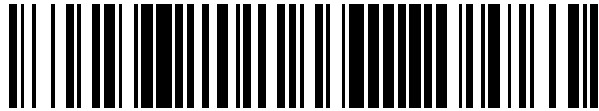


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 377**

51 Int. Cl.:

C07D 213/81 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2005 E 05794785 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 1797037**

54 Título: **Procedimiento de preparación de 4-{4-[[[4-[cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}N-metilpiridina-2-carboxamida**

30 Prioridad:

29.09.2004 EP 04023131

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.03.2015

73 Titular/es:

**BAYER HEALTHCARE LLC (100.0%)
100 Bayer Boulevard
Whippany, NJ 07981 , US**

72 Inventor/es:

**LÖGERS, MICHAEL;
GEHRING, REINHOLD;
KUHN, OLIVER;
MATTHÄUS, MIKE;
MOHRS, KLAUS;
MÜLLER-GLIEMANN, MATTHIAS;
STIEHL, JÜRGEN;
BERWE, MATHIAS;
LENZ, JANA y
HEILMANN, WERNER**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 532 377 T3

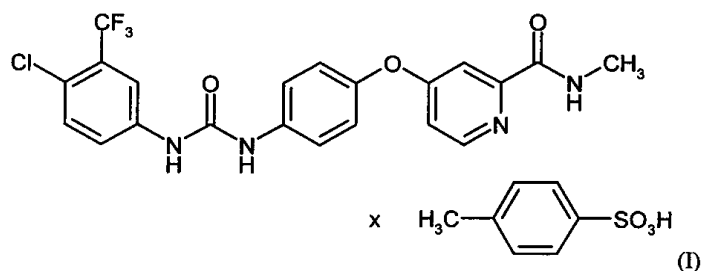
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de 4-{4-[[{4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil]amino]fenoxi}-*N*-metilpiridina-2-carboxamida

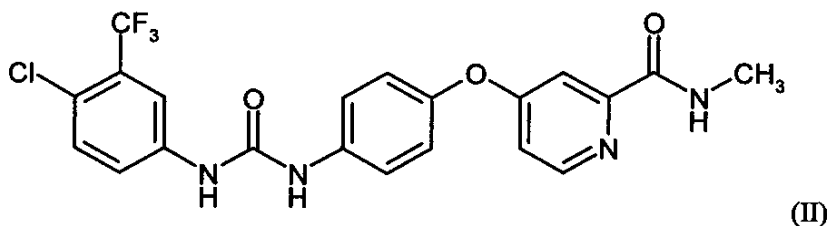
5 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de 4-{4-[[{4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil]amino]fenoxi}-*N*-metilpiridina-2-carboxamida y su sal tosilato.

La sal tosilato de 4-{4-[[{4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil]amino]fenoxi}-*N*-metilpiridina-2-carboxamida se menciona en los documentos WO 03/068228 y WO 03/047579 y corresponde al compuesto de fórmula (I):



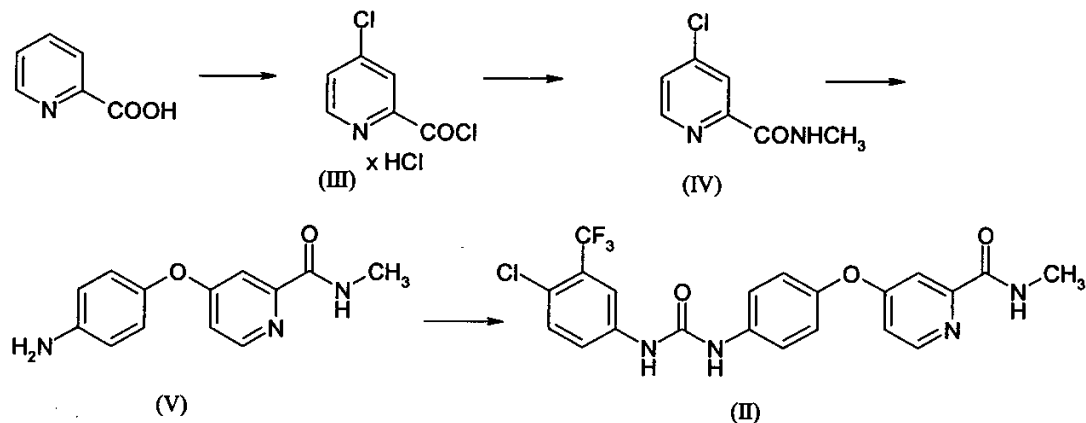
10 El documento WO 03/068228 se refiere, entre otros, al uso del compuesto de fórmula (I) para tratar trastornos en los que la angiogénesis juega un papel importante, por ejemplo en desarrollo tumoral. El documento WO 03/047579 se refiere a arilureas en combinación con compuestos citotóxicos o citostáticos para tratar cáncer.

El compuesto 4-{4-[[{4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil]amino]fenoxi}-*N*-metilpiridina-2-carboxamida se describe en el documento WO 00/42012 y corresponde al compuesto de fórmula (II):



15 Los compuestos divulgados en el documento WO 00/42012 y las sales de los mismos, por ejemplo tosilatos, se describen en el mismo como inhibidores de la enzima Raf Cinasa y se pueden usar para tratar trastornos, por ejemplo cáncer.

Tanto el documento WO 00/42012 como el de Bankston y col., (Organic Process Research & Development, 2002, 6, 777 - 781) describen un procedimiento para preparar el compuesto (II), que se ilustra en el siguiente esquema:



20 En la primera etapa, se usa ácido picolínico, haciendo reaccionar en cloruro de tionilo con adición de dimetilformamida, para preparar la sal de cloruro de ácido de fórmula (III). En una segunda fase, esta se hace reaccionar con metilamina para dar la metilamida de fórmula (IV), usándose la metilamina disuelta en

tetrahidrofurano. La reacción posterior en dimetilformamida con 4-aminofenol con adición de *terc*-butóxido de potasio y carbonato de potasio proporciona el éter de fórmula (V) que se aísla mediante extracción y se convierte mediante reacción adicional con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en cloruro de metileno en el compuesto de fórmula (II).

5 Aunque el procedimiento descrito en la técnica anterior es eficaz para preparar el compuesto de fórmula (II), cuando se prepara este compuesto a escala industrial, seguido de la preparación del compuesto de fórmula (I), son muy significativos factores tales como rendimientos de producto y eficiencia, seguridad y economía del procedimiento, como lo son en cualquier procedimiento comercial.

10 Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (II) y su sal tosilato a escala industrial (intervalo de kilogramo a toneladas métricas) que satisfaga los criterios que se aplican en producción y especialmente en la preparación de productos farmacéuticos y proporcione mejoras en pureza, compatibilidad ambiental, empleabilidad industrial, aspectos de seguridad y rendimiento en volumen. Este objeto se logra mediante la presente invención.

15 En la preparación de la invención del compuesto de fórmula (I) se logra una alta solubilidad del compuesto de fórmula (II) y por lo tanto rendimiento alto en volumen mediante la adición de agua y/o cargando previamente el recipiente de reacción con una cantidad determinada de ácido p-toluensulfónico. De este modo, conforme con la producción según las GMP se posibilita una filtración clarificadora.

20 En la preparación de la invención del compuesto de fórmula (II) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo, es posible, por ejemplo, prescindir del disolvente cloruro de metileno y acortar el tiempo de reacción.

25 En la preparación de la invención del compuesto de fórmula (V) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol, es posible, comparado con el procedimiento de la técnica anterior, evitar una etapa de extracción técnicamente costosa e inconveniente, incrementar de manera distinta el rendimiento en volumen, obtener el producto con una pureza superior mediante aislamiento y purificación por medio de su sal diclorhidrato y si es apropiado, prescindir del uso de dimetilformamida. Sorprendentemente, es posible, comparado con la técnica anterior, también prescindir del uso de carbonato potásico.

30 En la preparación de la invención del compuesto de fórmula (IV) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con metilamina, sorprendentemente es posible usar una solución acuosa a pesar de la presencia del cloruro de ácido de fórmula (III). Además comparado con el procedimiento de la técnica anterior, por ejemplo, se simplifica el tratamiento.

35 En la preparación de la invención del compuesto de fórmula (III) a partir de ácido 2-picolínico, es posible, comparado con el procedimiento de la técnica anterior, controlar mejor el curso de la reacción y de este modo incrementar la seguridad en esta reacción, en particular a escala industrial. Debido a la adición de compuestos bromuro es posible prescindir del uso de dimetilformamida en cloruro de tionilo que puede formar cloruro de dimetilcarbamoilo. Del mismo modo es posible prescindir de un aislamiento del producto corrosivo. El rendimiento global del procedimiento de acuerdo con la invención durante las tres fases que comienzan a partir del ácido 2-picolínico hasta el compuesto de fórmula (V) está incrementado comparado con el procedimiento de la técnica anterior.

40 La presente invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) que comprende, en una primera etapa, hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en un disolvente orgánico no clorado, inerte para isocianatos, a una temperatura superior a 15°C para dar el compuesto de fórmula (II) y en una segunda etapa, mezclar el compuesto de fórmula (II) con ácido p-toluensulfónico.

Preparación del compuesto de fórmula (I):

45 La presente invención comprende un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con ácido p-toluensulfónico, en el que la reacción se efectúa en un disolvente polar a una temperatura de reacción de entre 40°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente usado.

50 La preparación de la invención del compuesto de fórmula (I) se efectúa haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con ácido p-toluensulfónico en un disolvente polar a una temperatura de reacción de, por ejemplo, entre 40°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente usado, preferiblemente a entre 50°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente usado, más preferiblemente a entre 50°C y 90°C. Con el fin de mejorar la solubilidad del compuesto de fórmula (II), si es apropiado, para permitir una filtración clarificadora y reducir la cantidad de disolvente, de manera que el compuesto de fórmula (II) se mantenga en solución, el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar primero con menos de 1 mol, preferiblemente con entre 0,10 y 0,7 moles, mas preferiblemente con entre 0,13 y 0,4 moles, de ácido p-toluensulfónico, en base en cada caso a 1 mol del compuesto de fórmula (II). Las áreas preferidas de la cantidad de ácido p-toluensulfónico mezclado primeramente pueden variar marginalmente dependiendo del disolvente usado. Si es apropiado, se puede mezclar agua, preferiblemente 12 al 14% de agua en base a la cantidad de disolvente orgánico. Posteriormente, la mezcla de reacción se lleva hasta una temperatura de reacción y si es apropiado, se filtra. Después, se añade la cantidad restante de la cantidad requerida de ácido p-toluensulfónico. Opcionalmente, la mezcla de reacción se mezcla con cristales iniciadores del compuesto de fórmula (I) y se enfría. El compuesto de fórmula (I) se aísla finalmente mediante cristalización y filtración. Si se añadió agua a la mezcla de reacción, el rendimiento del compuesto de fórmula (I) se puede aumentar retirando agua, por ejemplo mediante destilación, y/o mediante la adición de disolvente polar. Después de eso el contenido en agua en la mezcla de reacción es igual o menor que el 5%. El compuesto de fórmula (II) se puede, si es apropiado, usar en la forma de producto en bruto de la fase precedente o en la forma de una solución o suspensión, por ejemplo disuelto en acetato de etilo o tetrahidrofurano.

65 En la preparación de la invención del compuesto de fórmula (I) mezclando el compuesto de fórmula (II) con ácido p-

toluensulfónico, se añade agua a la mezcla de reacción y si es apropiado, se lleva a cabo una filtración clarificadora.

Se da particular preferencia a cargar inicialmente el compuesto de fórmula (II) en un disolvente polar y añadir el ácido p-toluensulfónico, si es apropiado disuelto o suspendido en un disolvente polar.

5 Se puede usar ácido p-toluensulfónico bien en forma anhidra o bien en forma de hidratos. Se da preferencia al uso de monohidrato de ácido p-toluensulfónico.

10 La cantidad de ácido p-toluensulfónico requerida para la preparación de la invención del compuesto de fórmula (I) es mayor o igual que 1 mol, preferiblemente entre 1 y 3 moles, más preferiblemente entre 1 y 1,5 moles, en base en cada caso a 1 mol del compuesto de fórmula (II). La concentración del compuesto de fórmula (II) en la mezcla de reacción es, por ejemplo, entre el 5 y el 30, preferiblemente entre el 5 y el 15, por ciento en peso. La concentración de ácido p-toluensulfónico en la mezcla de reacción es, por ejemplo, entre el 1 y el 15, preferiblemente entre el 2 y el 10, por ciento en peso.

15 Los disolventes polares adecuados en la preparación del compuesto de fórmula (I) de la invención son, por ejemplo, disolventes orgánicos que contienen al menos un grupo hidroxilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo o las mezclas de los disolventes mencionados. Los disolventes preferidos son metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, isobutanol, n-pentanol, glicerol, etilenglicol, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano, acetato de etilo o las mezclas de los disolventes mencionados. Se da particular preferencia a etanol, tetrahidrofurano, isopropanol, acetato de etilo o las mezclas de los disolventes mencionados.

20 Con el fin de incrementar la solubilidad de la mezcla de reacción y de reducir la cantidad de disolvente y de esta manera incrementar el rendimiento en volumen, sorprendentemente es posible añadir una cantidad determinada de agua al disolvente usado. Esto es más sorprendente debido a que el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II) son ambos poco solubles solo en agua (cada uno < 0,01 mg/100 ml a 25°C). Cuando se añade agua al disolvente, se da preferencia a alcanzar una relación de disolvente/agua de, por ejemplo, entre 4:1 a 60:1, preferiblemente entre 6:1 a 55:1. Sin embargo, la cantidad de agua no debe ser tan grande que se evite la cristalización del compuesto de fórmula (I). De lo contrario se puede retirar agua, por ejemplo, mediante destilación. Preferiblemente el contenido en agua en la cristalización es igual o menor que el 5%.

Preparación del compuesto de fórmula (II):

La presente invención adicionalmente comprende un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (II) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo, en el que la reacción se efectúa en un disolvente orgánico no clorado, inerte para isocianatos.

30 La reacción de la invención del compuesto de fórmula (V) con el isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo disponible en el mercado para dar el compuesto de fórmula (II) se efectúa a una temperatura de entre 20°C y 60°C, preferiblemente a entre 25°C y 60°C, más preferiblemente a entre 30°C y 60°C. Se da preferencia a cargar inicialmente el compuesto de fórmula (V) a una temperatura de entre 20°C y 60°C, más preferiblemente a entre 30°C y 50°C, en un disolvente orgánico adecuado y a mezclar con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo, si es apropiado disuelto o suspendido en un disolvente adecuado, de tal forma que la temperatura de reacción no exceda de 70°C, preferiblemente de 65°C, más preferiblemente de 60°C. Si es apropiado, el producto en bruto del compuesto de fórmula (II) se usa en la siguiente fase disuelto o suspendido en un disolvente adecuado, preferiblemente en tetrahidrofurano o acetato de etilo. El compuesto de fórmula (II) se aísla preferiblemente mediante cristalización a partir de la mezcla de reacción, enfriando la mezcla de reacción, por ejemplo, hasta una temperatura de entre -10°C y 40°C, preferiblemente entre 0 y 30°C, más preferiblemente entre 10 y 25°C.

Los disolventes orgánicos adecuados en la reacción del compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo para dar el compuesto de fórmula (II) son disolventes orgánicos no clorados que son inertes hacia isocianatos, preferiblemente tetrahidrofurano, acetato de etilo, dioxano, éter metil *terc*-butílico, dimetoxietano o mezclas de los disolventes mencionados. Se da particular preferencia a acetato de etilo o tetrahidrofurano.

45 Se usa isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en una cantidad de entre 0,9 y 5 moles, preferiblemente entre 1 y 3 moles, más preferiblemente entre 1 y 2 moles, en base en cada caso a 1 mol del compuesto de fórmula (V). La concentración del isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en la mezcla de reacción está entre el 5 y el 30 por ciento en peso, preferiblemente entre el 10 y el 20 por ciento en peso y la concentración del compuesto de fórmula (V) en la mezcla de reacción está entre el 5 y el 30 por ciento en peso, preferiblemente entre el 10 y el 20 por ciento en peso.

Es posible usar el compuesto de fórmula (II) en solución en la siguiente fase sin ningún tratamiento o aislamiento adicional.

Preparación del compuesto de fórmula (V):

Variante A:

55 Del mismo modo la presente invención comprende un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (V) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol sin la adición de una sal carbonato.

60 El compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar preferiblemente con 4-aminofenol para dar el compuesto de fórmula (V) en presencia de una base en un disolvente adecuado a una temperatura de entre 25°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente a entre 60 y 110°C, dentro de entre 1 y 12 horas, preferiblemente entre 1 y 7 horas, más preferiblemente dentro de entre 1 y 4 horas. Por ejemplo, se enfría a entre 0 y 30°C, preferiblemente a entre 5 y 25°C. Con el fin de lograr una mayor pureza, comparado con la técnica anterior, del compuesto de fórmula (V), la sal de ácido del compuesto de fórmula (V) primero se precipita, se aísla, se

disuelve de nuevo, se mezcla con una base y después el compuesto de fórmula (V) se aísla mediante cristalización.

Se da particular preferencia a la precipitación de la sal de ácido del compuesto de fórmula (V) mezclando la mezcla de reacción que comprende el compuesto de fórmula (V) con tetrahidrofurano, enfriando a una temperatura de entre -10°C y 25°C y añadiendo un ácido, preferiblemente ácido clorhídrico, más preferiblemente una solución acuosa de ácido clorhídrico, a la mezcla de reacción de tal forma que no se exceda, si es apropiado, la temperatura de 50°C, preferiblemente 40°C, más preferiblemente 30°C. La agitación se continúa durante hasta 10 horas, preferiblemente hasta 5 horas y la sal de ácido del compuesto de fórmula (V), preferiblemente la sal diclorhidrato del compuesto de fórmula (V), se precipita y se aísla. Después de la solución de la sal de ácido del compuesto de fórmula (V) en, por ejemplo, agua, se establece con una base un pH de entre 2 y 5, preferiblemente de entre 2,8 y 4, preferiblemente una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino, más preferiblemente con una solución acuosa de hidróxido sódico y si es apropiado, se mezcla con cristales iniciadores del compuesto de fórmula (V). Posteriormente, un pH aproximadamente neutro, preferiblemente un pH de entre 6 y 7, se establece añadiendo una base, preferiblemente añadiendo una solución de hidróxido de metal alcalino acuosa, más preferiblemente añadiendo una solución de hidróxido sódico acuosa y se aísla cristalizando el compuesto de fórmula (V).

Con el fin de permitir una cristalización satisfactoria de la sal de ácido del compuesto de fórmula (V), la relación en peso, después de la adición de tetrahidrofurano, entre el disolvente usado y tetrahidrofurano está entre 5:1 a 1:2, preferiblemente entre 3:1 y 1:2, más preferiblemente entre 2,5:1 y 1,5:1.

Un disolvente adecuado en la reacción de la invención para dar el compuesto de fórmula (V) de acuerdo con la variante A es un disolvente aprótico bipolar. Se da preferencia a dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, sulfolano o mezclas de los disolventes mencionados. Se da particular referencia a dimetilformamida.

Las bases adecuadas en la reacción de la invención para dar el compuesto de fórmula (V) con 4-aminofenol de acuerdo con la variante A son hidróxidos de metales alcalinos y alcóxidos de metales alcalinos. Se da preferencia a *terc*-butóxido de potasio. Se usa preferiblemente *terc*-butóxido de potasio en solución, más preferiblemente en una solución de tetrahidrofurano.

En la reacción de la invención para dar el compuesto de fórmula (V) de acuerdo con la variante A, se usa 4-aminofenol en una cantidad de entre 0,9 y 5 moles, preferiblemente entre 1 y 3 moles, más preferiblemente entre 1 y 2 moles y la base en una cantidad de entre 1 y 3 moles, preferiblemente entre 1 y 2 moles, en base en cada caso a 1 mol del compuesto de fórmula (IV). La concentración de 4-aminofenol en la mezcla de reacción está entre el 1 y el 30 por ciento en peso, preferiblemente entre el 4 y el 15 por ciento en peso.

30 Variante B:

Del mismo modo la presente invención comprende un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (V) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol en presencia de agua, si es apropiado con la adición de un catalizador de transferencia de fase.

La reacción del compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol para dar el compuesto de fórmula (V) de acuerdo con la variante B se efectúa en presencia de una base, en presencia de agua y si es apropiado, con la adición de un catalizador de transferencia de fase, en un disolvente adecuado a una temperatura de entre 25°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de entre 40 y 90°C, más preferiblemente de entre 50 y 80°C, dentro de entre 1 y 24 horas, preferiblemente dentro de entre 2 y 15 horas, más preferiblemente en entre 4 y 12 horas. Con el fin de lograr una pureza superior del compuesto de fórmula (V) en comparación con la técnica anterior, la sal de ácido del compuesto de fórmula (V) se precipita, se aísla, se disuelve de nuevo, se mezcla con una base y el compuesto de fórmula (V) se aísla mediante cristalización.

Se da particular preferencia a la precipitación de la sal de ácido del compuesto de fórmula (V) enfriando la mezcla de reacción que comprende el compuesto de fórmula (V) hasta una temperatura de entre -10°C y 25°C y añadiendo un ácido, preferiblemente ácido clorhídrico, más preferiblemente una solución acuosa de ácido clorhídrico, a la mezcla de reacción, de tal forma que, si es apropiado, no se exceda la temperatura de 50°C, preferiblemente 40°C, más preferiblemente 30°C. La agitación se continúa durante hasta 10 horas, preferiblemente hasta 5 horas y la sal de ácido del compuesto de fórmula (V), preferiblemente la sal diclorhidrato del compuesto de fórmula (V), se precipita y se aísla. Después de la solución de la sal de ácido del compuesto de fórmula (V) en, por ejemplo, agua, se establece un pH de entre 2 y 5, preferiblemente entre 2,8 y 4, con una base, preferiblemente con una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino, más preferiblemente con una solución acuosa de hidróxido sódico y la mezcla se mezcla, si es apropiado, con cristales iniciadores del compuesto de fórmula (V). Posteriormente, se establece un pH aproximadamente neutro, preferiblemente un pH de entre 6 y 7, mediante la adición de base, preferiblemente mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino, más preferiblemente mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico y el compuesto de fórmula (V) se aísla mediante cristalización.

Los catalizadores de transferencia de fase adecuados son sales de tetraalquilamonio. Se da preferencia a bromuro de tetraalquilamonio, cloruro de tetraalquilamonio, yoduro de tetraalquilamonio, fosfato diácido de tetraalquilamonio o sulfato ácido de tetraalquilamonio. Se da particular preferencia a sulfato ácido de tetrabutilamonio.

Los disolventes adecuados en la reacción de la invención para dar el compuesto de fórmula (V) de acuerdo con la variante B son alquil aromáticos, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, sulfolano, N-metilpirrolidona, tetrahidrofurano o una mezcla de los disolventes mencionados. Con preferencia son adecuados tolueno, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, sulfolano, N-metilpirrolidona, tetrahidrofurano o una mezcla de los disolventes mencionados. Se da particular preferencia a tetrahidrofurano.

Las bases adecuadas en la reacción de la invención para dar el compuesto de fórmula (V) de acuerdo con la variante B son hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos o alcóxidos de metales alcalinos. Se da preferencia a hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos. Se da particular preferencia a hidróxido sódico o hidróxido

potásico. La base se puede añadir sin disolvente y/o como una solución acuosa.

5 En la reacción de la invención que proporciona un compuesto de fórmula (V) de acuerdo con la variante B, se usa 4-aminofenol en una cantidad de entre 0,9 y 5 moles, preferiblemente en una cantidad de entre 1 y 5 moles, más preferiblemente entre 1 y 3 moles y la base en una cantidad de entre 1 y 10 moles, preferiblemente entre 1 y 7 moles, más preferiblemente entre 2 y 5 moles, en base en cada caso a 1 mol del compuesto de fórmula (IV). La concentración de 4-aminofenol en la mezcla de reacción está entre el 5 y el 30 por ciento en peso, preferiblemente entre el 5 y el 15 por ciento en peso y la concentración de la base en la mezcla de reacción está entre el 5 y el 30 por ciento en peso, preferiblemente entre el 5 y el 15 por ciento en peso. La cantidad de agua en la mezcla de reacción está entre el 1 y el 30 por ciento en peso, preferiblemente entre el 2 y el 20 por ciento en peso, más preferiblemente entre el 4 y el 15 por ciento en peso, en base a la cantidad de disolvente usado. En presencia de un catalizador de transferencia de fase, el catalizador de transferencia de fase se usa en una cantidad de entre 0,1 y 1 mol, preferiblemente entre 0,1 y 0,5 moles, más preferiblemente entre 0,1 y 0,3 moles, en base a 1 mol del compuesto de fórmula (IV). La concentración del catalizador de transferencia de fase en la mezcla de reacción está entre el 1 y el 15 por ciento en peso, preferiblemente entre el 2 y el 10 por ciento en peso.

15 Cuando se usa tetrahidrofurano como un disolvente en la reacción de la invención para dar el compuesto de fórmula (V) de acuerdo con la variante B, la relación en peso entre tetrahidrofurano y agua está preferiblemente entre 99:1 y 80:20, preferiblemente entre 98:2 y 90:10. El agua presente en la solución de reacción puede, por ejemplo, añadirse en la forma de una solución acuosa de una base.

Preparación del compuesto de fórmula (IV):

20 Del mismo modo la presente invención comprende un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (IV) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con una solución acuosa de metilamina.

En lugar de la solución acuosa de metilamina, también es posible usar metilamina gaseosa.

25 Con el fin de simplificar el tratamiento y la reacción adicional para dar el compuesto de fórmula (V) en comparación con la técnica anterior, se carga inicialmente una solución de metilamina acuosa o se usa metilamina gaseosa y el producto en bruto formado del compuesto de fórmula (IV) se usa sin aislamiento en la reacción posterior para dar el compuesto de fórmula (V).

30 Se da preferencia a hacer reaccionar metilamina inicialmente cargada en una solución acuosa a una temperatura de entre -20°C y 30°C, preferiblemente a entre -15°C y 20°C, más preferiblemente a entre -10°C y 10°C, con el compuesto de fórmula (III), disuelto o suspendido en un disolvente orgánico inmiscible en agua, de tal forma que la mezcla de reacción no exceda una temperatura de 60°C, preferiblemente de 50°C, más preferiblemente de 40°C. Si es apropiado, se continúa la agitación a una temperatura de entre 10°C y 30°C, preferiblemente entre 15°C y 25°C, durante hasta 4 horas. Después de la separación de las fases, que se facilita, si es apropiado, por la adición de cloruro sódico, se aísla el compuesto de fórmula (IV).

35 En la reacción del compuesto de fórmula (III) con metilamina, el compuesto de fórmula (III) se usa preferiblemente disuelto o suspendido en un disolvente orgánico inmiscible en agua, por ejemplo alquilaromáticos o cloroaromáticos, preferiblemente xileno, tolueno, trifluorometilbenceno, metiltetrahidrofurano, éter metil *terc*-butílico o clorobenceno, diclorobenceno, más preferiblemente tolueno. Se da particular preferencia a disolver el compuesto de fórmula (III) en tolueno y a añadirlo a una solución de metilamina acuosa.

La relación en peso entre tolueno y agua en la mezcla de reacción está entre 2:1 y 1:2.

40 Se usa metilamina en exceso, preferiblemente en una cantidad de entre 2 y 5 moles, en base en cada caso a 1 mol del compuesto de fórmula (III). La concentración de metilamina en la mezcla de reacción está entre el 5 y el 30 por ciento en peso, preferiblemente entre el 5 y el 15 por ciento en peso.

45 Se da preferencia a usar del compuesto de fórmula (IV) sin aislamiento en la reacción posterior para dar el compuesto de fórmula (V). Después de la separación de fases, se da particular preferencia a no aislar el producto en bruto del compuesto de fórmula (IV) retirando totalmente el disolvente, sino más bien a usarlo en solución en la reacción posterior para dar el compuesto de fórmula (V).

50 Una purificación del compuesto de fórmula (IV) y conversión en una forma estable en almacenamiento se puede efectuar, por ejemplo, si es apropiado, aislando la sal de ácido, preferiblemente la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (IV). Para este fin, una solución que comprende el producto en bruto de fórmula (IV) se mezcla con un ácido, preferiblemente con ácido clorhídrico, más preferiblemente con una solución acuosa de ácido clorhídrico, de tal forma que la temperatura de reacción no exceda de 60°C, preferiblemente de 50°C, más preferiblemente de 40°C. Después de enfriar, la sal de ácido, preferiblemente la sal de ácido clorhídrico, del compuesto de fórmula (IV) se aísla mediante cristalización.

Preparación del compuesto de fórmula (III):

55 Del mismo modo la presente invención comprende un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (III) haciendo reaccionar ácido 2-picolínico con cloruro de tionilo, en el que se usa un disolvente inerte para cloruro de tionilo, el cloruro de tionilo se añade al ácido 2-picolínico y se evita el uso de dimetilformamida.

60 En la preparación del compuesto de fórmula (III), se carga inicialmente ácido 2-picolínico en un disolvente inerte para cloruro de tionilo a entre 30°C y 90°C, preferiblemente a entre 40°C y 80°C y se hace reaccionar con cloruro de tionilo de tal manera que el desprendimiento de gases se puede controlar eficazmente. Por ejemplo, la agitación se continúa a una temperatura de entre 40 y 110°C, preferiblemente entre 50 y 100°C, durante hasta 24 horas. La reacción tiene lugar, si es apropiado, en presencia de un compuesto de bromuro, preferiblemente bromuro de

hidrógeno, bromuro de litio, bromuro de sodio, bromuro de potasio, bromhidrato de ácido 2-picolínico o bromuro de tionilo, más preferiblemente bromuro de hidrógeno. Se evita el uso de dimetilformamida. Después de enfriar hasta una temperatura de, por ejemplo, entre 10°C y 40°C, los constituyentes volátiles, por ejemplo el disolvente o restos de cloruro de tionilo, se retiran preferiblemente aplicando un vacío y se aísla el compuesto de fórmula (III).

5 Se añade el compuesto de bromuro a la solución de reacción al comienzo de la reacción o después de la adición de cloruro de tionilo. Se da preferencia a añadir bromuro de sodio, bromuro de potasio o bromuro de tionilo al comienzo de la reacción. Preferiblemente se añade bromuro de hidrógeno, por ejemplo en forma de un gas o como una solución en ácido acético, a la solución de reacción entre 1 y 5 horas, preferiblemente entre 1 y 2 horas, después de la adición de cloruro de tionilo.

10 En la preparación del compuesto de fórmula (III), se da particular preferencia a añadir bromuro de hidrógeno, en forma gaseosa o como una solución. Una solución de bromuro de hidrógeno adecuada es una solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético.

15 Un disolvente útil en la preparación del compuesto de fórmula (III) es un disolvente inerte para cloruro de tionilo, preferiblemente un hidrocarburo aromático clorado, o un hidrocarburo alifático clorado, de punto de ebullición superior, más preferiblemente clorobenceno.

Se da preferencia a disolver o suspender el compuesto de fórmula (III) sin aislamiento en un disolvente adecuado, preferiblemente en un disolvente orgánico, inmiscible en agua, por ejemplo xileno, tolueno, trifluorometilbenceno, metiltetrahidrofurano, éter metil *terc*-butílico o clorobenceno, preferiblemente tolueno y a usarlo en la reacción posterior proporcionando el compuesto de fórmula (IV).

20 Se usa cloruro de tionilo en exceso, preferiblemente en una cantidad de entre 2 y 15 moles, preferiblemente entre 2 y 8 moles, más preferiblemente entre 2 y 6 moles, en base en cada caso a 1 mol de ácido 2-picolínico. Se usa bromuro de hidrógeno en una cantidad de entre 0,1 y 0,5 moles, preferiblemente entre 0,1 y 0,3 moles, en base en cada caso a 1 mol de ácido 2-picolínico. Se usa bromuro de sodio en una cantidad de entre 0,1 y 0,5 moles, preferiblemente entre 0,1 y 0,3 moles, en base en cada caso a 1 mol de ácido 2-picolínico. Se usa bromuro de tionilo en una cantidad de entre 0,01 y 0,2 moles, preferiblemente entre 0,02 y 0,15 moles, en base en cada caso a 1 mol de ácido 2-picolínico. La concentración de cloruro de tionilo en la mezcla de reacción está entre el 30 y el 80 por ciento en peso, preferiblemente entre el 40 y el 70 por ciento en peso y la concentración de ácido 2-picolínico en la mezcla de reacción está entre el 5 y el 40 por ciento en peso, preferiblemente entre el 10 y el 25 por ciento en peso. La concentración de bromuro de hidrógeno en la solución de reacción está entre el 0,5 y el 10, preferiblemente entre el 0,75 y el 5, por ciento en peso, la concentración de bromuro de sodio en la solución de reacción está entre el 1 y el 10, preferiblemente entre el 1 y el 5, por ciento en peso, la concentración de bromuro de tionilo en la solución de reacción está entre el 0,5 y el 10, preferiblemente entre el 0,75 y el 5, por ciento en peso.

35 La presente invención comprende un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I), si es apropiado partiendo de ácido 2-picolínico haciendo reaccionar con cloruro de tionilo para dar el compuesto de fórmula (III) como se describe en "Preparación del compuesto de fórmula (III)", si es apropiado haciendo reaccionar posteriormente el compuesto de fórmula (III) con una solución acuosa de metilamina para dar el compuesto de fórmula (IV) como se describe en "Preparación del compuesto de fórmula (IV)", si es apropiado haciendo reaccionar posteriormente el compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol para dar el compuesto de fórmula (V) como se describe en "Preparación del compuesto de fórmula (V)", haciendo reaccionar posteriormente el compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo como se describe en "Preparación del compuesto de fórmula (II)" y finalmente haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con ácido p-toluensulfónico como se describe en "Preparación del compuesto de fórmula (I)".

45 Se da preferencia a un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I), en el que, en una primera etapa, el compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en un disolvente orgánico no clorado, inerte para isocianatos, a una temperatura de entre 20°C y 60°C para dar el compuesto de fórmula (II) y en una segunda etapa, el compuesto de fórmula (II) se mezcla con ácido p-toluensulfónico.

50 De igual modo se da preferencia a obtener el compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol sin añadir una sal de carbonato para dar el compuesto de fórmula (V) y si es apropiado, precipitando la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (V) en presencia de tetrahidrofurano y/o agua, disolviéndola en agua y estableciendo un pH de entre 6 y 7, aislando el compuesto de fórmula (V) mediante cristalización, en segundo lugar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en acetato de etilo para dar el compuesto de fórmula (II) y en tercer lugar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con ácido p-toluensulfónico.

55 Se da preferencia particular a un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I), en el que, en una primera etapa, el compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en un disolvente orgánico no clorado, inerte para isocianatos, a una temperatura superior a 15°C para dar el compuesto de fórmula (II) y en una segunda etapa, el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con ácido p-toluensulfónico en un disolvente polar a una temperatura de reacción de entre 40°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente usado.

60 De igual modo se da preferencia particular a obtener el compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar primero ácido 2-picolínico en un disolvente inerte para cloruro de tionilo añadiendo cloruro de tionilo y si es apropiado, un compuesto de bromuro para dar el compuesto de fórmula (III), en segundo lugar añadiendo el compuesto de fórmula (III) sin aislamiento, disuelto en tolueno, a una solución acuosa de metilamina para dar el compuesto de fórmula (IV), en tercer lugar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol en presencia de una base para dar el compuesto de fórmula (V), formando la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (V) en presencia de tetrahidrofurano y/o agua, disolviéndola en agua y estableciendo un pH de entre 6 y 7, aislando el compuesto de

fórmula (V) mediante cristalización, en cuarto lugar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en, si es apropiado, acetato de etilo para dar el compuesto de fórmula (II) y en quinto lugar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con ácido p-toluensulfónico.

5 Del mismo modo la presente invención comprende un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (II), si es apropiado partiendo de ácido 2-picolínico haciendo reaccionar con cloruro de tionilo para dar el compuesto de fórmula (III) como se describe en "Preparación del compuesto de fórmula (III)", si es apropiado posteriormente haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con una solución de metilamina acuosa para dar el compuesto de fórmula (IV) como se describe en "Preparación del compuesto de fórmula (IV)", si es apropiado posteriormente haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol para dar el compuesto de fórmula (V) como se describe en "Preparación del compuesto de fórmula (V)" y posteriormente haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo como se describe en "Preparación del compuesto de fórmula (II)".

15 Se da preferencia a la obtención del compuesto de fórmula (II) haciendo reaccionar en primer lugar el compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol sin añadir una sal de carbonato para dar el compuesto de fórmula (V) y si es apropiado, precipitando la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (V) en presencia de tetrahidrofurano y/o de agua, disolviéndola en agua y estableciendo un pH de entre 6 y 7, aislando el compuesto de fórmula (V) mediante cristalización y en segundo lugar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en, si es apropiado, acetato de etilo.

20 Se da particular preferencia a la obtención del compuesto de fórmula (II) haciendo reaccionar primero ácido 2-picolínico en un disolvente inerte para cloruro de tionilo añadiendo cloruro de tionilo y si es apropiado, un compuesto de bromuro para dar el compuesto de fórmula (III), en segundo lugar añadiendo el compuesto de fórmula (III) sin aislamiento, disuelto en tolueno, a una solución acuosa de metilamina y haciéndolo reaccionar proporcionando el compuesto de fórmula (IV), en tercer lugar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol en presencia de una base para dar el compuesto de fórmula (V), formando la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (V) en presencia de tetrahidrofurano y/o agua, disolviéndola en agua y estableciendo un pH de entre 6 y 7, aislando el compuesto de fórmula (V) mediante cristalización, en cuarto lugar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en, si es apropiado, acetato de etilo.

30 En general las reacciones se llevan a cabo a presión atmosférica. Sin embargo, también es posible trabajar a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo en un intervalo de entre 50 y 500 kilopascales (de entre 0,5 y 5 bares)).

Del mismo modo la presente invención incluye todas las combinaciones de las áreas de preferencia.

Ahora la presente invención se ilustrará en detalle con referencia a ejemplos no limitantes preferidos. Salvo que se establezca otra cosa, todas las cantidades se refieren a porcentajes en peso.

Abreviaturas

35	IQD	ionización química directa (en EM)
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	IE	ionización por impacto electrónico (en EM)
	IEP	ionización por electropulverización (en EM)
40	h	hora(s)
	min	minuto(s)
	P. de f.	punto de fusión
	EM	espectrometría de masas
	RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
45	THF	tetrahidrofurano

Ejemplos de trabajo

Los espectros de RMN de H¹ se registraron a temperatura ambiente usando espectrómetros de Bruker. Se usó dimetilsulfóxido deuterado como disolvente incluyendo tetrametilsilano como patrón interno (si no se menciona otra cosa).

50 Los espectros de EM se registraron usando espectrómetros de Waters y Applied Biosystems. Se establece la intensidad de señal relativa (en porcentaje basado en el pico de base).

HPLC se realizó usando HP 1100 de Hewlett Packard. Las condiciones definidas se establecen con los ejemplos de trabajo respectivos.

Preparación de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-fenoxy}-N-metilpiridina-2-

carboxamida y su sal tosilato**Fase 1****Clorhidrato de cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo****Procedimiento 1a:**

5 Se suspende ácido 2-picolínico (60 kg, 487 moles) en clorobenceno (85 kg) y se calienta hasta 70°C. Se añade cloruro de tionilo (262,5 kg, 2206 moles) a un grado tal que se puede controlar el desprendimiento de gases (principalmente SO₂ y HCl) de manera eficaz. Después de agitar a 70°C durante 1 hora, se pasa bromuro de hidrógeno gaseoso (6 kg, 74 moles) en el recipiente de reacción durante 1 hora. Después la mezcla de reacción se calienta a 90°C y se agita durante 13 horas. Después de enfriar a 30°C, se retira por destilación el exceso de cloruro de tionilo y la mayor parte del clorobenceno a presión reducida (vacío final 5 kPa (50 mbares) a temperatura de camisa de 75°C). Se añade tolueno (120 kg) y se repite la destilación al vacío (vacío final 5 kPa (50 mbares) a temperatura de camisa de 75°C) con el fin de retirar el cloruro de tionilo que queda todavía y la mayor parte del tolueno. Después de que se haya añadido otra vez tolueno (225 kg), el clorhidrato de cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo en bruto se usa en la siguiente fase como la solución en tolueno.

Procedimiento 1b:

15 Se suspende ácido 2-picolínico (60 kg, 487 moles) en clorobenceno (85 kg) y se añade bromuro de tionilo (5,1 kg, 25 moles). Después de calentar a 72°C, se añade cloruro de tionilo (200 kg, 1681 moles) a un grado tal que se puede controlar el desprendimiento de gases (principalmente SO₂ y HCl) de manera eficaz. Posteriormente la mezcla de reacción se calienta a 90°C y se agita durante 13 horas. Después de enfriar a 20°C, se retiran por destilación el exceso de cloruro de tionilo y la mayor parte del clorobenceno a presión reducida (vacío final 5 kPa (50 mbares) a temperatura de camisa de 75°C). Se añade tolueno (120 kg) y se repite la destilación al vacío (vacío final 5 kPa (50 mbares) a temperatura de camisa de 75°C), con el fin de retirar el cloruro de tionilo que queda todavía y la mayor parte del tolueno. Después de que se ha añadido otra vez tolueno (225 kg), el clorhidrato de cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo en bruto se usa en la siguiente fase como la solución en tolueno.

Procedimiento 1c:

25 Se suspenden ácido 2-picolínico (28,3 kg, 230 moles) y bromuro de sodio (3,8 kg, 37 moles) en clorobenceno (40 kg). Después de calentar hasta 50°C, se añade cloruro de tionilo (94,5 kg, 794 moles) a un grado tal que se pueda controlar el desprendimiento de gases (principalmente SO₂ y HCl) de manera eficaz. Posteriormente la mezcla de reacción se calienta a 85°C y se agita durante 19 horas. Después de enfriar a 20°C, se retiran por destilación el exceso de cloruro de tionilo y la mayor parte del clorobenceno a presión reducida (vacío final 5 kPa (50 mbares) a temperatura de camisa de 75°C). Se añade tolueno (62 kg) y se repite la destilación al vacío (vacío final 5 kPa (50 mbares) a temperatura de camisa de 75°C), con el fin de retirar el cloruro de tionilo que queda todavía y la mayor parte del tolueno. Después de que se haya añadido otra vez tolueno (80 kg), el clorhidrato de cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo en bruto se usa en la siguiente fase como la solución en tolueno.

Fase 2**4-cloro-N-metilpiridina-2-carboxamida**

30 Se carga un recipiente de reacción con metilamina como una solución acuosa al 40% (117 Kg, 1507 moles de metilamina). Se añade agua (97,5 kg) y la solución se enfría a -5°C. Se añade una solución del clorhidrato de cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo en bruto (aproximadamente 330 kg, incluyendo tolueno, obtenido a partir de 60 kg de ácido 2-picolínico mediante el procedimiento detallado en la fase 1 / procedimiento 1a) en tolueno a un grado tal que la temperatura de la mezcla de reacción no excede de 30°C. Después de agitar adicionalmente a 20°C durante 1 hora, los constituyentes insolubles se retiran por filtración de la mezcla de reacción. Después de que se han separado las fases, se lava la fase orgánica con agua (90 kg). Para una mejor separación de fases, se añaden 5 kg de cloruro sódico. La mayor parte del tolueno se retira por destilación de la fase orgánica a presión reducida (vacío final 4 kPa (40 mbares) a temperatura de camisa de 95°C). Se obtiene de esta manera la 4-cloro-N-metilpiridina-2-carboxamida en bruto en forma de un aceite de color naranja a marrón oscuro y se usa en la siguiente fase sin purificación adicional.

El producto en bruto se puede purificar por medio de la sal clorhidrato y aislarse:

50 Se añade ácido clorhídrico al 37% (354 g, 3,59 moles) con agitación a una solución de la 4-cloro-N-metilpiridina-2-carboxamida en bruto (500 g, 2,93 moles) en acetona (2 kg) a un grado tal que la temperatura de la mezcla de reacción no exceda de 40°C. Después de enfriar a aproximadamente 5°C, la agitación se continúa durante 1 hora. El producto se retira por filtración, se lava con acetona (580 g) y se seca a presión reducida (50°C, 8 kPa (80 mbares)). De esta forma se obtienen 521 g (86% de la teoría) de clorhidrato de 4-cloro-N-metilpiridina-2-carboxamida.

P. de f. 166 - 168°C.

55 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 2,83 (d, J = 4,8 Hz, 3H, NCH₃); 3,88 (s a, HCl / H₂O); 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 (s a, 1H, NH).

EM [IQD, NH₃]: m/e = 188 [M + NH₄]⁺, 171 [M + H]⁺ (M = base libre).

Fase 3:**4-(4-aminofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida**

Procedimiento 3a:

En un recipiente de reacción, aproximadamente 93 kg de 4-cloro-*N*-metilpiridina-2-carboxamida en bruto (obtenida a partir de 60 kg de ácido 2-picolínico en las etapas de reacción anteriormente mencionadas) se mezclan con dimetilformamida (445 kg) y a la solución se añaden sucesivamente *p*-aminofenol (50,5 kg, 463 moles) y *terc*-butóxido de potasio (273 kg, 487 moles de una solución al 20% en tetrahidrofurano). El contenido del recipiente se calienta a 90°C y se agita a esta temperatura durante 2 horas. Después de enfriar a 15°C, se añade tetrahidrofurano (212 kg) y se añade ácido clorhídrico al 37% (116,5 kg, 1181 moles) a un grado tal que la temperatura de la mezcla de reacción no exceda de 30°C. Después de agitar posteriormente durante 1 hora, el producto precipitado se retira por filtración y se lava dos veces con tetrahidrofurano (178 kg cada vez). Después de secar mediante inyección de aire, el producto se disuelve en agua destilada (570 kg) y se establece un pH de entre 3,3 y 3,5 inicialmente a 20°C mediante la adición de solución de hidróxido sódico al 10% (193 kg, 483 moles). A este pH, la solución se siembra con el compuesto del título (0,5 kg) y posteriormente se agita durante 30 minutos. Después, la adición de solución de hidróxido sódico al 10% adicional (118 kg, 296 moles) a 20°C durante 1 hora establece un pH de entre 6 y 7 y la mezcla se agita durante 30 minutos adicionales. La suspensión se filtra, el sólido se lava con agua destilada (350 kg) y se seca a aproximadamente 60°C a presión reducida. Se obtienen 92 kg (78% de la teoría en tres fases) del compuesto del título.

Procedimiento 3b:

En un recipiente de reacción, aproximadamente 93 kg de 4-cloro-*N*-metilpiridina-2-carboxamida en bruto (obtenida a partir de 60 kg de ácido 2-picolínico en las etapas de reacción anteriormente mencionadas) se mezclan sucesivamente con tetrahidrofurano (350 kg), 4-aminofenol (58,4 kg, 535 moles), sulfato ácido de tetra-*N*-butilamonio (33,1 kg, 97,5 moles), hidróxido de sodio sólido (29,1 kg, 726 moles) y solución de hidróxido sódico al 45% (65,3 kg, 734 moles). La mezcla se calienta hasta 65°C y se agita a esta temperatura durante 8 horas. Después de enfriar hasta 20°C, se añade ácido clorhídrico al 37% (238 kg, 2408 moles) a un grado tal que la temperatura de la mezcla de reacción no excede de 25°C. Después de agitar adicionalmente durante 1 hora, el producto precipitado se retira por filtración y se lava con tetrahidrofurano (300 kg). Después de que el producto todavía húmedo se haya disuelto en agua (920 kg), el pH de la mezcla se ajusta a entre pH 3 y 3,5 a 20°C añadiendo solución de hidróxido sódico al 22,5% (70,7 kg, 398 moles). La mezcla se siembra con el compuesto del título (0,5 kg) y la adición de solución de hidróxido sódico al 22,5% (50 kg, 281 moles) se continúa hasta que se alcanza un pH de entre 6 y 7. La suspensión se agita adicionalmente durante 1 hora y posteriormente el producto se separa por filtración, se lava con agua (150 kg) y se seca a presión reducida (50°C, vacío final < 4 kPa (40 mbares)). De esta forma, se obtienen 88 kg (74% de la teoría en tres fases) del compuesto del título en forma de cristales de color marrón claro.

P. de f. 114 - 116°C.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 2,78 (d, J = 4,7 Hz, 3H, NCH₃); 5,21 (s a, 2H, NH₂); 6,64, 6,86 (AA'BB' cuartete, J = 8,6 Hz, 4H, aromático); 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 (d a, J = 4,5 Hz, 1H, NH).

EM [IE]: m/e = 243 [M]⁺, 186 [M-CONHCH₃]⁺, 109.

HPLC: Inertsil ODS 3, 5 μm , DI 3 mm, longitud 25 cm, (fase estacionaria); flujo: 0,5 ml/min.; 245 nm; eluyente A: tampón acetato amónico neutro, eluyente B: 20 ml de tampón acetato amónico neutro, 400 ml de acetonitrilo, 400 ml de metanol; gradiente lineal 12,5% de B - > 100% de B (15 minutos).

Tiempo de retención: 12,6 minutos; pureza: > 95%.

Fase 4:**4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi-*N*-metilpiridina-2-carboxamida**

Se suspende 4-(4-aminofenoxi)-*N*-metil-2-piridinacarboxamida (52,3 kg, 215 moles) en acetato de etilo (146 kg) y la suspensión se calienta hasta aproximadamente 40°C. Después se añade isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo (50 kg, 226 moles), disuelto en acetato de etilo (58 kg), a un grado tal que se mantiene la temperatura por debajo de 60°C. Después de enfriar hasta 20°C en 1 hora, la mezcla se agita durante 30 minutos adicionales y el producto se retira por filtración. Después de lavar con acetato de etilo (30 kg), el producto se seca a presión reducida (50°C, 8 kPa (80 mbares)). Se obtienen 93 kg (93% de la teoría) del compuesto del título en forma de cristales de incoloros a ligeramente parduzcos.

P. de f. 206 - 208°C.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 2,79 (d, J = 4,4 Hz, 3H, NCH₃); 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, NHCH₃); 9,05 (s a, 1H, NHCO); 9,25 (s a, 1H, NHCO).

EM (IEP, CH₃CN/H₂O): m/e = 465 [M + H]⁺.

Fase 5:**Tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi-*N*-metilpiridina-2-carboxamida****Procedimiento 5a:**

Se suspende 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (47,5

kg, 100 moles) en etanol (432 kg) y se añade ácido p-toluensulfónico monohidrato (6,8 kg, 36 moles). La mezcla se agita durante 15 minutos y la suspensión se ha calentado a 74°C en 0,5 horas. Después de que la mezcla se clarifique mediante filtración, se añade más ácido p-toluensulfónico monohidrato (16,8 kg, 88 moles) en 40 minutos como una solución filtrada en etanol (41 kg). La cristalización del producto se induce sembrando a 74°C con 0,63 kg del compuesto del título. Después de enfriar hasta 3°C en 120 minutos, la mezcla se agita durante 1 hora adicional y se separa el producto por filtración. El sólido se lava dos veces con etanol (88 kg cada vez) y se seca a presión reducida. Se obtienen 58 kg (91% de la teoría) del compuesto del título en forma de cristales de incoloros a ligeramente parduzcos.

P. de f. 223 - 231°C (fusión en condiciones de descomposición).

10 RMN de H¹ (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 2,29 (s, 3H, CH₃); 2,79 (d, J = 4,8 Hz, 3H, NCH₃); 5,9 (s a, 1H, SO₃H), 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, NHCH₃); 9,10 (s a, 1H, NHCO); 9,30 (s a, 1H, NHCO).

15 EM (IEP, CH₃CN/H₂O): m/e = 465 [M + H]⁺.

HPLC: Zorbax Eclipse XDB C-8, 3,5 µm, DI 2,1 mm, longitud 15 cm, (fase estacionaria); flujo: 0,6 ml/min.; 235 nm; eluyente A: tampón fosfato ácido, eluyente B: etanol/acetronitrilo = 4/6 (V/V), gradiente lineal 5% de B - > 43,5% de B (22 minutos), posteriormente gradiente lineal 43,5% de B - > 90% de B (8 minutos).

20 Tiempos de retención: ácido p-toluensulfónico: T_R 1,8 minutos); compuesto del título: (T_R 25,5 minutos) pureza: > 99%.

Procedimiento 5b:

25 Se suspende 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida (50 g, 0,1076 moles) en isopropanol (300 g). Posteriormente, se añaden ácido p-toluensulfónico monohidrato (7,4 g, 0,039 moles) y 50 g de agua. Después de que la suspensión se haya calentado a 74°C en 1 hora, se filtra y se añade una solución filtrada de ácido p-toluensulfónico monohidrato (17,13 g, 0,09 moles) en isopropanol (50 g) a 70°C en 40 minutos. Después de sembrar a 74°C con el compuesto del título la mezcla se enfría a 30°C en 90 minutos y se retiran por destilación isopropanol y agua a presión reducida (7 - 10 kPa (70 - 100 mbares)) en 1,5 a 3 horas. Durante la destilación se añade isopropanol (400 g). Después la mezcla se agita a 20°C durante 0,5 horas. El producto se retira por filtración, se lava dos veces con isopropanol (140 g cada vez) y se seca a presión reducida. Se obtienen 61,9 g (90% de la teoría) del compuesto del título en forma de cristales de incoloros a ligeramente parduzcos.

Procedimiento 5c:

35 Se suspende 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida (50 g, 0,1076 moles) en acetato de etilo (500 g) y agua (10 g). La mezcla se calienta a 69°C en 0,5 horas y se añade una solución filtrada de ácido p-toluensulfónico monohidrato (3,26 g, 0,017 moles) en mezcla de agua (0,65 g) y acetato de etilo (7,2 g). Después de filtración se añade una solución filtrada de ácido p-toluensulfónico monohidrato (22 g, 0,11 moles) en una mezcla de acetato de etilo (48 g) y agua (4,34 g). La mezcla se enfría hasta 23°C en 2 horas. El producto se retira por filtración, se lava dos veces con acetato de etilo (92,5 g cada vez) y se seca a presión reducida. Se obtienen 65,5 g (96% de la teoría) del compuesto del título en forma de cristales de incoloros a ligeramente parduzcos.

Procedimiento 5d: (fase 4 + 5 como un procedimiento de una fase)

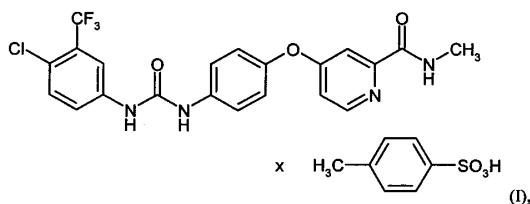
45 Se suspende 4-(4-aminofenoxi)-N-metil-2-piridinacarboxamida (26,2 g, 0,1077 moles) en acetato de etilo (320 g) y la suspensión se calienta hasta aproximadamente 40°C. Después de filtración se añade una solución filtrada de isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo (25 g, 0,113 moles) en acetato de etilo (32 g), a un grado tal que la temperatura se mantiene por debajo de 40°C. La mezcla se calienta hasta 71°C en 30 minutos y después de la adición de 10 g de agua, se mide una solución filtrada de ácido p-toluensulfónico monohidrato (24,8 g, 0,13 moles), en una mezcla de acetato de etilo (20,4 g) y agua (6,7 g), en 40 minutos. Después de filtración, siembra con el compuesto del título a 71°C y enfriamiento a 25°C en 2 horas, se separa el producto por filtración. Después de lavar dos veces con acetato de etilo (92,5 g), el producto se seca a presión reducida (50°C, 12,5 Kpa (125 mbares)). Se obtienen 65,8 kg (96,0% de la teoría) del compuesto del título en forma de cristales de incoloros a ligeramente parduzcos.

Procedimiento 5e: (fase 4 + 5 como un procedimiento de una fase)

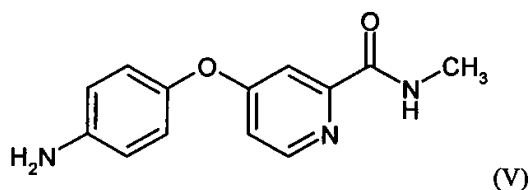
55 Se disuelve 4-(4-aminofenoxi)-N-metil-2-piridinacarboxamida (10,4 g, 0,0427 moles) a 25°C en tetrahidrofurano (44,4 g) y se añade isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo (10 g, 0,0448 moles) disuelto en tetrahidrofurano (6,8 g), a un grado tal que la temperatura se mantiene por debajo de 25°C. La mezcla se calienta a 64°C en 0,5 horas y después de filtración se añade una solución filtrada de ácido p-toluensulfónico monohidrato (9,7 g, 0,05 moles), disuelto en tetrahidrofurano (27 g). Posteriormente, la mezcla se filtra, se siembra con el compuesto del título a 64°C y se enfría a 0°C en 3 horas y se retira el producto por filtración. Después de lavar dos veces con tetrahidrofurano (18,5 g), el producto se seca a presión reducida (50°C, 30 kpa (300 mbares)). Se obtienen 22,2 kg (81,6% de la teoría) del compuesto del título en forma de cristales de incoloros a ligeramente parduzcos.

REIVINDICACIONES

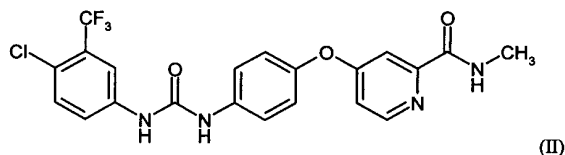
1. Un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I)



que comprende, en una primera etapa, hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V)

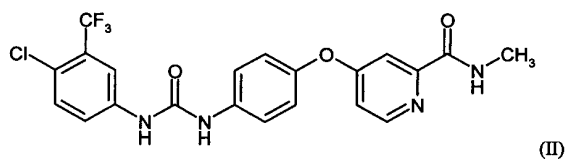


- 5 con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en un disolvente orgánico no clorado, inerte para isocianatos, inicialmente cargando el compuesto de fórmula (V) a una temperatura de entre 20°C y 60°C y mezclando con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo de una forma tal que la temperatura de reacción no exceda de 70°C para dar el compuesto de fórmula (II)

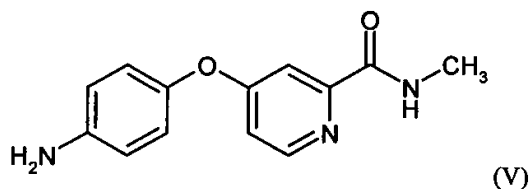


- 10 y en una segunda etapa, mezclando el compuesto de fórmula (II) con ácido p-toluensulfónico en un disolvente polar a una temperatura de reacción de entre 40°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente usado.

2. Un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (II),



- 15 ; que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



- 20 , con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en un disolvente orgánico no clorado, inerte para isocianatos, cargando inicialmente el compuesto de fórmula (V) a una temperatura de entre 20°C y 60°C y mezclando con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo de una forma tal que la temperatura de reacción no exceda 70°C para dar el compuesto de fórmula (II).

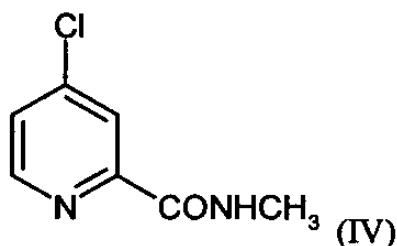
3. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el disolvente orgánico no clorado es seleccionado del grupo que comprende tetrahidrofurano, acetato de etilo, dioxano, éter metil-terc-butílico, dimetoxietano o mezclas de los mismos.

4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el disolvente orgánico no clorado es acetato de etilo.

5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, en el que el disolvente polar es seleccionado del grupo que comprende disolventes orgánicos que contienen al menos un grupo hidroxilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo o mezclas de los mismos.

6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, en el que el disolvente polar es seleccionado del grupo que comprende disolventes orgánicos que contienen metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, n-pentanol, glicerol, etilenglicol, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano, acetato de etilo o mezclas de los mismos.

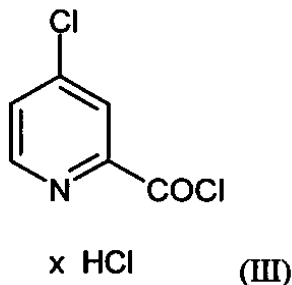
10 7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto de fórmula (V) es preparado haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV)



con 4-aminofenol sin la adición de una sal carbonato.

15 8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que, en la preparación del compuesto de fórmula (V), la sal de ácido del compuesto de fórmula (V) primero se precipita, se aísla, se disuelve otra vez, se mezcla con una base y después el compuesto de fórmula (V) se aísla mediante cristalización.

9. El procedimiento de la reivindicación 7 o 8, en el que el compuesto de fórmula (IV) es preparado haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III)



20 con una solución acuosa de metilamina.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el compuesto de fórmula (III) es preparado usando un disolvente inerte para cloruro de tionilo, añadiendo cloruro de tionilo a ácido 2-picolínico y sin el uso de dimetilformamida.

25 11. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación del compuesto de fórmula (I) o el compuesto de fórmula (II), mediante

a) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol sin añadir sal carbonato para dar el compuesto de fórmula (V),

b) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo para dar el compuesto de fórmula (II).

30 12. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 de preparación del compuesto de fórmula (I) o el compuesto de fórmula (II), mediante

a) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con una solución acuosa de metilamina para dar el compuesto de fórmula (IV),

35 b) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol para dar el compuesto de fórmula (V),

c) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo para dar el compuesto de fórmula (II).

13. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 de preparación del compuesto de fórmula (I) o el compuesto de fórmula (II), mediante
- a) añadiendo cloruro de tionilo a ácido 2-picolínico en un disolvente inerte para cloruro de tionilo sin usar dimetilformamida y haciendo reaccionar para dar el compuesto de fórmula (III),
- 5 b) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con metilamina para dar el compuesto de fórmula (IV),
- c) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol para dar el compuesto de fórmula (V),
- 10 d) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo para dar el compuesto de fórmula (II).