

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 610**

51 Int. Cl.:

C07D 213/81 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2011 E 11712881 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 2558448**

54 Título: **Procedimiento de preparación de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil]amino]carbonil]amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida, sus sales y su**

30 Prioridad:

15.04.2010 EP 10004022

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

07.08.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**STIEHL, JUERGEN;
HEILMANN, WERNER;
LÖGERS, MICHAEL;
REHSE, JOACHIM;
GOTTFRIED, MICHAEL y
WICHMANN, SASKIA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 542 610 T3

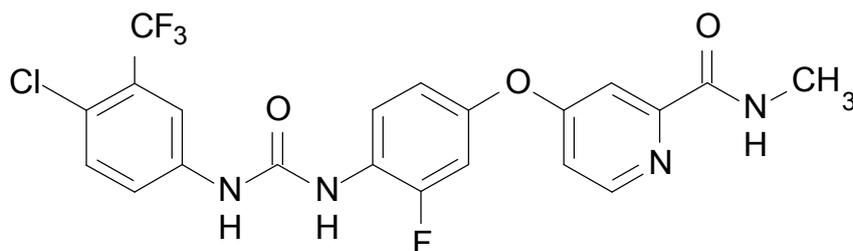
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida, sus sales y su monohidrato

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

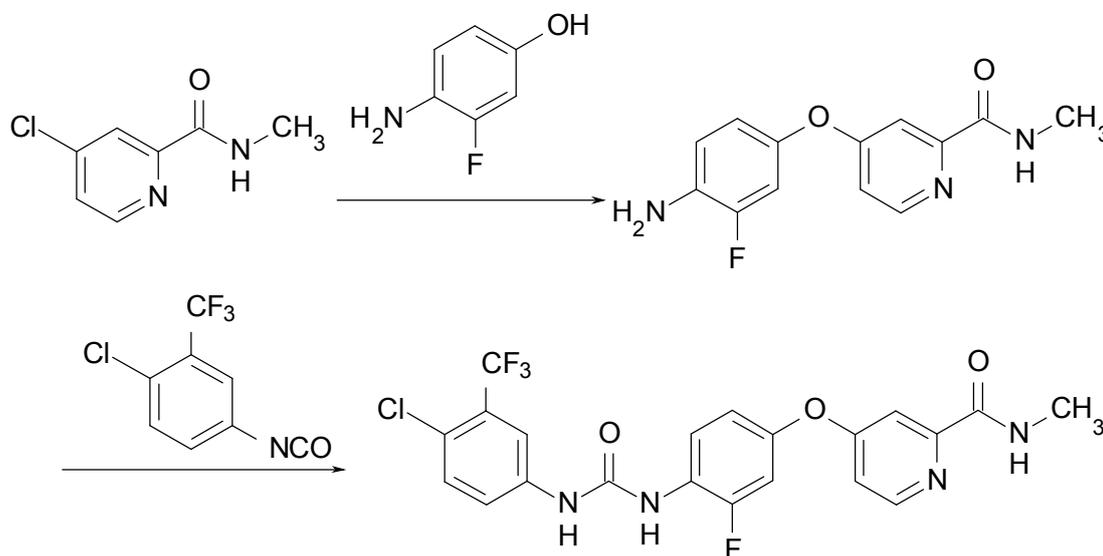
La 4-{4-[[{4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil]amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida se menciona en el documento WO 05/009961 y corresponde al compuesto de la fórmula (I):



(I)

10 El monohidrato del compuesto de fórmula (I) se menciona en el documento WO 08/043446. Además las sales del compuesto de fórmula (I), tales como su clorhidrato, mesilato y fenilsulfonato se mencionan en el documento WO 05/009961 y se pueden formar tratando el compuesto de la fórmula (I) con el ácido correspondiente. El compuesto de fórmula (I) se describe para tratar trastornos hiper-proliferativos tales como cánceres, tumores, linfomas, sarcomas y leucemias.

15 El documento WO 05/009961 describe un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (I), que se ilustra en el esquema siguiente:



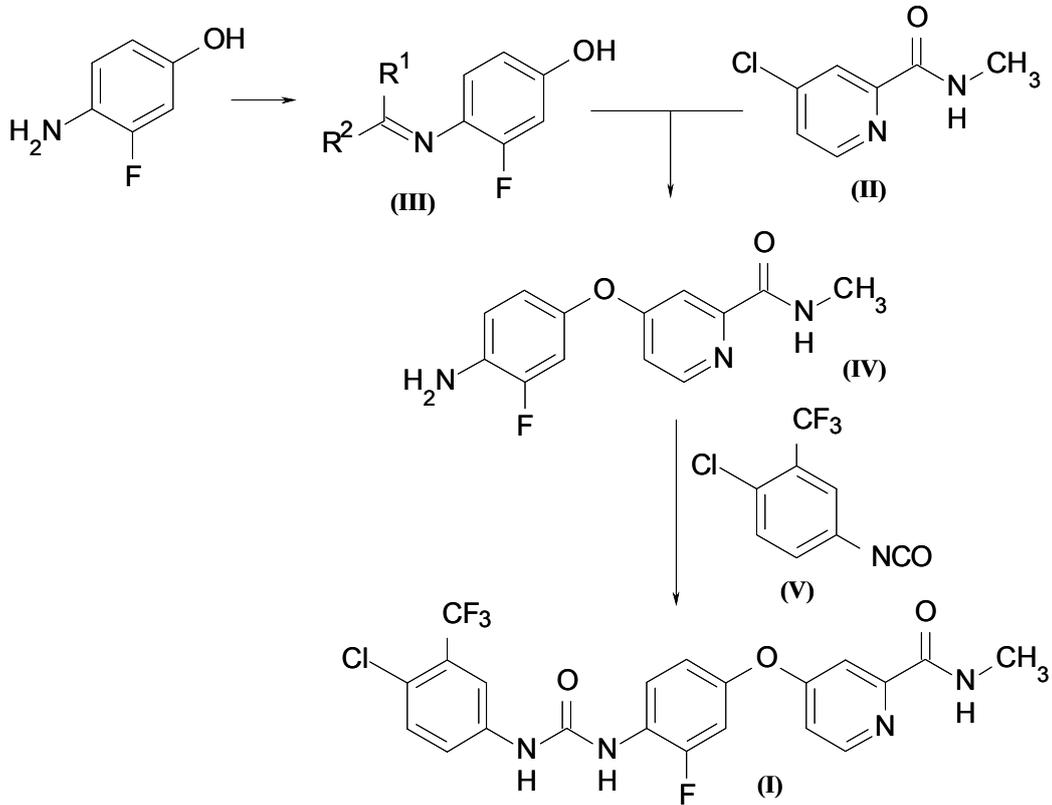
20 En la primera etapa se trató 4-amino-3-fluorofenol con *tert*-butóxido de potasio y se añadió 4-cloro-N-metil-2-piridincarboxamida en N,N-dimetilacetamida para formar metilamida del ácido 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico que después de la extracción se trató finalmente con 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilisocianato en tolueno para formar la metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenilo)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico que es el compuesto de fórmula (I).

25 Aunque los procedimientos dados a conocer por la técnica anterior son eficaces *por sí mismos* para preparar el compuesto de la fórmula (I), su monohidrato, clorhidrato, mesilato y fenilsulfonato, factores tales como pureza, rendimientos de producto, eficacia del procedimiento, seguridad y economía son muy significativos para un procedimiento a escala industrial de un producto farmacéutico.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (I), y su monohidrato a escala industrial (intervalo de kilogramo a toneladas métricas) que satisfaga los criterios que se

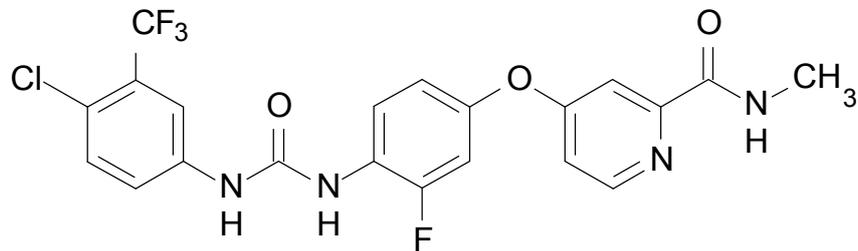
aplican en la producción y proporcione mejoras en la pureza, compatibilidad medioambiental, empleabilidad industrial, aspectos de seguridad y rendimiento de volumen. Deben considerarse especialmente los aspectos de pureza y de seguridad para la preparación de productos farmacéuticos. Este objeto se logra por la presente invención.

5 La preparación de la invención del compuesto de la fórmula (I) se muestra en el esquema siguiente:



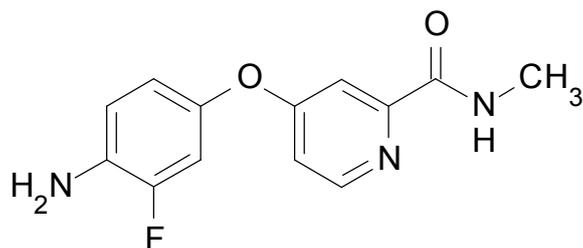
Preparación del compuesto de fórmula (I), o su monohidrato

La presente invención comprende un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (I)



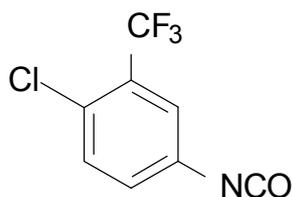
(I),

10 su sal o monohidrato, mediante el tratamiento del compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

que es 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida con el compuesto de fórmula (V)



(V)

5 que es 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida con el compuesto de fórmula (V) se trata con un ácido para formar una sal del compuesto de la fórmula (I) que precipita a partir de la solución que contiene el compuesto disuelto de la fórmula (I), opcionalmente, la sal del compuesto de la fórmula (I) se trata después con una solución básica acuosa para precipitar el monohidrato del compuesto de la fórmula (I) y opcionalmente el monohidrato se seca a presión reducida hasta que se forma el compuesto de la fórmula (I).

10 La sal del compuesto de la fórmula (I) se puede preparar tratando el compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V) en una mezcla de reacción y posteriormente el compuesto disuelto de la fórmula (I) se trata con un ácido para formar la sal del compuesto de fórmula (I) que precipita a partir de la solución que contiene el compuesto disuelto de la fórmula (I).

15 El monohidrato del compuesto de fórmula (I) se puede preparar tratando el compuesto de la fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V) en una mezcla de reacción y posteriormente el compuesto disuelto de la fórmula (I) se trata con un ácido para formar una sal del compuesto de la fórmula (I) que precipita en la solución que contiene el compuesto disuelto de la fórmula (I), la sal del compuesto de la fórmula (I) se trata después con una solución básica acuosa para precipitar el monohidrato del compuesto de la fórmula (I), preferentemente a una temperatura de 35 °C a 45 °C, lo más preferentemente de 38 °C a 42 °C.

20 El compuesto de la fórmula (I) se puede preparar tratando el compuesto de la fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V) en una mezcla de reacción y posteriormente el compuesto disuelto de fórmula (I) se trata con un ácido para formar una sal del compuesto de la fórmula (I) que precipita a partir de la solución que contiene el compuesto disuelto de la fórmula (I), la sal del compuesto de fórmula (I) se trata después con una solución básica acuosa para precipitar el monohidrato del compuesto de la fórmula (I) y el monohidrato se seca a presión reducida hasta que se forma el compuesto de la fórmula (I), preferentemente a una temperatura de 85 °C a 120 °C y preferentemente a una presión inferior a 3.000 pascales (30 mbar).

25 De acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente, la solución que contiene el compuesto disuelto de la fórmula (I) y a partir de la que precipita la sal del compuesto de la fórmula (I) puede ser preferentemente la mezcla de reacción o puede ser una solución distinta que contenga el compuesto de la fórmula (I). La solución distinta se puede preparar después del aislamiento del compuesto de la fórmula (I) de la mezcla de reacción por ejemplo por procedimientos de tratamiento estándar según se describen por ejemplo en el documento WO 05/009961 y disolviendo el compuesto de fórmula (I) en un disolvente orgánico adecuado.

30 En una realización preferida del procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (I), o su monohidrato como se describe anteriormente el ácido se *genera in situ* en la solución que contiene el compuesto disuelto de la fórmula (I) añadiendo a la mezcla de reacción una sustancia prótica y un precursor de ácido.

35 En una realización más preferida del procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (I), o su monohidrato el ácido se *genera in situ* en la mezcla de reacción después de que el compuesto de fórmula (I) se forme añadiendo a la mezcla de reacción un alcohol y un precursor de ácido.

En la realización más preferida del procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (I), o su monohidrato el ácido se *genera in situ* en la mezcla de reacción después de que se forme el compuesto de la

fórmula (I) añadiendo a la mezcla de reacción un alcohol y un cloruro de acilo, preferentemente cloruro de acetilo.

En el procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (I), o su monohidrato la reacción del compuesto de la fórmula (IV) con el compuesto de la fórmula (V) se efectúa en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo en tetrahidrofurano, a una temperatura por encima de 15 °C y por debajo de 70 °C, preferentemente a una temperatura de 15 °C a 60 °C, más preferentemente de 15 °C a 50 °C, lo más preferentemente a temperatura ambiente. Se da preferencia a cargar inicialmente el compuesto de la fórmula (IV) en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo en tetrahidrofurano y mezclar en 30 a 300 minutos, preferentemente en 60 a 150 minutos, lo más preferentemente en 80 a 100 minutos el compuesto de fórmula (V), preferentemente disuelto o suspendido en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo tolueno, que puede ser diferente del primer disolvente orgánico adecuado. Después de la formación del compuesto de fórmula (I) se añade un ácido a la mezcla de reacción. Preferentemente el ácido se genera *in situ* en la mezcla de reacción añadiendo una sustancia prótica por ejemplo agua y/o un alcohol, preferentemente un alcohol y un precursor de ácido, preferentemente un cloruro de acilo, en por ejemplo 5 a 60 minutos, preferentemente en 10 a 30 minutos, con el fin de generar el correspondiente ácido *in situ*. Preferentemente se añade primero la sustancia prótica. La sal del compuesto de la fórmula (I) se puede aislar por precipitación.

Con el fin de preparar el monohidrato del compuesto de la fórmula (I) se trata adicionalmente la sal del compuesto de la fórmula (I) con una solución básica acuosa, preferentemente con una mezcla de un disolvente orgánico y una solución básica acuosa. El monohidrato del compuesto de la fórmula (I) se puede aislar por precipitación, preferentemente a una temperatura de 35 °C a 45 °C, lo más preferentemente de 38 °C a 42 °C.

Con el fin de preparar el compuesto de la fórmula (I) se seca preferentemente el monohidrato del compuesto de la fórmula (I) a una temperatura de 85 °C a 120 °C y a presión reducida, más preferentemente a una presión por debajo de 3.000 pascales (30 mbar).

Los ácidos adecuados en el procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (I), su monohidrato o sal incluyen pero no se limitan a ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico. Se da preferencia a ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico y ácido naftalendisulfónico, más preferentemente a ácido clorhídrico, ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico o ácido metanosulfónico, lo más preferentemente a ácido clorhídrico.

Las sales del compuesto de la fórmula (I) que son sales farmacéuticamente aceptables incluyen pero no se limitan a sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico. Se da preferencia a las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico y ácido naftalendisulfónico, más preferentemente a las sales de ácido clorhídrico, ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico o ácido metanosulfónico, lo más preferentemente a la sal de ácido clorhídrico.

De acuerdo con la presente invención, los alcoholes son sustancias orgánicas que llevan al menos un grupo hidroxilo. Los alcoholes incluyen pero no se limitan a metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, isobutanol, n-pentanol, glicerol o una mezcla de los mismos. Preferentemente, metanol, etanol e isopropanol se usan como alcoholes en el presente procedimiento.

Con el fin de preparar el ácido *in situ* los precursores de ácidos adecuados incluyen pero no se limitan a halógenos de ácidos orgánicos, preferentemente halógenos de acilo tales como cloruros de acilo y bromuros de acilo, más preferentemente cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, cloruro de propionilo o bromuro de propionilo, lo más preferentemente cloruro de acetilo.

Se da preferencia a un procedimiento descrito anteriormente en el que el ácido se prepara *in situ* sin agua.

Los disolventes orgánicos adecuados en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), su monohidrato o sal incluyen pero no se limitan a tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo, dioxano, éter metil-terc-butílico, dimetoxietano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidinona o mezclas de los disolventes mencionados. Más preferentemente se usan tetrahidrofurano, tolueno y mezclas de los mismos.

Soluciones básicas acuosas adecuadas en el procedimiento para la preparación del monohidrato del compuesto de fórmula (I) incluyen pero no se limitan a soluciones acuosas de hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos, alcóxidos de metales alcalinos, alcóxidos de metales alcalinotérreos, aminas orgánicas y amoniaco, preferentemente hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, más preferentemente una solución acuosa de hidróxido de sodio. La solución básica acuosa se puede mezclar con un disolvente orgánico tal como acetona,

acetato de etilo, tetrahidrofurano, preferentemente con acetona.

De acuerdo con el presente procedimiento los productos secundarios potenciales, en particular productos secundarios anilínicos tales como los compuestos de partida 4-amino-3-fluorofenol y el compuesto de la fórmula (IV), se pueden separar muy eficazmente de la sal del compuesto de la fórmula (I), preferentemente la sal de ácido clorhídrico, debido a que las sales de los productos secundarios anilínicos, en particular las sales del compuesto de la fórmula (IV), preferentemente la sal de ácido clorhídrico del compuesto de la fórmula (IV), no precipitan en las condiciones de acuerdo con el presente procedimiento y permanecen en el filtrado. Además en el caso de que el ácido se genere *in situ* usando halogenuros de acilo los correspondientes derivados acilados de los productos secundarios anilínicos, en particular del compuesto de la fórmula (IV), se pueden separar fácilmente de la sal del compuesto de la fórmula (I), preferentemente de la sal de ácido clorhídrico, debido a que los derivados acilados no precipitan en las condiciones de acuerdo con el presente procedimiento y permanecen en el filtrado. Por lo tanto el compuesto de la fórmula (I), sus sales y su monohidrato se pueden preparar con una pureza muy alta.

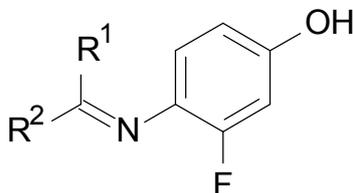
Otra realización de la presente invención es el compuesto de fórmula (I), o su monohidrato con una pureza muy alta que contiene o contaminado con una o más sustancias anilínicas cada una en una cantidad de igual o menor del 0,05 %, que significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,05 %, preferentemente cada una en una cantidad de igual o menor del 0,025 %, que significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,025 %, lo más preferentemente cada una en una cantidad de igual o menor del 0,01 %, que significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,01 % en peso en base a la cantidad del compuesto de fórmula (I). En otras palabras la otra realización es una mezcla del compuesto de fórmula (I), o su monohidrato con una o más sustancias anilínicas, cada sustancia anilínica en una cantidad de igual o menor del 0,05 %, que significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,05 %, preferentemente cada una en una cantidad de igual o menor del 0,025 %, que significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,025 %, lo más preferentemente cada una en una cantidad de igual o menor del 0,01 %, que significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,01 % en peso en base a la cantidad del compuesto de fórmula (I)

Las sustancias anilínicas incluyen pero no se limitan a 4-amino-3-fluorofenol, 4-cloro-3-trifluorometilanilina, metilamida del ácido 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico que es el compuesto de la fórmula (IV).

Se da preferencia al compuesto de fórmula (I), o su monohidrato que contiene o contaminado con 4-amino-3-fluorofenol y/o metilamida del ácido 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico cada uno en una cantidad igual o menor que el 0,05 %, lo que significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,05 %, preferentemente cada uno en una cantidad igual o menor que el 0,025 %, que significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,025 %, lo más preferentemente cada uno en una cantidad igual o menor que el 0,01 %, que significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,01 % en peso en base a la cantidad del compuesto de la fórmula (I). En otras palabras se da preferencia a una mezcla del compuesto de fórmula (I), o su monohidrato con 4-amino-3-fluorofenol y/o metilamida del ácido 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico cada sustancia anilínica en una cantidad igual o menor que el 0,05 %, que significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,05 %, preferentemente cada una en una cantidad igual o menor que el 0,025 %, que significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,025 %, lo más preferentemente cada una en una cantidad igual o menor que el 0,01 %, que significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,01 % en peso en base a la cantidad del compuesto de fórmula (I).

Preparación del compuesto de la fórmula (IV):

La presente invención comprende también un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (IV) haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (III)



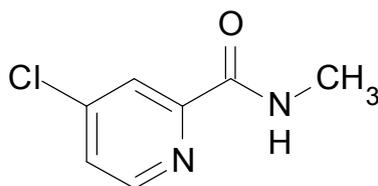
(III)

en la que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo y 3-hexilo,

45 o

R^1 y R^2 están unidos y tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo de 4 a 7 miembros,

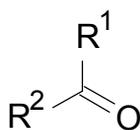
con el compuesto de la fórmula (II)



(II)

que es 4-cloro-N-metil-2-piridincarboxamida en presencia de una base, seguido de la adición de un ácido para liberar el compuesto de la fórmula (IV).

- 5 En una realización preferida del procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (IV) se usa el compuesto de la fórmula (III) en una solución de un disolvente orgánico adecuado y se forma haciendo reaccionar 4-amino-3-fluorofenol con el compuesto de la fórmula (VI)



(VI)

- 10 en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo y 3-hexilo,

o

R¹ y R² están unidos y tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo de 4 a 7 miembros.

- 15 En una realización preferida adicional del procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (IV) se usa el compuesto de la fórmula (II) en una solución de un disolvente orgánico adecuado solución que se prepara por neutralización de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de la fórmula (II) con una base, preferentemente con hidróxido de sodio, más preferentemente con una solución acuosa de hidróxido de sodio.

- 20 En el procedimiento para preparación del compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar 4-amino-3-fluorofenol con el compuesto de fórmula (VI) a una temperatura desde 20 °C hasta temperatura de reflujo, preferentemente desde 50 °C hasta temperatura de reflujo, lo más preferentemente a la temperatura de reflujo del compuesto de fórmula (VI) que se puede usar en exceso y como disolvente. Opcionalmente se puede añadir otro disolvente diferente adicional tal como tolueno, acetato de etilo, ciclohexano o una mezcla de los mismos. Se pueden retirar los componentes de reacción volátiles por destilación azeotrópica opcionalmente a presión reducida. El compuesto formado de fórmula (III) se puede usar en una solución de un disolvente orgánico adecuado, preferentemente en una solución de 1-metil-2-pirrolidinona y se trata con 4-cloro-N-metil-2-piridincarboxamida, usada preferentemente en una solución con un disolvente orgánico adecuado, más preferentemente en una solución de 1-metil-2-pirrolidinona, en presencia de una base. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura desde 50 °C hasta 150 °C, preferentemente desde 80 °C hasta 120 °C. Después de 1 a 5 h, preferentemente 2 a 4 h, se ajusta la temperatura desde 50 °C hasta 90 °C, preferentemente desde 70 °C hasta 90 °C y se añade un ácido, preferentemente ácido acético en agua. Después de enfriar, preferentemente a una temperatura de 0 °C a 10 °C y de opcionalmente sembrar con cristales del compuesto de la fórmula (IV), se puede aislar el compuesto de la fórmula (IV) por precipitación.

- 35 Se da preferencia a un compuesto de la fórmula (VI) en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo o R¹ y R² están unidos y tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo de 4 a 7 miembros. Más preferentemente el compuesto de fórmula (VI) se selecciona del grupo que consiste en 4-metil-2-pentanona, 3-metil-2-butanona, 2-butanona, 2-pentanona, 4-heptanona, 2,4-dimetil-3-pentanona y ciclohexanona.

- 40 Los disolventes orgánicos adecuados en el procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (IV) incluyen pero no se limitan a 1-metil-2-pirrolidinona, dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, sulfolano o mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usan 1-metil-2-pirrolidinona y/o dimetilformamida.

En el procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (IV) las bases adecuadas son hidróxidos de metales alcalinos y alcóxidos de metales alcalinos. Se da preferencia a terc-butóxido de potasio. Preferentemente se usa terc-butóxido de potasio en una solución, más preferentemente en una solución de tetrahidrofurano.

Con el fin de proporcionar una versión altamente purificada del compuesto de la fórmula (II) se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, se trata con un ácido que se *genera in situ* añadiendo una sustancia prótica y un precursor de ácido, se precipita como una sal del compuesto de la fórmula (II), preferentemente la sal de ácido clorhídrico del compuesto de la fórmula (II) y se neutraliza añadiendo una solución acuosa de una base.

- 5 Para ese propósito se disuelve el compuesto inicial 4-cloro-N-metil-2-piridincarboxamida en un disolvente orgánico adecuado, preferentemente en tolueno y se trata con un ácido que se genera *in situ* añadiendo una sustancia prótica, por ejemplo agua y/o un alcohol, preferentemente un alcohol y un precursor de ácido, preferentemente un cloruro de acilo, por ejemplo en 5 a 60 minutos, preferentemente en 10 a 30 minutos, para generar el ácido correspondiente *in situ*. Preferentemente, se añade primero la sustancia prótica. La sal de 4-cloro-N-metil-2-piridincarboxamida, preferentemente la sal de ácido clorhídrico de 4-cloro-N-metil-2-piridincarboxamida, se puede aislar por precipitación. Se disuelve tal sal purificada de 4-cloro-N-metil-2-piridincarboxamida en un disolvente orgánico adecuado, preferentemente en tolueno y se neutraliza añadiendo una solución acuosa de una base, preferentemente una solución acuosa de hidróxido de sodio. Después de la separación de las fases se concentra opcionalmente la fase orgánica a presión reducida y se añade un disolvente orgánico adecuado, preferentemente 1-metil-2-pirrolidinona, para la preparación de una solución que se puede usar directamente para la preparación del compuesto de la fórmula (IV) tal como se describe anteriormente.

- 20 Los disolventes orgánicos adecuados en el procedimiento para la preparación de 4-cloro-N-metil-2-piridincarboxamida incluyen pero no se limitan a tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo, dioxano, éter metil-terc-butílico, dimetoxietano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidinona o mezclas de los disolventes mencionados. Más preferentemente, se usan tetrahidrofurano, tolueno y mezclas de los mismos.

De acuerdo con la presente invención los alcoholes son sustancias orgánicas que llevan al menos un grupo hidroxilo. Los alcoholes incluyen pero no se limitan a metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, isobutanol, n-pentanol, glicerol o una mezcla de los mismos. Preferentemente, se usan metanol, etanol, isopropanol como alcoholes en el presente procedimiento.

- 25 Con el fin de preparar el ácido *in situ* los precursores adecuados incluyen pero no se limitan a halogenuros de ácidos orgánicos, preferentemente halogenuros de acilo tales como cloruros de acilo y bromuros de acilo, más preferentemente cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, cloruro de propionilo o bromuro de propionilo, lo más preferentemente cloruro de acetilo.

Se da preferencia a una preparación *in situ* del ácido sin agua.

- 30 Alternativamente se pueden preparar el compuesto de fórmula (II) y su sal de ácido clorhídrico tal como se describe en el documento WO 05/009961 o en Bankston y col. (Organic Process Research & Development, 2002, 6, 777-781).

Se puede preparar el compuesto de la fórmula (V) que es 4-cloro-3-trifluorometil-fenilisocianato tal como se describe en el documento WO 00/42012.

- 35 Abreviaturas:

DCI	ionización química directa (en EM)
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EI	ionización por impacto electrónico (en EM)
IE	ionización por electropulverización (en EM)
h	hora(s)
min	minuto(s)
p.f.	punto de fusión
EM	espectrometría de masas
RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
THF	tetrahidrofurano

Ejemplos de trabajo:

Se registraron espectros de RMN de ^1H a temperatura ambiente usando espectrómetros de Bruker. Se usó dimetilsulfóxido deuterado como disolvente incluyendo tetrametilsilano como patrón interno (si no se menciona de

otro modo).

Se registraron espectros de EM usando espectrómetros de Waters y Applied Biosystems. Está indicada la intensidad de señal relativa (en porcentaje en base al pico base).

5 La HPLC se llevó a cabo usando HP 1100 de Hewlett Packard. Las condiciones definidas están indicadas en los ejemplos de trabajo respectivos.

Preparación de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino}-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida, su clorhidrato y su monohidrato

Etapa 1:

Clorhidrato de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida:

10 Se cargaron 420 g de una solución de 4-cloro-N-metilpiridina-2-carboxamida (preparada de acuerdo con el documento WO2006/034796) en tolueno (aprox. al 30 % p/p) y 48,8 g de etanol en un matraz de reacción. Se añadieron 67,2 g de cloruro de acetilo con agitación en un grado tal que la temperatura de la mezcla de reacción no excediera de 30 °C. Después de agitar adicionalmente a temperatura ambiente durante 1,5 h se separó el producto por filtración, se lavó con tolueno (212 g) y se secó a presión reducida (30 °C, 8.000 pascales (80 mbar)). De este modo, se obtuvieron 156 g (rendimiento cuantitativo) de clorhidrato de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida.

P.f.: 173,5-174,5 °C

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,93 (d, 3H), 7,79-7,97 (m, 1H), 8,13-8,26 (m, 1H), 8,71 (d, 1H), 9,03 (s. a., 1H), 13,16 (s. a., 1H).

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

20 HPLC: fase estacionaria: Nucleodur Gravity C18 (150 mm de longitud, 3 mm de DI, 3,0 μm de tamaño de partícula); fase móvil A: 1,15 g de hidrogenofosfato de di-amonio + 0,68 ml de ácido o-fosfórico (al 85 % en agua)/1 l de agua; fase móvil B: acetonitrilo; detección UV a 254 nm; temperatura del horno: 45 °C, volumen de inyección: 3 μl, flujo: 0,5 ml/minuto; gradiente lineal: 5% de B→80% de B (20 minutos), 10 minutos de tiempo de mantenimiento al 80 % de B; pureza: > 98 % (Tr = 17,9 minutos).

25 **Etapa 2:**

4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida

Procedimiento 2a:

30 Se cargó un matraz de reacción con agitador con 41,4 g de clorhidrato de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida y 100 g de tolueno como disolvente. Después de la adición de 68,4 g de agua y 19,6 g de una solución de hidróxido de sodio acuoso (45 % p/p), se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se separaron las dos fases y se desechó la fase acuosa. Se concentró la fase orgánica por destilación al vacío y se sustituyó el tolueno por 1-metil-2-pirrolidinona (70 g) proporcionando una solución de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida en 1-metil-2-pirrolidinona.

35 Se cargó un segundo matraz de reacción con agitador con 26,7 g de 4-amino-3-fluorofenol y 100 g de 4-metil-2-pentanona. Calentando a reflujo y agitando adicionalmente durante 1 hora se eliminó el agua por destilación azeotrópica. Después se retiró el exceso de 4-metil-2-pentanona por destilación al vacío y se sustituyó por 1-metil-2-pirrolidinona (70 g) para preparar una solución que contenía el compuesto de imina de acuerdo con la fórmula (III). A la mezcla de reacción resultante se añadió la solución de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida en 1-metil-2-pirrolidinona. Se calentó la mezcla de reacción hasta aproximadamente 100 °C. Se añadieron gota a gota 123,2 g de t-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (20 % p/p) (en aproximadamente 70 minutos) mientras se retiraba el tetrahidrofurano por destilación. Después se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas adicionales a 100 °C completando la reacción. Después de ajustar a 80 °C se añadieron 350 ml de tolueno, 392 ml de agua y 8 g de ácido acético. Se agitó la mezcla durante 10 minutos a 80 °C, se enfrió hasta 50 °C y se sembró con cristales de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida. Después de enfriar a 0 °C se agitó la suspensión durante aproximadamente 30 minutos. Se separó el producto por filtración, se lavó con metanol/agua (1:3 v/v, 144 ml) y se secó a presión reducida (30 °C, 8.000 pascales (80 mbar)). De este modo se obtuvieron 40,7 g (78 % del valor teórico) de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida como cristales marrones.

P.f.: 140,5-141,2 °C

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,86 (d, 3H), 5,24-5,35 (s, 2H), 6,80-6,86 (m, 1H), 6,89-6,99 (m, 1H), 7,01-7,09 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,75-8,85 (m, 1H).

50 EM [ES]: m/e = 262 [M+H]⁺

HPLC: fase estacionaria: Agilent Zorbax SB-AQ (150 mm de longitud, 3 mm de DI, 3,5 μm de tamaño de partícula); fase móvil A: 1,40 g de hidrogenofosfato de di-potasio + 5,8 ml de ácido o-fosfórico (8,5 % en agua)/1 l de agua; fase móvil B: acetonitrilo; detección UV a 268 nm; temperatura del horno: 50 °C, volumen de inyección: 3 μl , flujo: 0,8 ml/minuto; gradiente lineal en dos etapas: 10 % de B \rightarrow 37 % de B (10 minutos), 37 % de B \rightarrow 80 % de B (10 minutos), 10 minutos de tiempo de mantenimiento al 80 % de B; pureza: > 97 % (Tr = 9,2 minutos).

Procedimiento 2b:

Se cargó un matraz de reacción con agitador con 41,4 g de clorhidrato de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida y 100 g de tolueno como disolvente. Después de la adición de 68,4 g de agua y 19,6 g de una solución de hidróxido de sodio acuoso (45 % p/p) se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se separaron las dos fases y se desechó la fase acuosa. Se concentró la fase orgánica por destilación al vacío y se sustituyó tolueno por 1-metil-2-pirrolidinona (70 g) proporcionando una solución de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida en 1-metil-2-pirrolidinona.

Se cargó un segundo matraz de reacción con agitador con 26,7 g de 4-amino-3-fluorofenol y 100 g de 3-metil-2-butanona. Calentando a reflujo y agitando adicionalmente durante 3 horas se eliminó el agua por destilación azeotrópica. Después se retiró el exceso de 3-metil-2-butanona por destilación al vacío y se sustituyó por 1-metil-2-pirrolidinona (70 g) preparando una solución que contenía el compuesto de imina de acuerdo con la fórmula (III). A la mezcla de reacción resultante se añadió la solución de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida en 1-metil-2-pirrolidinona. Se calentó la mezcla de reacción hasta aproximadamente 100 °C. Se añadieron gota a gota 123,2 g de t-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (20 % p/p) (en aproximadamente 3 horas) mientras se retiraba el tetrahidrofurano por destilación. Después se agitó la mezcla de reacción durante 2,5 horas adicionales a 100 °C para completar la reacción. Después de ajustar a 80 °C se añadieron 350 ml de tolueno, 392 ml de agua y 8 g de ácido acético. Se agitó la mezcla durante 10 minutos a 80 °C, se enfrió hasta 50 °C y se sembró con cristales de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida. Después de enfriar a 0 °C se agitó la suspensión durante aproximadamente 30 minutos. Se separó el producto por filtración, se lavó con metanol/agua (1:3 v/v, 144 ml) y se secó a presión reducida (30 °C, 8.000 pascales (80 mbar)). De este modo se obtuvieron 44,4 g (84 % del valor teórico) de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida como cristales marrón claro.

P.f.: 142,2-142,8 °C

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,83 (d, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,78-6,85 (m, 1H), 6,86-6,94 (m, 1H), 7,01-7,07 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,71-8,87 (m, 1H).

EM [ES]: $m/e = 262$ [M+H] $^+$

HPLC: fase estacionaria: Agilent Zorbax SB-AQ (150 mm de longitud, 3 mm de DI, 3,5 μm de tamaño de partícula); fase móvil A: 1,40 g de hidrogenofosfato de di-potasio + 5,8 ml de ácido o-fosfórico (8,5 % en agua)/1 l de agua; fase móvil B: acetonitrilo; detección UV a 268 nm; temperatura del horno: 50 °C, volumen de inyección: 3 μl , flujo: 0,8 ml/minutos; gradiente lineal en dos etapas: 10 % de B \rightarrow 37 % de B (10 minutos), 37 % de B \rightarrow 80 % de B (10 minutos), 10 minutos de tiempo de mantenimiento al 80 % de B; pureza: > 99 % (Tr = 9,1 minutos).

Procedimiento 2c:

Se cargó un matraz de reacción con agitador con 41,4 g de clorhidrato de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida y 100 g de tolueno como disolvente. Después de la adición de 68,4 g de agua y 19,6 g de una solución de hidróxido de sodio acuoso (45 % p/p) se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se separaron las dos fases y se desechó la fase acuosa. Se concentró la fase orgánica por destilación al vacío y se sustituyó el tolueno por 1-metil-2-pirrolidinona (70 g) proporcionando una solución de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida en 1-metil-2-pirrolidinona.

Se cargó un segundo matraz de reacción con agitador con 26,7 g de 4-amino-3-fluorofenol, 73 g de ciclohexano y 20,6 g de ciclohexanona. Calentando a reflujo y agitando adicionalmente durante 3 horas se eliminó el agua por destilación azeotrópica. Después se retiraron el ciclohexano disolvente y el exceso de ciclohexanona por destilación al vacío y se sustituyeron por 1-metil-2-pirrolidinona (70 g) para preparar una solución que contenía el compuesto de imina de acuerdo con la fórmula (III). A la mezcla de reacción resultante se añadió la solución de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida en 1-metil-2-pirrolidinona. Se calentó la mezcla de reacción hasta aproximadamente 100 °C. Se añadieron gota a gota 126 g de t-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (20 % p/p) (en aproximadamente 40 minutos) mientras que se retiraba el tetrahidrofurano por destilación. Después se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas adicionales a 100 °C para completar la reacción. Después de ajustar a 80 °C se añadieron 350 ml de tolueno, 392 ml de agua y 8 g de ácido acético. Se agitó la mezcla durante 10 minutos a 80 °C, se enfrió hasta 50 °C y se sembró con cristales de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida. Después de enfriar hasta 3 °C, se agitó la suspensión durante aproximadamente 30 minutos. Se separó el producto por filtración, se lavó con metanol/agua (1:3 v/v, 144 ml) y se secó a presión reducida (30 °C, 8.000 pascales (80 mbar)). De este modo, se obtuvieron 40,2 g (76 % del valor teórico) de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida como cristales marrón claro.

P.f.: 141 °C

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,83 (d, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,78-6,85 (m, 1H), 6,86-6,94 (m, 1H), 7,01-7,07 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,71-8,87 (m, 1H).

EM [ES]: $m/e = 262$ [M+H] $^+$

5 HPLC: fase estacionaria: Agilent Zorbax SB-AQ (150 mm de longitud, 3 mm de DI, 3,5 μm de tamaño de partícula); fase móvil A: 1,40 g de hidrogenofosfato de di-potasio + 5,8 ml de ácido o-fosfórico (8,5 % en agua)/1 l de agua; fase móvil B: acetonitrilo; detección UV a 268 nm; temperatura del horno: 50 °C, volumen de inyección: 3 μl , flujo: 0,8 ml/minuto; gradiente lineal en dos etapas: 10 % de B \rightarrow 37 % de B (10 minutos), 37 % de B \rightarrow 80 % de B (10 minutos), 10 minutos de tiempo de mantenimiento al 80 % de B; pureza: > 98 % (Tr = 9,1 minutos).

Etapa 3:

10 Monohidrato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil]amino]carbonil]amino}-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida

15 Se cargó un matraz de reacción con agitador con 20,0 g de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida y 180 g de tetrahidrofurano como disolvente. Se añadió gota a gota una solución de 18,7 g de 4-cloro-3-trifluorometil-fenilisocianato y 21,1 g de tolueno en aproximadamente 90 minutos a temperatura ambiente. Se agitó la solución resultante durante 3 horas hasta completar la reacción. Después de esto se añadieron 30 g de tetrahidrofurano y 7,8 g de metanol a la mezcla de reacción. A continuación se añadieron gota a gota 9,0 g de cloruro de acetilo en 15 minutos a la mezcla de reacción. Después de agitar adicionalmente durante aproximadamente 2 horas se filtró la suspensión y se lavó el sólido con tetrahidrofurano (18,2 g) y acetona (136,4 g). Se añadió el sólido a una mezcla de acetona (268,6 g), agua (55,8 g) y una solución de hidróxido de sodio acuoso (8,2 g, 45 % p/p) a 40 °C. Se agitó la mezcla durante 30 minutos adicionales. Después se inició la cristalización sembrando con cristales de monohidrato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil]amino]carbonil]amino}-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida. Después de enfriar hasta 20 °C se añadieron 31,6 g de agua. Se enfrió la suspensión hasta aproximadamente 3 °C y se agitó durante 30 minutos. Se separó el producto por filtración, se lavó con una mezcla fría de acetona (106 g) y agua (44 g) y se secó a presión reducida (30 °C, 8.000 pascales (80 mbar)). De este modo se obtuvieron 31,8 g (83 % del valor teórico) de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino}-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida como cristales blancos.

RMN de ^1H (500 MHz, METANOL- d_4): δ [ppm] = 2,94 (s, 3H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,61-7,65 (m, 1H), 8,00-8,03 (m, 1H), 8,15-8,20 (m, 1H), 8,46-8,51 (m, 1H).

EM [ES]: $m/e = 483$ [M+H] $^+$

30 HPLC: fase estacionaria: Eclipse XDB-C8 (150 mm de longitud, 2,1 mm de DI, 3,5 μm de tamaño de partícula); fase móvil A: 1,0 g de sal sódica de ácido hexano-1-sulfónico + 1,0 ml de ácido trifluoroacético/1 l de agua; fase móvil B: acetonitrilo; detección UV a 232 nm; temperatura del horno: 43 °C, volumen de inyección: 3 μl , flujo: 0,5 ml/minuto; gradiente lineal en 3 etapas: 5 % de B \rightarrow 36 % de B (14,5 minutos), 36 % de B \rightarrow 44 % de B (6 minutos), 44 % de B \rightarrow 80 % de B (9,5 minutos), 10 minutos ***de tiempo de mantenimiento al 80 % de B; pureza: > 99,5 % (Tr = 25,7 minutos), subproductos potenciales relevantes: 4-amino-3-fluorofenol a TRR (tiempo de retención relativo) de 0,10: normalmente < 0,01 % (2,6 minutos), 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida TRR 0,37: normalmente < 0,01 % (9,5 minutos); TRR 0,46 (4-(3-fluoro-4-[[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]amino]fenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida): normalmente < 0,15 % (11,7 minutos); TRR 0,69 (4-(3-fluoro-4-[[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi]fenil)carbamoil]amino)fenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida): normalmente < 0,15 % (17,7 minutos).

45 HPLC (procedimiento de análisis de trazas para cuantificación de 4-amino-3-fluorofenol): fase estacionaria: X-Bridge Shield C18 (150 mm de longitud, 3,0 mm de DI, 3,5 μm de tamaño de partícula); fase móvil A: 1,5 g de dihidrogenofosfato de potasio + 0,5 g de hidrogenofosfato de dipotasio 1 l de agua; fase móvil B: acetonitrilo; detección UV a 228 nm; temperatura del horno: 50 °C, volumen de inyección: 3 μl , flujo: 1,0 ml/minutos; 5 minutos de tiempo de mantenimiento al 5 % de B, gradiente lineal en 1 etapa: 5 % de B \rightarrow 80 % de B (10 minutos), Tr de 4-amino-3-fluorofenol: 1,7 minutos, cuantificación frente a patrón externo de 4-amino-3-fluorofenol.

50 HPLC (procedimiento de análisis de trazas para cuantificación de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida): fase estacionaria: X-Bridge Shield C18 (150 mm de longitud, 3,0 mm de DI, 3,5 μm de tamaño de partícula); fase móvil A: 1,5 g de dihidrogenofosfato de potasio + 0,5 g de hidrogenofosfato de dipotasio 1 l de agua; fase móvil B: acetonitrilo; detección UV a 228 nm; temperatura del horno: 50 °C, volumen de inyección: 3 μl , flujo: 1,0 ml/minutos; gradiente lineal en 1 etapa: 8 % de B \rightarrow 80 % de B (15 minutos), Tr de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida: 7,0 minutos, cuantificación frente a patrón externo de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida.

Etapa 4:

55 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil]amino]carbonil]amino}-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida

ES 2 542 610 T3

Se secaron 10,2 g de monohidrato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida a presión reducida (2.100 pascales (21 mbar)) a 90 °C durante 3 horas. De este modo, se obtuvieron 9,8 g de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]-amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida como cristales blancos.

5 P.f. 187-188 °C

RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-d₄): δ [ppm] = 2,94 (s, 3H), 6,94-7,13 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,61-7,67 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,17 (t, 1H), 8,45-8,53 (m, 1H).

EM [ES]: *m/e*= 483 [M+H]⁺

10 HPLC: fase estacionaria: Eclipse XDB-C8 (150 mm de longitud, 2,1 mm de DI, 3,5 µm de tamaño de partícula); fase móvil A: 1,0 g de sal sódica de ácido hexano-1-sulfónico + 1,0 ml de ácido trifluoro acético/1 l de agua; fase móvil B: acetonitrilo; detección UV a 232 nm; temperatura del horno: 43 °C, volumen de inyección: 3 µl, flujo: 0,5 ml/minutos; gradiente lineal en 3 etapas: 5 % de B→36 % de B (14,5 minutos), 36 % de B→44 % de B (6 minutos), 44 % de B→80 % de B (9,5 minutos), 10 minutos de tiempo de mantenimiento al 80 % de B; pureza: > 99,5 % (Tr = 25,2 minutos), subproductos potenciales relevantes: 4-amino-3-fluorofenol a TRR (tiempo de retención relativo) de 0,10: normalmente < 0,01 % (2,5 minutos), 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida TRR 0,36: normalmente < 0,01 % (9,1 minutos); TRR 0,46 (4-(3-fluoro-4-[[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]amino]fenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida): normalmente < 0,15 % (11,3 minutos); TRR 0,69 (4-(3-fluoro-4-[[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi]fenil)carbamoilamino]fenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida): normalmente < 0,15 % (17,2 minutos).

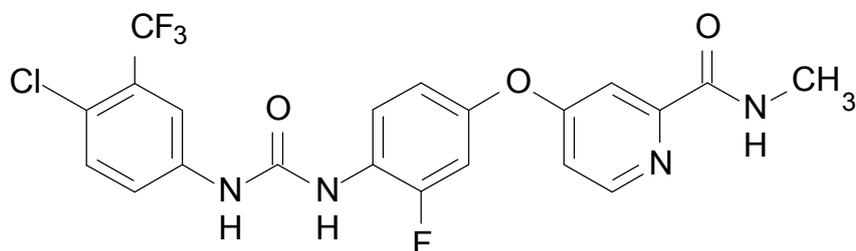
20 HPLC (procedimiento de análisis de trazas para cuantificación de 4-amino-3-fluorofenol): fase estacionaria: X-Bridge Shield C18 (150 mm de longitud, 3,0 mm de DI, 3,5 µm de tamaño de partícula); fase móvil A: 1,5 g de dihidrogenofosfato de potasio + 0,5 g de hidrogenofosfato de dipotasio 1 l de agua; fase móvil B: acetonitrilo; detección UV a 228 nm; temperatura del horno: 50 °C, volumen de inyección: 3 µl, flujo: 1,0 ml/minutos; 5 minutos de tiempo de mantenimiento al 5 % de B, gradiente lineal en 1 etapa: 5 % de B→80 % de B (10 minutos), Tr de 4-amino-3-fluorofenol: 1,7 minutos, cuantificación frente a patrón externo de 4-amino-3-fluorofenol.

25 HPLC (procedimiento de análisis de trazas para cuantificación de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida): fase estacionaria: X-Bridge Shield C18 (150 mm de longitud, 3,0 mm de DI, 3,5 µm de tamaño de partícula); fase móvil A: 1,5 g de dihidrogenofosfato de potasio + 0,5 g de hidrogenofosfato de dipotasio 1 l de agua; fase móvil B: acetonitrilo; detección UV a 228 nm; temperatura del horno: 50 °C, volumen de inyección: 3 µl, flujo: 1,0 ml/minuto; gradiente lineal en 1 etapa: 8 % de B→80 % de B (15 minutos), Tr de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida: 7,0 minutos, cuantificación frente a patrón externo de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida.

30 HPLC (procedimiento de análisis de trazas para cuantificación de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida): fase estacionaria: X-Bridge Shield C18 (150 mm de longitud, 3,0 mm de DI, 3,5 µm de tamaño de partícula); fase móvil A: 1,5 g de dihidrogenofosfato de potasio + 0,5 g de hidrogenofosfato de dipotasio 1 l de agua; fase móvil B: acetonitrilo; detección UV a 228 nm; temperatura del horno: 50 °C, volumen de inyección: 3 µl, flujo: 1,0 ml/minuto; gradiente lineal en 1 etapa: 8 % de B→80 % de B (15 minutos), Tr de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida: 7,0 minutos, cuantificación frente a patrón externo de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida.

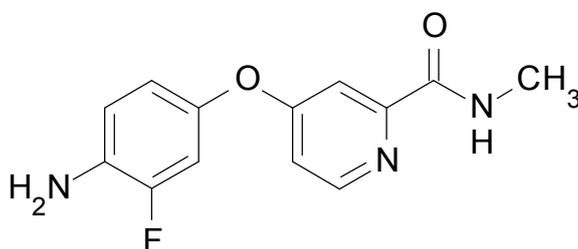
REIVINDICACIONES

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



(I),

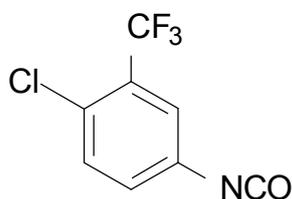
tratando el compuesto de la fórmula (IV)



5

(IV)

con el compuesto de fórmula (V)



(V)

10 en una mezcla de reacción y posteriormente se trata el compuesto de la fórmula (I) disuelto con un ácido para formar una sal del compuesto de la fórmula (I) que precipita en la solución que contiene el compuesto de la fórmula (I) disuelto y posteriormente

dicha sal del compuesto de fórmula (I) se trata después con una solución básica acuosa para precipitar el monohidrato del compuesto de la fórmula (I).

2. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que el monohidrato del compuesto de la fórmula (I) precipita a una temperatura de 35 °C a 45 °C.

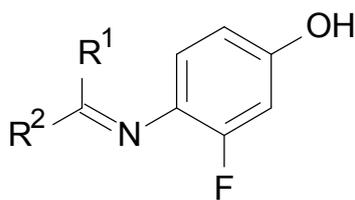
15 3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2 que comprende adicionalmente la etapa de secar el monohidrato resultante a presión reducida hasta que se forma el compuesto de la fórmula (I).

4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el ácido se *genera in situ* en la mezcla de reacción después de que se forme el compuesto de la fórmula (I) añadiendo a la mezcla de reacción una sustancia prótica y un precursor de ácido.

20 5. El procedimiento de la reivindicación 4 en el que el ácido se *genera in situ* en la mezcla de reacción después de que se forme el compuesto de la fórmula (I) añadiendo a la mezcla de reacción un alcohol y un cloruro de acilo.

6. El procedimiento de la reivindicación 5 en el que el alcohol es etanol y el cloruro de acilo es cloruro de acetilo.

7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que el compuesto de la fórmula (IV) se prepara haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (III)



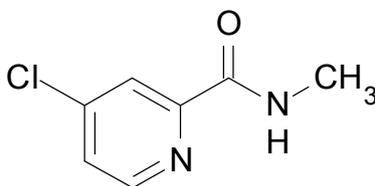
(III),

en la que R¹ y R² son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 2-hexilo y 3-hexilo,

5 o

R¹ y R² están unidos y tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo de 4 a 7 miembros,

con el compuesto de la fórmula (II)



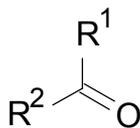
(II)

10

2

en presencia de una base, seguido por la adición de un ácido para liberar el compuesto de la fórmula (IV).

8. El procedimiento de la reivindicación 7 en el que el compuesto de fórmula (III) se usa en una solución de un disolvente orgánico adecuado y se forma haciendo reaccionar 4-amino-3-fluorofenol con el compuesto de la fórmula (VI)



(VI)

15

en la que R¹ y R² son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 2-hexilo y 3-hexilo,

o

20 R¹ y R² están unidos y tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 4 a 7 miembros.

9. El procedimiento de la reivindicación 7 u 8

25 en el que el compuesto de la fórmula (II) es usado en una solución de un disolvente orgánico adecuado, cuya solución que es preparada por neutralización de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (II) con una base.

10. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9

en el que el compuesto de la fórmula (II) se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, es tratado con un ácido que es generado *in situ* añadiendo una sustancia prótica y un precursor de ácido, se precipita como una sal del compuesto de la fórmula (II) y se neutraliza añadiendo una solución acuosa de una base.

30 11. El procedimiento de la reivindicación 10 en el que la sustancia prótica es un alcohol y el precursor de ácido es un cloruro de acilo.