이드와 같은 트리할로알킬 할라이드, 트리할로안히드리드 또는 트리할로 에스테르와 반응시킴으로써 얻어질 수 있다. 상기 트리할로알킬 할라이드 또는 안히드리드 또는 에스테르의 반응은 -5 내지 25℃ 범위의 온도에서 전형적으로 수행된다. 적합하게는, 트리할로알킬 할라이드 또는 안히드리드 또는 에스테르의 첨가 동안에 반응 혼합물의 일정한 온도를 유지하도록, 상기 트리할로알킬 할라이드 또는 안히드리드 또는 에스테르는 서서히 첨가된다. 선택적으로, 상기 반응은 염기 존재하에서 수행된다. 사용되는 염기 및 용매는 반응식 IIIa와 관련하여 상기에서 기술된 바와 동일하다.

[0234] 본 발명의 또다른 구현예에서, 소라페닙은 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 또는 그의 염을 히드록시 우레아 유도체 (9)와 축합시킴으로써 제조된다. 상기 반응은 반응식 IIIa와 관련하여 상기에서 기술된 바와 동일한 염기 존재하에서, 및 선택적으로 100 내지 150℃ 범위의 온도에서 전형적으로 수행된다. 상기 반응은 반응식 IX에 의해 나타내어진다.

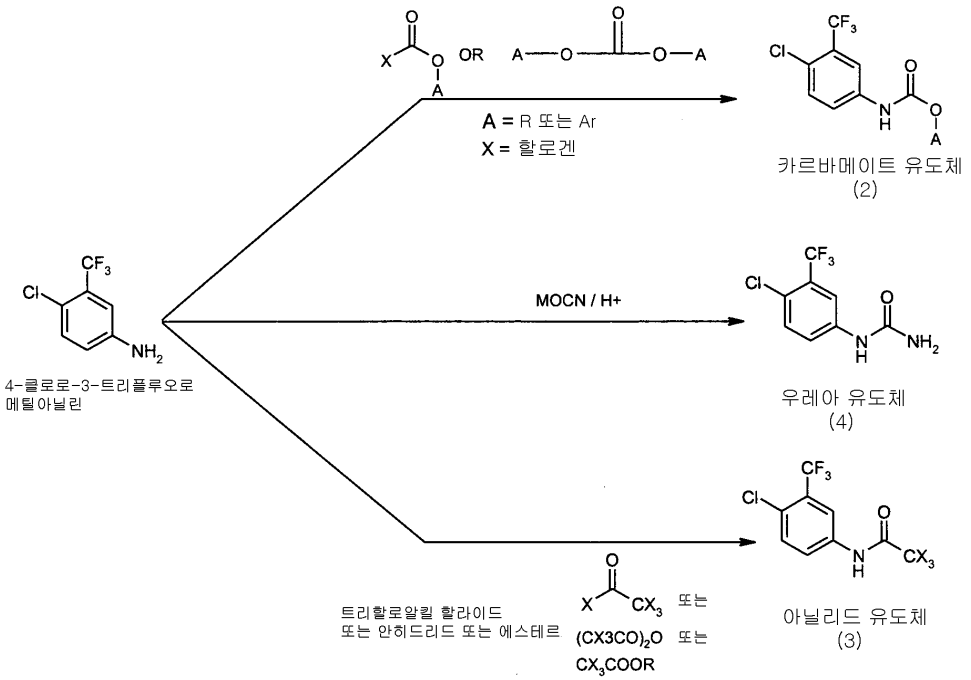
[0235] 히드록시 우레아 유도체 (9)는 카르바메이트 유도체 (2)를 히드록실 아민과 양자성 용매 중에서 반응시킴으로써 얻어질 수 있다. 상기 히드록실 아민은 그의 염, 예를 들어 염산염으로서 적절하게 사용된다. 카르바메이트 유도체 (2) 및 히드록실 아민 염은 혼합된 후 용매의 환류 온도까지 가열될 수 있다. 상기 양자성 용매는 반응식 IIIa와 관련하여 상기에서 기술된 바와 동일하다.

[0236]


4-(4-아미노페녹시)-N-
메틸피콜린아미드 (V)
(2)
(4)
(3)
(9)
반응식 VIa
반응식 VIIa
반응식 VIIIa
반응식 IX
소라페닙 (1)

[0237] 중간체 (2), (3) 및 (4)의 합성방법은 하기 반응식 X에 나타내어진다.

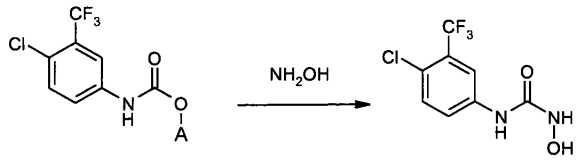
반응식 X



[0238]

[0239] 중간체 (9)의 합성방법은 하기 반응식 XI에 나타내어진다.

반응식 XI



[0240]

[0241] 선택적으로, 상기 소라페닙은 그의 약학적으로 허용가능한 염으로 전환될 수 있으며, 더욱 구체적으로는 그의 토실레이트 염으로 전환될 수 잇다. 소라페닙의 토실레이트 염은 p-톨루엔술폰산과의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0242] 본 발명이 하기 실시예에 의해 더욱 상세히 설명되지만, 하기 실시예는 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니다.

[0243] **실시예**

[0244] **실시예 1: 페닐 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐카르바메이트(화합물 2)의 합성**

[0245] 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린(25 g, 0.1278 mol) 및 피리딘(26 ml, 0.3195 mol)을 디클로로메탄(250 ml)에 용해시켰다. 상기 반응혼합물을 0℃ 내지 -5℃로 냉각시키고, 반응 혼합물의 온도를 0℃ 아래로 유지하면서 디클로로메탄(100 ml) 중의 페닐 클로로포르메이트(22 ml, 0.1661 mol)의 용액을 적가하였다. 상기 반응혼합물을 0℃ 내지 5℃에서 1-2 시간 동안 교반하고, 물(200 ml)로 10℃ 아래에서 퀀칭하였다. 유기층을 분리하고, 물로 세척하고, 1N HCl로 세척하였다. 이를 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 고체를 얻었다. 상기 고체를 헥산(350 ml)과 함께 주위 온도에서 2-3 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 얻어진 생성물을 50℃에서 진공건조하여 페닐 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐카르바메이트(36 g)를 백색 고체로 얻었다.

[0246] **실시예 2: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-히드록시페닐)우레아(화합물 1)의 합성**

[0247] 무수 N,N-디메틸포름아미드(150 ml)에, 페닐 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐카르바메이트(50 g, 0.15873 mol) 및 p-아미노페놀(20.78 g, 0.1904 mol)을 실온에서 가하였다. 상기 반응혼합물을 50℃로 4-6 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각하였다. 물(500 ml)을 가하고, 얻어진 반응혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물들을 합하여 물로 세척하였다. 이를 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 반고체를 얻었다. 상기 잔사에 아세토니트릴(700 ml)을 가하고, 얻어진 침전물을 주위 온도에서 2-3 시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과하고, 맑은 여액이 얻어질 때까지 아세토니트릴로 완전히 세척하였다. 이렇게 얻어진 고체를 50℃에서 진공오븐 중에서 건조하여 원하는 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-히드록시페닐)우레아(40 g)을 얻었다.

[0248] **실시예 3: 2,2,2-트리클로로-N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아미드(화합물 3)의 합성**

[0249] 디클로로메탄(350 ml) 중의 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린(35 g, 0.1789 mol) 및 피리딘(36 ml, 0.447 mol)의 맑은 용액을 0℃ 내지 -5℃로 냉각하고, 반응 혼합물의 온도를 0℃ 아래로 유지하면서 디클로로메탄(75 ml) 중의 트리클로로 아세틸 클로라이드(26ml, 0.2326 mol)의 용액을 적가하였다. 상기 반응혼합물을 1 시간 동안 0℃ 아래에서 교반하고, 물(150 ml)로 5℃ 아래에서 퀀칭하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄으로 다시 추출하였다. 디클로로메탄 층을 합하여 물로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에서 증발시켜 원하는 생성물, 즉 2,2,2-트리클로로-N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸) 페닐) 아세트아미드(55 g)를 얻었다.

[0250] **실시예 4: 2,2,2-트리클로로-N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐) 아세트아미드(화합물 3)의 합성**

[0251] 디클로로메탄(350 ml) 중의 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린(35 g, 0.1789 mol) 및 피리딘(36 ml, 0.447 mol)의 맑은 용액을 0℃ 내지 -5℃로 냉각하고, 반응 혼합물의 온도를 0℃ 아래로 유지하면서 디클로로메탄(75 ml) 중의 트리클로로 산 안히드리드(42.8 ml, 0.2345 mol)의 용액을 적가하였다. 상기 반응혼합물을 1 시간 동안 0℃ 아래에서 교반하고, 물(150 ml)로 5℃ 아래에서 퀀칭하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄으로 다시 추출하였다. 디클로로메탄 층을 합하여 물로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에서 증발시켜 원하는 생성물, 즉 2,2,2-트리클로로-N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐) 아세트아미드(52 g)를 얻었다.

[0252] **실시예 5: 2,2,2-트리클로로-N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸) 페닐) 아세트아미드(화합물 3)의 합성**

[0253] 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린(50 g, 0.255 mol)을 에틸-2,2,2-트리클로로 아세테이트(150 ml)와, 톨루엔(500 ml) 중에서, 실온에서 혼합하였다. 상기 혼합물을 2-3시간 동안 환류시켰다. 유기층을 감압하에서 탈기시켜(degassed) 오일을 얻었다. 상기 오일을 헥산과 함께 교반하여 원하는 생성물, 즉, 2,2,2-트리클로로-N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐) 아세트아미드(79 g)을 얻었다.

[0254] **실시예 6: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-히드록시페닐)우레아(화합물 1)의 합성**

[0255] 2,2,2-트리클로로-N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸) 페닐) 아세트아미드(25 g, 0.07338 mol)을 디메틸 포름아미드(75 ml)에 용해시켰다. 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔(17.5 ml, 0.11731 mol) 및 4-아미노페놀(9.6 g, 0.0879 mol) 조금씩 가하였다. 상기 반응혼합물을 110-120℃로 18-20 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각하고, 물(750 ml)로 퀀칭하였다. 상기 퀀칭된 혼합물을 에틸 아세테이트로 반복하여 추출하고, 에틸 아세테이트 층을 합하여 물로 다시 세척하였다. 이를 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에서 증발시켜 고체를 얻었다. 얻어진 고체를 아세토니트릴(300 ml) 중에서 주위 온도에서 슬러리화시키고, 여과하여 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-히드록시페닐)우레아(18 g)을 얻었다.

[0256] **실시예 7: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(화합물 4)의 합성**

[0257] 소듐 시아네이트(1.7 g, 0.02 mol)를 물(17 ml)에 실온에서 용해시켜 맑은 용액을 얻었다. 상기 용액을 아세트산(25 ml) 중의 3-트리플루오로메틸-4-클로로 아닐린(5 g, 0.025 mol)의 맑은 용액에 40℃-45℃에서 1-2 시간 내에 적가하였다. 상기 반응혼합물을 실온으로 서서히 냉각하면서 하루 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 50℃에서 진공 건조하여 원하는 생성물 즉, 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(4.5 g)을 얻었다.

[0258] **실시예 8: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-히드록시페닐)우레아(화합물 1)의 합성**

[0259] 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(100 g, 0.04191 mol), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔(9.4

ml, 0.0628 mol) 및 4-아미노페놀(5.48 g, 0.050 mol)을 디메틸술폭사이드(25 ml)와 혼합하고, 상기 반응 혼합물을 80℃-90℃로 8-9 시간 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각하고, 물(150 ml)로 퀀칭하였다. 상기 퀀칭된 혼합물을 에틸 아세테이트로 반복하여 추출하고, 에틸 아세테이트 층을 합하여 물로 다시 세척하였다. 상기 잔사를 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에서 증발시켜 고체를 얻었다. 얻어진 고체를 아세토니트릴(100 ml) 중에서 주위 온도에서 슬러리화시키고, 여과하였다. 이를 맑은 여액이 얻어질 때까지 아세토니트릴로 반복하여 세척하였다. 얻어진 케이크를 10 분 동안 흡인 건조하고, 50℃에서 진공건조하여 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-히드록시페닐)우레아(9.8 g)을 얻었다.

[0260] **실시예 9: 1-(4-히드록시페닐)우레아(화합물 5)의 합성**

[0261] 4-아미노페놀(45 g, 0.4123 mol)을 물 및 아세트산 혼합물(9:1)(450 vol)에 가하여 맑은 용액을 얻었다. 상기 맑은 용액에, 미리 제조한 소듐 시아네이트(29.48 g, 0.45358 mol) 수용액을 1 시간에 걸쳐 적가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 6 시간 동안 주위 온도에서 교반하고, 여과하여 고체를 얻었다. 상기 고체를 물로 세척하고 진공 건조하여 원하는 생성물 즉, 1-(4-히드록시페닐)우레아(48 g)를 얻었다.

[0262] **실시예 10: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-히드록시페닐)우레아(화합물 1)의 합성**

[0263] 무수 N,N-디메틸포름아미드(45 ml) 및 1-(4-히드록시페닐)우레아(15 g, 0.0985 mol) 용액에, 트리에틸아민(34 ml, 0.24646 mol) 및 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린(19.28 g, 0.0985 mol)을 조금씩 가하였다. 상기 반응 혼합물을 100℃에서 10-12 시간 동안 교반하고, 물 중에서 퀀칭하고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 에틸 아세테이트 층을 물로 다시 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시켰다. 이를 진공하에서 증발시켜 고체를 얻었다. 얻어진 고체를 아세토니트릴(100 ml) 중에서 주위 온도에서 슬러리화시키고, 여과하고, 맑은 여액이 얻어질 때까지 아세토니트릴로 반복하여 세척하였다. 얻어진 케이크를 10 분 동안 흡인 건조하고, 50℃에서 진공건조하여 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-히드록시페닐)우레아(25 g)를 얻었다.

[0264] **실시예 11: 4-(4-{3-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레이도}페녹시)-N^2-메틸피리딘-2-카르복스아미드(화합물 I - 소라페닙)의 합성**

[0265] 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-히드록시페닐)우레아(35 g, 0.1060 mol)를 무수 N,N-디메틸포름아미드(100 ml) 중에 용해시키고, 포타슘 tert-부톡사이드(14.28 g, 0.1272 mol)를 실온에서 조금씩 가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2-3시간 동안 교반하고, 4-클로로-N-메틸 피콜린아미드(18.09 g, 0.1060 mol)을 조금씩 가하였다. 상기 반응 혼합물을 60-70℃에서 2-3 시간 동안 유지시키고 실온으로 냉각하였다. 이를 에틸 아세테이트로 희석시키고, 유기층을 물로 세척하고, 1N HCl로 세척한 후, 최종적으로 소금물로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 탈기시켜 고체를 얻었다. 얻어진 고체를 에틸 아세테이트로 스트리핑하고(stripped), 최종적으로 실온에서 아세토니트릴(350 ml) 중에서 슬러리화시키고, 여과하고 진공건조하여

4-(4-{3-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레이도}페녹시)-N^2-메틸피리딘-2-카르복스아미드(소라페닙)(32 g)을 얻었다.

[0266] **실시예 12: 소라페닙 토실레이트(화합물 VII)의 합성**

[0267] 4-(4-{3-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레이도}페녹시)-N^2-메틸피리딘-2-카르복스아미드(소라페닙)(50 g, 0.1075 mol)을 주위 온도에서 아세톤(500 ml) 중에 현탁시켰다. p-톨루엔술폰산(25 g, 0.1398 mol)을 아세톤(250 ml)에 용해시키고, 이 용액을 상기 반응 혼합물에 15 분 내에 적가하고, 얻어진 침전물을 1-2 시간 동안 주위 온도에서 교반하고, 여과하고, 아세톤(100 ml)으로 세척하였다. 이를 12시간 동안 50℃에서 진공 건조하여 4-4-(4-{3-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레이도}페녹시)-N^2-메틸피리딘-2-카르복스아미드 토실레이트(소라페닙 토실레이트)(65 g)를 얻었다.

[0268] **실시예 13: N-메틸-4-(4-우레이도페녹시)피콜린아미드(화합물 6)의 합성**

[0269] 물(55 ml) 중의 소듐 시아네이트(5.5 g, 0.0846 mol)의 용액을 제조하였다. 반응 혼합물의 온도를 주위 온도로 유지하면서, 상기 맑은 용액을 물(125 ml) 중의 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드 염산염(V)(25 g, 0.0894 mol)의 교반되는 용액에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 24 시간 동안 동일한 온도에서 교반하고, 얻어진 고체를 여과하고, 물로 완전히 세척하고, 80℃에서 진공 건조하여 N-메틸-4-(4-우레이도페녹시)피콜린아미드(16 g)를 얻었다.

[0270] **실시예 14: 소라페닙의 합성**

[0271] N-메틸-4-(4-우레이도페녹시)피콜린아미드(50 g, 0.1746 mol), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔(33.95 ml, 0.2270 mol) 및 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린(34.2 g, 0.1746 mol)를 N,N-디메틸포름아미드(200 ml)(DMF)와 혼합하고, 상기 반응 혼합물을 24 시간 동안 가열환류시켰다. 이를 실온으로 냉각하고, 물(600 ml) 중에서 퀀칭하였다. 퀀칭된 혼합물을 에틸 아세테이트로 반복하여 추출하고, 에틸 아세테이트 층을 합하여 물로 다시 세척하여 미량의 DMF를 제거하였다. 이를 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에서 증발시켜 고체를 얻었다. 얻어진 고체를 에틸 아세테이트(400 ml) 중에서 주위 온도에서 슬러리화시키고, 여과하여 4-(4-(3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레이도)페녹시)-N-메틸피콜린아미드(소라페닙 염기)(64 g)를 얻었다.

[0272] **실시예 15: 페닐 4-(2-(메틸카르바모일)피리딘-4-일옥시)페닐카르바메이트(화합물 7)의 합성**

[0273] 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드(35 g, 0.1440 mol)을 디클로로메탄(350 ml)에 용해시키고, 피리딘(64 ml)을 주위 온도에서 상기 반응 혼합물에 가하였다. 상기 반응 혼합물을 0℃ 내지 -5℃로 냉각하고, 반응 혼합물의 온도를 0℃ 아래로 유지하면서 디클로로메탄(125 ml) 중의 페닐 클로로포르메이트(23.5 ml, 0.180 mol)의 용액을 적가하였다. 상기 반응혼합물을 0℃ 내지 5℃에서 1-2 시간 동안 교반하고, 물(200 ml)로 10℃ 아래에서 퀀칭하였다. 유기층을 분리하고, 물로 세척하고, 1N HCl(100 ml)로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시킨 후, 농축하여 고체를 얻었다. 상기 고체를 헥산(350 ml)과 함께 주위 온도에서 2-3 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 얻어진 생성물을 50℃에서 진공건조하여 4-(2-(메틸카르바모일)피리딘-4-일옥시)페닐카르바메이트(48 g)를 연황색 고체로 얻었다.

[0274] **실시예 16: 소라페닙의 합성**

[0275] 아세토니트릴(250 ml) 중의 4-(2-(메틸카르바모일)피리딘-4-일옥시)페닐카르바메이트(25 g, 0.06871 mol) 및 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린(13.4 g, 0.06871 mol)의 혼합물을 24 시간 동안 환류시켰으며, 이때 생성물이 반응혼합물로부터 침전되었다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 얻어진 생성물을 여과하고, 맑은 여액이 얻어질 때까지 아세토니트릴로 세척하였다. 이를 진공 건조하여 4-(4-(3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레이도)페녹시)-N-메틸피콜린아미드(소라페닙 염기)(28 g)을 얻었다.

[0276] **실시예 17: N-메틸-4-(4-(2,2,2-트리클로로아세트아미도)페녹시)피콜린아미드(화합물 8)의 합성**

[0277] 디클로로메탄(100 ml) 중의 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드(100 g, 0.411 mol)의 맑은 용액을 0℃ 내지 -5℃로 냉각시키고, 피리딘(83 ml, 1.02 mol)을 상기 반응 혼합물에 조금씩 가하였다. 이를 동일한 온도에서 15 분 동안 교반하고, 반응 혼합물의 온도를 0℃ 아래로 유지하면서 디클로로메탄(500 ml) 중의 트리클로로아세틸 클로라이드(60 ml, 0.535 mol)의 용액을 적가하였다. 상기 반응혼합물을 0℃ 아래에서 2-3 시간 동안 교반하고, 물(500 ml)로 5℃ 아래에서 퀀칭하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄으로 다시 추출하였다. 디클로로메탄 층을 합하여 물로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에서 증발시켜 원하는 생성물(72 g)을 얻었다.

[0278] **실시예 18: N-메틸-4-(4-(2,2,2-트리클로로아세트아미도)페녹시)피콜린아미드(화합물 8)의 합성**

[0279] 디클로로메탄(100 ml) 중의 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드(100 g, 0.411 mol)의 맑은 용액을 0℃ 내지 -5℃로 냉각시키고, 피리딘(83 ml, 1.02 mol)을 상기 반응 혼합물에 조금씩 가하였다. 이를 동일한 온도에서 15 분 동안 교반하고, 반응 혼합물의 온도를 0℃ 아래로 유지하면서 디클로로메탄(500 ml) 중의 트리클로로산 안히드리드(98 ml, 0.535 mol)의 용액을 적가하였다. 상기 반응혼합물을 0℃ 아래에서 2-3 시간 동안 교반하고, 물(500 ml)로 5℃ 아래에서 퀀칭하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄으로 다시 추출하였다. 디클로로메탄 층을 합하여 물로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에서 증발시켜 원하는 생성물(70 g)을 얻었다.

[0280] **실시예 19: N-메틸-4-(4-(2,2,2-트리클로로아세트아미도)페녹시)피콜린아미드(화합물 8)의 합성**

[0281] 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드(35 g, 0.144 mol)를 에틸-2,2,2-트리클로로아세테이트(50 ml, 0.27 mol)와, 톨루엔(350 ml) 중에서 주위 온도에서 혼합하였다. 상기 혼합물을 증류 방식하에서 100℃로 2-3 시간 동안 가열하였다. 유용용매를 감압하에서 탈기시켜 오일을 얻었다. 상기 오일을 헥산(500 ml)으로 분쇄(triturate)하여 원하는 고체(49 g)를 얻었다.

[0282] **실시예 20: 소라페닙의 합성**

[0283] N-메틸-4-(4-(2,2,2-트리클로로클로로아세트아미도)페녹시)피콜린아미드(25 g, 0.0644 mol)를 N,N-디메틸포름아미드(75 ml)에 용해시켰다. 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔(11.35 ml, 0.0805 mol) 및 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린(12.60 g, 0.0644 mol)을 조금씩 가하였다. 상기 반응 혼합물을 110℃로 8-9 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각하고, 물(250 ml) 중에서 퀀칭하였다. 퀀칭된 혼합물을 에틸 아세테이트로 반복하여 추출하고, 에틸 아세테이트 층을 합하여 물로 다시 세척하여 미량의 DMF를 제거하였다. 이를 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에서 증발시켜 고체를 얻었다. 얻어진 고체를 에틸 아세테이트(350 ml) 중에서 주위 온도에서 슬러리화시키고, 여과하여 4-(4-(3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레이도)페녹시)-N-메틸피콜린아미드(소라페닙 염기)(20 g)를 얻었다.

[0284] **실시예 21: 페닐 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐카르바메이트(화합물 2)의 합성**

[0285] 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린(55 g, 0.281 mol) 및 피리딘(56 ml, 0.7030 mol)을 디클로로메탄(550 ml)에 용해시켰다. 상기 반응혼합물을 0℃ 내지 -5℃로 냉각시키고, 반응 혼합물의 온도를 0℃ 아래로 유지하면서 디클로로메탄(200 ml) 중의 페닐 클로로포르메이트(46 ml, 0.3515 mol)의 용액을 적가하였다. 상기 반응혼합물을 0℃ 내지 5℃에서 1-2 시간 동안 교반하고, 물(250 ml)로 10℃ 아래에서 퀀칭하였다. 유기층을 분리하고, 물로 세척한 후 1N HCl(100 ml)로 세척하였다. 이를 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 고체를 얻었다. 상기 고체를 헥산(500 ml)과 함께 주위 온도에서 2-3 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 얻어진 생성물을 50℃에서 진공건조하여 페닐 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐카르바메이트(85 g)를 백색 고체로 얻었다.

[0286] **실시예 22: 소라페닙의 합성**

[0287] 페닐 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐카르바메이트(100 g, 0.3174 mol) 및 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드(77.14 g, 0.3174 mol)를 N,N-디메틸포름아미드(300 ml)에 용해시켜 맑은 반응 혼합물을 얻었다. 상기 반응 혼합물을 40-45℃에서 2-3 시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(1000 ml)로 희석하였다. 유기층을 물(250 ml)로 세척하고, 1N HCl(250ml)로 세척한 후, 최종적으로 소금물(250ml)로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 탈기시켜 고체를 얻었다. 얻어진 고체를 에틸 아세테이트로 스트리핑하고(stripped), 최종적으로 실온에서 에틸 아세테이트(1000 ml) 중에서 슬러리화시켰다. 이를 여과하고, 진공건조하여 4-(4-(3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레이도)페녹시)-N-메틸피콜린아미드(소라페닙 염기)(118 g)을 얻었다.

[0288] **실시예 23: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(화합물 4)의 합성**

[0289] 소듐 시아네이트(1.7 g, 0.02 mol)를 물(17 ml)에 실온에서 용해시켜 맑은 용액을 얻었다. 상기 용액을 아세트산(25 ml) 중의 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린(5 g, 0.025 mol)의 맑은 용액에 40℃-45℃에서 1-2 시간 내에 적가하였다. 상기 반응혼합물을 하루 동안 교반하고, 실온으로 서서히 냉각하였다. 얻어진 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 50℃에서 진공 건조하여 원하는 생성물 즉, 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(5.8 g)을 얻었다.

[0290] **실시예 24: 소라페닙의 합성**

[0291] 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(15 g, 0.0628 mol), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔(11.75 ml, 0.078 mol) 및 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드(15.27 g, 0.0628 mol)을 디메틸술폭사이드(45 ml)와 혼합하고, 상기 반응 혼합물을 110-120℃로 12-18 시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물(250 ml) 중에서 퀀칭하였다. 퀀칭된 혼합물을 에틸 아세테이트로 반복하여 추출하고, 에틸 아세테이트 층을 합하여 물로 다시 세척하였다. 이를 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에서 증발시켜 고체를 얻었다. 얻어진 고체를 아세토니트릴(150 ml) 중에서 주위 온도에서 슬러리화시키고, 여과하여 4-(4-(3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸) 페닐) 우레이도) 페녹시)-N-메틸피콜린아미드 (소라페닙 염기)(17.5 g)를 얻었다.

[0292] **실시예 25: 2,2,2-트리클로로-N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸) 페닐) 아세트아미드(화합물 3)의 합성**

[0293] 디클로로메탄(450 ml) 중의 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린(45 g, 0.230 mol) 및 피리딘(37 ml, 0.460 mol)의 맑은 용액을 0℃ 내지 -5℃로 냉각시키고, 반응 혼합물의 온도를 0℃ 아래로 유지하면서 디클로로메탄(100 ml) 중의 트리클로로아세틸 클로라이드(31 ml, 0.2876 mol)의 용액을 적가하였다. 상기 반응혼합물을 0℃ 아래에서 1 시간 동안 교반하고, 물(250 ml)로 5℃ 아래에서 퀀칭하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄으로 재-추출하였다. 디클로로메탄 층을 합하여 물로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에서 증발시켜 원하는 생성물, 즉 2,2,2-트리클로로-N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아미드(62

g)를 얻었다.

[0294] **실시예 26: 2,2,2-트리클로로-N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸) 페닐) 아세트아미드(화합물 3)의 합성**

[0295] 디클로로메탄(450 ml) 중의 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린(45 g, 0.230 mol) 및 피리딘(37 ml, 0.460 mol)의 맑은 용액을 0℃ 내지 -5℃로 냉각시키고, 반응 혼합물의 온도를 0℃ 아래로 유지하면서 디클로로메탄(100 ml) 중의 트리클로로산 안히드리드(54.85 ml, 0.299 mol)의 용액을 적가하였다. 상기 반응혼합물을 0℃ 아래에서 1 시간 동안 교반하고, 물(250 ml)로 5℃ 아래에서 퀀칭하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄으로 재-추출하였다. 디클로로메탄 층을 합하여 물로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에서 증발시켜 원하는 생성물, 즉 2,2,2-트리클로로-N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아미드(60 g)를 얻었다.

[0296] **실시예 27: 2,2,2-트리클로로-N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸) 페닐) 아세트아미드(화합물 3)의 합성**

[0297] 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린(60 g, 0.3067 mol) 및 에틸-2,2,2-트리클로로 아세테이트(120 ml, 0.6134 mol)를 톨루엔(600 ml) 중에서 실온에서 혼합하였다. 이후, 상기 혼합물을 2-3 시간 동안 환류시켰다. 유기 용매를 감압하에서 탈기시켜 오일을 얻었다. 상기 오일을 헥산(1000 ml)과 함께 교반하여 2,2,2-트리클로로-N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아미드(100 g)을 얻었다.

[0298] **실시예 28: 소라페닙의 합성**

[0299] 2,2,2-트리클로로-N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아미드(45 g, 0.1319 mol)를 N,N-디메틸포름아미드(100 ml) 중에서, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔(24.67 ml, 0.1649 mol) 및4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드(32.07 g, 0.1319 mol)와 함께, 24 시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시켰다. 반응혼합물을 물(1000 ml) 중에서 퀀칭하였다. 퀀칭된 혼합물을 에틸 아세테이트로 반복하여 추출하고, 에틸 아세테이트 층을 합하여 물로 다시 세척하여 미량의 DMF를 제거하였다. 이를 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에서 증발시켜 고체를 얻었다. 얻어진 고체를 에틸 아세테이트(1000 ml) 중에서 주위 온도에서 슬러리화시키고, 여과하여 4-(4-(3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸) 페닐) 우레이도)페녹시)-N-메틸피콜린아미드(소라페닙 염기)(52 g)를 얻었다.

[0300] **실시예 29: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-히드록시우레아(화합물 9)의 합성**

[0301] 에틸 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐카르바메이트(10 g, 0.0373 mol) 및 히드록실 아민 염산염(13 g, 0.1868 mol)을 아세트산 중에서 12 시간 동안 환류시키고, 유기층을 진공하에서 증발시켜 오일을 얻었다. 상기 오일을 물(100 ml)과 혼합하고, 얻어진 침전물을 실온에서 1-2 시간 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 여과하고, 물로 완전히 세척하였다. 상기 젖은 케이크를 50℃에서 진공 건조하여 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-히드록시우레아(6.8 g)를 백색 결정형 고체로서 얻었다.

[0302] **실시예 30: 소라페닙의 합성**

[0303] 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-히드록시우레아(5 g, 0.0196 mol)를 트리에틸아민(8.2 ml, 0.0589 mol) 및 4-(4-아미노페녹시)-N-메틸피콜린아미드(4.7 g, 0.0196 mol)와 함께 N,N-디메틸포름아미드(15 ml) 중에 현탁시켰다. 상기 반응 혼합물을 125℃로 4 일 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, 얻어진 잔사를 물(50 ml)로 실온에서 퀀칭하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 반복하여 추출하고, 에틸 아세테이트 층을 합하여 물로 다시 세척하였다. 상기 에틸 아세테이트를 탈기시켜 반고체를 얻고, 이를 아세토니트릴(50 ml) 중에서 주위 온도에서 2-3 시간 동안 교반하여 원하는 생성물을 얻었다. 상기 생성물을 여과하고, 진공 건조하여 4-(4-(3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레이도)페녹시)-N-메틸피콜린아미드(소라페닙 염기)(2.5 g)를 얻었다.

[0304] **실시예 31: 소라페닙 토실레이트의 합성**

[0305] 4-(4-(3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레이도)페녹시)-N-메틸피콜린아미드(소라페닙 염기)(100 g, 0.2152 mol)을 아세톤(1000 ml) 중에 주위 온도에서 현탁시켰다. p-톨루엔술폰산(50 g, 0.290 mol)을 아세톤(500 ml) 중에 용해시키고, 이 용액을 상기 반응 혼합물에 15 분 이내에 적가하였다. 얻어진 침전물을 1-2 시간 동안 주위 온도에서 교반하고, 여과하고, 아세톤(500 ml)으로 세척하였다. 이를 12 시간 동안 50℃에서 진공 건조하여 4-(4-(3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레이도)페녹시)-N-메틸피콜린아미드 토실레이트(소라페닙 토실레이트)(130 g)을 얻었다.

[0306] 본 발명이 첨부한 청구항의 범위 내에서 변형될 수 있다는 것이 이해될 것이다.