

發明專利說明書

78年11月10日
修正補充頁

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 94133620

※ 申請日期： 94.9.28

※IPC 分類：

公告本

一、發明名稱：(中文/英文)

方法

PROCESS

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

拜耳先靈製藥股份有限公司

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

代表人：(中文/英文)(簽章)

1.湯梅爾/ THOMAIER, J.

2.布爾柯特/ BURKERT, F.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國柏林米勒街 178 號

MUELLERSTRASSE 178, 13353 BERLIN, GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國/GERMANY

三、發明人：(共10人)

姓 名：(中文/英文)

1.羅葛爾/LOEGERS, MICHAEL

2.葛綠兒/GEHRING, REINHOLD

3.古奧微/KUHN, OLIVER

4.馬達司/MATTHAEUS, MIKE

5.何若斯/MOHR, KLAUS-HELMUT

6.胡一明/MUELLER-GLIEMANN, MATTHIAS

7.史達若/STIEHL, JUERGEN

8.班馬司/BERWE, MATHIAS

9.藍傑那/LENZ, JANA

10.何萬尼/HEILMANN, WERNER

國 籍：(中文/英文)

1.~10.皆為德國/Germany

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

歐洲專利公約；西元 2004 年 09 月 29 日；04023131.8

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種製備 4-{4-[({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)胺基]苯氧基}-*N*-甲基吡啶-2-羧醯胺及其甲苯磺酸鹽之方法。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to a process for preparing 4-{4-[({[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino} carbonyl)-amino]phenoxy}-*N*-methylpyridine-2-carboxamide and Its tosylate salt.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

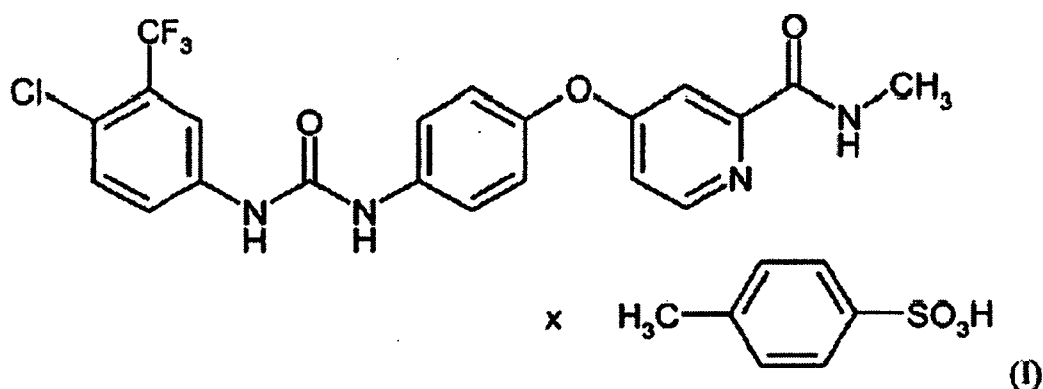
九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種製備 4-{4-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)胺基]羰基)胺基]苯氧基}-*N*-甲基吡啶-2-羧醯胺及其甲苯磺酸鹽之方法。

【先前技術】

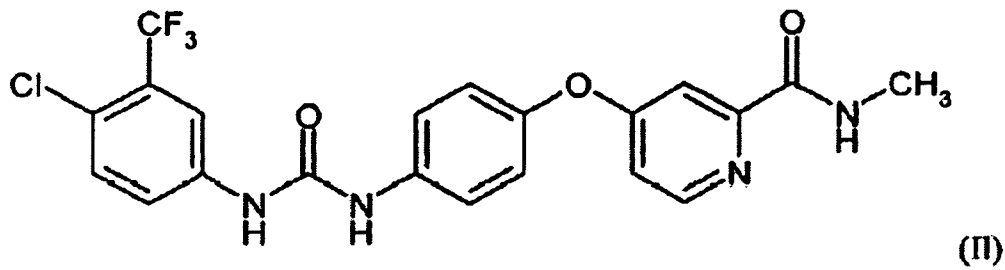
4-{4-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)胺基]羰基)胺基]苯氧基}-*N*-甲基吡啶-2-羧醯胺之甲苯磺酸鹽係在 WO 03/068228 及 WO 03/047579 中提及並相當於式(I)化合物：



WO 03/068228 特別係與式(I)化合物在治療血管形成扮演重要角色之疾病，例如治療腫瘤生長方面之用途有關。WO 03/047579 係關於芳基脲類結合細胞毒性或細胞生長化合物以治療癌症。

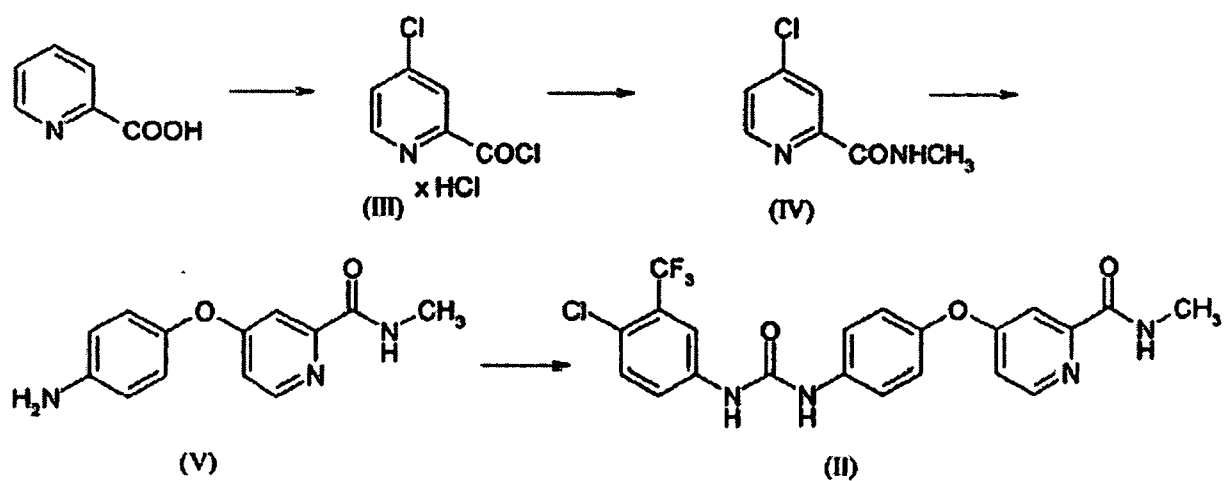
4-{4-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)胺基]羰基)胺基]苯氧基}-*N*-甲基吡啶-2-羧醯胺

基}-*N*-甲基吡啶-2-羧醯胺化合物係描述於 WO 00/42012 中並相當於式(II)化合物：



WO 00/42012 中所揭示之該等化合物及其鹽類，例如其甲磺酸鹽於該處係被描述為酵素 Raf 激酶之抑制劑並可用於治療疾病，例如癌症中。

WO 00/42012 與 Bankston 等人(Organic Process Research & Development, 2002, 6, 777-781)皆描述一種製備化合物(II)之方法，其係說明於下列流程中：



在第一步驟中，藉於亞硫醯氯中二甲基甲醯胺的添加而反

應以利用吡啶甲酸製備式(III)之酸氯化物鹽。在第二階段中，這係與甲基胺反應以獲得式(IV)之甲基醯胺，其中所用之甲基胺係溶於四氫呋喃中。藉由第三丁醇鉀及碳酸鉀的添加於二甲基甲醯胺中與 4-胺基酚接續反應可提供式(V)之醚，其可藉萃取分離之並可藉另外於二氯甲烷中與 4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯反應而轉化成式(II)化合物。

雖然先前技術所揭示之方法對式(II)化合物之製備係有效的，但製備工業規模之此化合物，接著製備式(I)化合物時，如產物產率及方法效率、安全性及經濟性等因素在任何商業方法中皆係非常重要的。

【發明內容】

本發明一目的係提供一種製備工業規模(仟克至公噸範圍)之式(II)化合物及其甲苯磺酸鹽之方法，其可滿足製造，特別係製備醫藥製劑所應用之標準並提供純度、環境相容性、工業可用性、安全性態樣及體積產率方面之改善。此目的係藉由本發明達到。

在本發明式(I)化合物之製備中，式(II)化合物之高溶解度並因此高體積產率係藉由水的添加及/或藉預先將固定量之對-甲苯磺酸裝入反應容器中的方式達到。因此，依照 GMP 製造，可達到淨化過濾。

在本發明藉由式(V)化合物與 4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯反應以製備式(II)化合物時，例如可免除二氯甲烷溶劑並縮短反應時間。

相較於先前技術方法，在本發明藉由式(IV)化合物與 4-胺基酚反應以製備式(V)化合物時，可避免技術上昂貴且不便利之萃取步驟、大幅增加體積產率、經由產物之二鹽酸鹽利用分離及純化獲得具較高純度之產物並(若適用)免除二甲基甲醯胺之使用。令人驚訝地，相較於先前技術，其亦可免除碳酸鉀的使用。

在本發明藉由式(III)化合物與甲基胺反應以製備式(IV)化合物時，雖然有式(III)之酸氯化物存在，但令人驚訝地，其可使用水溶液。而且相較於先前技術方法，例如可簡化該處理。

相較於先前技術方法，在本發明由 2-吡啶甲酸製備式(III)化合物時，反應過程可獲得較佳控制並因此增加此反應之安全性，特別係工業規模反應之安全性。由於溴化物化合物之添加，可免除亞硫醯氯中二甲基甲醯胺之使用，其中亞硫醯氯中之二甲基甲醯胺可形成二甲基胺甲醯基氯。同樣地可免除腐蝕性產物之分離。根據本發明方法由 2-吡啶甲酸開始至式(V)化合物之三個階段的總產率相較於先前技術方法係增加的。

本發明提供一種製備式(I)化合物之方法，其包括在第一步驟中式(V)化合物與 4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯於對異氰酸酯呈惰性之非氯化有機溶劑中高於 15°C 之溫度下反應以獲得式(II)化合物並在第二步驟中摻混該式(II)化合物與對-甲苯磺酸。

式(I)化合物之製備：

本發明包括一種藉由式(II)化合物與對-甲苯磺酸反應以製備式(I)化合物之方法，其中該方法係在極性溶劑中 40°C 至所用溶劑之回流溫度之反應溫度下進行。

本發明式(I)化合物之製備係藉式(II)化合物與對-甲苯磺酸在極性溶劑中(例如)40°C 至所用溶劑之回流溫度，較佳係從 50°C 至所用溶劑之回流溫度，更佳係從 50°C 至 90°C 之反應溫度下反應的方式進行。為了改善式(II)化合物之溶解度(若適用)以可進行淨化過濾並降低溶劑量，因此將式(II)化合物保留於溶液中，在各情況下以 1 莫耳式(II)化合物計，該式(II)化合物先與低於 1 莫耳，較佳係與 0.10 至 0.7 莫耳，更佳係與 0.13 至 0.4 莫耳之對-甲苯磺酸反應。先摻混之對-甲苯磺酸的較佳用量範圍可視所用溶劑而少量變化。若適用，可摻混水，較佳係以有機溶劑量計 12 至 14% 之水。接著，令反應混合物處於反應溫度下並(若適用)過濾之。之

後，加入所需對-甲苯磺酸量之剩餘量。視情況，該反應混合物與式(I)化合物之種晶摻混並冷卻之。最後藉由結晶及過濾分離出式(I)化合物。若將水加入反應混合物中，式(I)化合物之產率可藉(例如)蒸餾除去水及/或藉由極性溶劑之添加而提高。之後，反應混合物中之水含量係等於或低於5%。若適用，可使用獲自前一階段之粗產物形式或(例如)溶於乙酸乙酯或四氫呋喃之溶液或懸浮液形式之式(II)化合物。

在本發明藉由式(II)化合物與對-甲苯磺酸摻混以製備式(I)化合物時，將水加入反應混合物中並(若適用)進行淨化過濾。

特佳係先裝入溶於極性溶劑之式(II)化合物並加入(若適用)溶於或懸浮於極性溶劑中之對-甲苯磺酸。

可使用無水形式或水合物形式之對-甲苯磺酸。較佳係使用對-甲苯磺酸單水合物。

在各情況下以1莫耳式(II)化合物計，本發明製備式(I)化合物所需之對-甲苯磺酸的量係大於或等於1莫耳，較佳係1至3莫耳，更佳係1至1.5莫耳。在反應混合物中，式(II)化合物之濃度係(例如)從5至30重量%，較佳係從5至15重量%。在反應混合物中，對-甲苯磺酸之濃度係(例如)從1

至 15 重量%，較佳係從 2 至 10 重量%。

適合本發明製備式(I)化合物之極性溶劑係(例如)含有至少一羥基之有機溶劑、四氫呋喃、乙酸乙酯或所提溶劑之混合物。較佳溶劑為甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇、第二丁醇、異丁醇、正戊醇、甘油、乙二醇、二噁烷、二甲氧基乙烷、四氫呋喃、乙酸乙酯或所提溶劑之混合物。特佳係乙醇、四氫呋喃、異丙醇、乙酸乙酯或所提溶劑之混合物。

為了增加反應混合物之溶解度，降低溶劑量並因此增加體積產率，令人驚訝地可將固定量之水加入所用溶劑中。更令人驚訝地，這係因為式(I)化合物及式(II)化合物在單獨水中的溶解度不佳(在 25°C 下，各 < 0.01 毫克/100 毫升)之故。當溶劑中加入水時，較佳係達到(例如)4:1 至 60:1，較佳係 6:1 至 55:1 之溶劑/水比。但是，水量應不太大以防止式(I)化合物結晶。否則可(例如)藉由蒸餾除去水。結晶時之水含量較佳係等於或小於 5%。

式(II)化合物之製備：

本發明另外包括一種藉由式(V)化合物與 4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯反應以製備式(II)化合物之方法，其中該反應係在對異氰酸酯呈惰性之非氯化有機溶劑中進行。

本發明式(V)化合物與市售 4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯反應以獲得式(II)化合物係在高於 15°C 並低於 70°C 之溫度下，例如在 20°C 至 60°C 之溫度下，較佳係在 25°C 至 60°C 下，更佳係在 30°C 至 60°C 下進行。較佳係先在 20°C 至 60°C 之溫度下，更佳係在 30°C 至 50°C 下裝入溶於適合有機溶劑中之式(V)化合物並以反應溫度不超過 70°C，較佳係 65°C，更佳係 60°C 的方式與(若適用)溶於或懸浮於適合溶劑之 4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯摻混。若適用，將溶於或懸浮於適合溶劑，較佳係四氫呋喃或乙酸乙酯中之式(II)化合物粗產物用於下個階段中。式(II)化合物較佳係藉將反應混合物冷卻(例如)至 -10 至 40°C 之溫度，較佳係 0 至 30°C，更佳係 10 至 25°C 以自該反應混合物結晶的方式分離出來。

適合式(V)化合物與 4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯反應以獲得式(II)化合物之有機溶劑係對異氰酸酯呈惰性之非氯化有機溶劑，較佳係四氫呋喃、乙酸乙酯、二噁烷、甲基第三丁基醚、二甲氧基乙烷或所提溶劑之混合物。特佳係乙酸乙酯或四氫呋喃。

在各情況下以 1 莫耳式(V)化合物計，4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯的用量為 0.9 至 5 莫耳，較佳係 1 至 3 莫耳，更佳係 1 至 2 莫耳。反應混合物中，4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯之濃度係 5 至 30 重量%，較佳係 10 至 20 重量%，

而式(V)化合物之濃度係 5 至 30 重量%，較佳係 10 至 20 重量%。

下個階段可使用式(V)化合物溶液，不需任何進一步處理或分離。

式(V)化合物之製備：

變化例 A：

本發明同樣包括一種藉由式(IV)化合物與 4-胺基酚反應但無添加碳酸鹽之製備式(V)化合物之方法。

式(IV)化合物較佳係在鹼的存在下適合溶劑中 25°C 至該溶劑之回流溫度之溫度下，較佳係在 60 至 110°C 下與 4-胺基酚反應 1 至 12 小時，較佳係 1 至 7 小時，更佳係 1 至 4 小時以獲得式(V)化合物。例如，將其冷卻至 0 至 30°C，較佳係 5 至 25°C。相較於先前技術，為了獲得較高純度之式(V)化合物，使式(V)化合物之酸鹽先沉澱，分離之，再度溶解之，與鹼摻混，然後藉由結晶作用分離出式(V)化合物。

特佳係藉由含式(V)化合物之反應混合物與四氫呋喃摻混，冷卻至 -10°C 至 25°C 之溫度並(若適用)以溫度不超過 50°C，較佳係 40°C，更佳係 30°C 的方式加入酸，較佳係加

入鹽酸，特佳係加入鹽酸水溶液於反應混合物中，而使式(V)化合物之酸鹽沉澱。持續攪拌達 10 小時，較佳係達 5 小時並使式(V)化合物之酸鹽，較佳係式(V)化合物之二鹽酸鹽沉澱並分離之。待式(V)化合物之酸鹽溶於(例如)水中後，利用鹼，較佳係以鹼金屬氫氧化物水溶液，更佳係以氫氧化鈉水溶液確使 pH 為 2 至 5，特佳係 2.8 至 4 並(若適用)與式(V)化合物之種晶摻混。接著，藉由鹼的添加，較佳係鹼金屬氫氧化物水溶液的添加，更佳係氫氧化鈉水溶液的添加，確使 pH 近中性，較佳係 pH 為 6 至 7 並藉由式(V)化合物結晶而分離之。

為了使式(V)化合物之酸鹽令人滿意地結晶，加入四氫呋喃後，所用溶劑與四氫呋喃間之重量比係從 5:1 至 1:2，較佳係從 3:1 至 1:2，更佳係從 2.5:1 至 1.5:1。

根據變化例 A，適合用於本發明反應中以獲得式(V)化合物之溶劑係偶極非質子溶劑。較佳係二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、N-甲基吡咯啉酮、環丁砷或所提溶劑之混合物。特佳係二甲基甲醯胺。

根據變化例 A，適合用於本發明反應以與 4-胺基酚獲得式(V)化合物之鹼係鹼金屬氫氧化物及鹼金屬烷氧化物。較佳係第三丁醇鉀。較佳係使用第三丁醇鉀溶液，較佳係第三丁醇鉀之四氫呋喃溶液。

根據變化例 A，於獲得式(V)化合物之本發明反應中，在各情況下以 1 莫耳式(IV)化合物計，4-胺基酚之用量係從 0.9 至 5 莫耳，較佳係從 1 至 3 莫耳，更佳係從 1 至 2 莫耳，而鹼的用量為 1 至 3 莫耳，較佳係從 1 至 2 莫耳。在反應混合物中，4-胺基酚的濃度係 1 至 30 重量%，較佳係 4 至 15 重量%。

變化例 B：

本發明同樣包括一種藉由式(IV)化合物與 4-胺基酚在水的存在下(若適用)添加相轉移觸媒地反應以製備式(V)化合物之方法。

根據變化例 B，式(IV)化合物與 4-胺基酚反應以製備式(V)化合物係在鹼的存在下，水的存在下並(若適用)藉由相轉移觸媒的添加於適合溶劑中 25°C 至該溶劑之回流溫度之溫度下，較佳係在 40 至 90°C 下，更佳係在 50 至 80°C 下進行 1 至 24 小時，較佳係 2 至 15 小時，更佳係 4 至 12 小時。相較於先前技術，為了獲得較高純度之式(V)化合物，使式(V)化合物之酸鹽沉澱，分離之，再度溶解之，與鹼摻混並藉由結晶作用分離出式(V)化合物。

特佳係藉由含式(V)化合物之反應混合物冷卻至 -10°C 至

25°C之溫度並(若適用)以溫度不超過 50°C，較佳係 40°C，更佳係 30°C 的方式加入酸，較佳係加入鹽酸，更佳係加入鹽酸水溶液於反應混合物中，而使式(V)化合物之酸鹽沉澱。持續攪拌達 10 小時，較佳係達 5 小時並使式(V)化合物之酸鹽，較佳係式(V)化合物之二鹽酸鹽沉澱並分離之。待式(V)化合物之酸鹽溶於(例如)水中後，利用鹼，較佳係以鹼金屬氫氧化物水溶液，更佳係以氫氧化鈉水溶液確使 pH 為 2 至 5，較佳係 2.8 至 4，並使該混合物(若適用)與式(V)化合物之種晶摻混。接著，藉由鹼的添加，較佳係鹼金屬氫氧化物水溶液的添加，更佳係氫氧化鈉水溶液的添加確使 pH 近中性，較佳係 pH 為 6 至 7 並藉由結晶作用分離出式(V)化合物。

適合的相轉移觸媒係四烷基銨鹽。較佳係四烷基溴化銨、四烷基氯化銨、四烷基碘化銨、四烷基磷酸二氫銨或四烷基硫酸氫銨。特佳係四丁基硫酸氫銨。

根據變化例 B，適合用於本發明反應中以獲得式(V)化合物之溶劑係烷基芳族類、二甲基亞砜、二甲基甲醯胺、環丁砜、N-甲基-吡咯啉酮、四氫呋喃或所提溶劑之混合物。較佳適合者為甲苯、二甲基亞砜、二甲基甲醯胺、環丁砜、N-甲基-吡咯啉酮、四氫呋喃或所提溶劑之混合物。特佳係四氫呋喃。

根據變化例 B，適合用於本發明反應中以獲得式(V)化合物

之鹼係鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物或鹼金屬烷氧化物。較佳係鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物。特佳係氫氧化鈉或氫氧化鉀。可加入不含溶劑之鹼及/或鹼之水溶液。

根據變化例 B，於獲得式(V)化合物之本發明反應中，在各情況下以 1 莫耳式(IV)化合物計，4-胺基酚之用量係從 0.9 至 5 莫耳，較佳係從 1 至 5 莫耳，更佳係從 1 至 3 莫耳，鹼的用量為 1 至 10 莫耳，較佳係從 1 至 7 莫耳，更佳係從 2 至 5 莫耳。在反應混合物中，4-胺基酚的濃度係從 5 至 30 重量%，較佳係從 5 至 15 重量%且鹼的濃度係從 5 至 30 重量%，較佳係從 5 至 15 重量%。以所用溶劑量計，反應混合物中之水量係從 1 至 30 重量%，較佳係從 2 至 20 重量%，更佳係從 4 至 15 重量%。在相轉移觸媒的存在下，該相轉移觸媒的用量以 1 莫耳式(IV)化合物計係從 0.1 至 1 莫耳，較佳係從 0.1 至 0.5 莫耳，更佳係從 0.1 至 0.3 莫耳。反應混合物中，該相轉移觸媒的濃度係從 1 至 15 重量%，較佳係從 2 至 10 重量%。

根據變化例 B，四氫呋喃用於本發明反應中作為溶劑以獲得式(V)化合物時，四氫呋喃與水間之重量比較佳係從 99：1 至 80：20，較佳係從 98：2 至 90：10。反應溶液中所存在之水可(例如)以鹼之水溶液形式加入。

式(IV)化合物之製備

本發明同樣包括一種藉由式(III)化合物與甲基胺水溶液反應以製備式(IV)化合物之方法。

亦可使用氣態甲基胺取代甲基胺水溶液。

相較於先前技術，為了簡化處理並另外反應以獲得式(V)化合物，先裝入甲基胺水溶液或使用氣態甲基胺且無分離地將所形成之式(IV)化合物粗產物用於接續反應中以獲得式(V)化合物。

較佳係先裝入之甲基胺水溶液在 -20°C 至 30°C 之溫度下，較佳係在 -15°C 至 20°C 下，更佳係在 -10°C 至 10°C 下以反應混合物的溫度不超過 60°C ，較佳係 50°C ，更佳係 40°C 的方式與溶於或懸浮於與水不互溶之有機溶劑中之式(III)化合物反應。若適用，在 10°C 至 30°C 之溫度下，較佳係從15至 25°C 下持續攪拌達4小時。相分離後，(若適用)可容易地藉由氯化鈉之添加而分離出式(IV)化合物。

在式(III)化合物與甲基胺之反應中，所用之式(III)化合物較佳係溶於或懸浮於與水不互溶之有機溶劑中，例如烷基芳族類或氯芳族類，較佳係二甲苯、甲苯、三氯甲基苯、甲基四氫呋喃、甲基第三丁基醚或氯苯、二氯苯，更佳係甲苯。特佳係將式(III)化合物溶於甲苯中並將其加入甲基胺水

溶液中。

反應混合物中，甲苯與水間之重量比係從 2 : 1 至 1 : 2。

在各情況下以 1 莫耳式(III)化合物計，使用過量，較佳係量為 2 至 5 莫耳之甲基胺。反應混合物中，甲基胺之濃度係從 5 至 30 重量%，較佳係 5 至 15 重量%。

較佳係無分離地將式(IV)化合物用於接續反應中以獲得式(V)化合物。相分離後，特佳係不藉由完全除去溶劑的方式分離出式(IV)化合物粗產物，而是將其溶液用於接續反應中以獲得式(V)化合物。

式(IV)化合物之純化及其儲存穩定形式之轉化可(例如)(若適用)藉由分離該式(IV)化合物之酸鹽，較佳係其鹽酸鹽的方式進行。為此目的，含粗式(IV)化合物之溶液係以反應溫度不超過 60°C，較佳係 50°C，更佳係 40°C 的方式與一酸，較佳係與鹽酸，更佳係與鹽酸水溶液摻混。冷卻後，藉由結晶作用分離出式(IV)化合物之酸鹽，較佳係其鹽酸鹽。

式(III)化合物之製備

本發明同樣包括一種藉由 2-吡啶甲酸與亞硫醯氯反應以製備式(III)化合物之方法，其中係使用對亞硫醯氯呈惰性之溶

劑，將亞硫醯氯加入 2-吡啶甲酸中並可避免使用二甲基甲醯胺。

製備式(III)化合物時，先在 30°C 至 90°C 下，較佳係在 40°C 至 80°C 下，將 2-吡啶甲酸裝入對亞硫醯氯呈惰性之溶劑中並以可有效控制氣體釋放的方式與亞硫醯氯反應。例如，在 40 至 110°C 之溫度下，較佳係在 50 至 100°C 下持續攪伴達 24 小時。若適用，該反應可在溴化物化合物，較佳係溴化氫、溴化鋰、溴化鈉、溴化鉀、2-吡啶甲酸溴化氫或亞硫醯溴，更佳係溴化氫的存在下發生。可避免二甲基甲醯胺的使用。冷卻至(例如)10°C 至 40°C 之溫度後，較佳係藉由真空之施加除去揮發性組成分，例如溶劑或亞硫醯氯殘留物並分離出式(III)化合物。

該溴化物化合物係在反應開始時或在亞硫醯氯加入後加入該反應溶液中。較佳係在反應開始時加入溴化鈉、溴化鉀或亞硫醯溴。加入亞硫醯氯後 1 至 5 小時，較佳係 1 至 2 小時，較佳係將溴化氫(例如)以氣體或乙酸溶液形式加入反應溶液中。

製備式(III)化合物時，特佳係加入呈氣態形式或溶液形式之溴化氫。適合的溴化氫溶液係溴化氫之乙酸溶液。

有助於式(III)化合物之製備的溶劑為對亞硫醯氯呈惰性之

溶劑，較佳係氯化芳族烴或高沸點氯化脂族烴，更佳係氯苯。

較佳係無分離地將式(III)化合物溶於或懸浮於適合溶劑中，較佳係與水不互溶之有機溶劑中，例如二甲苯、甲苯、三氟甲基苯、甲基四氫呋喃、甲基第三丁基醚或氯苯，較佳係甲苯中並將其用於接續反應中以獲得式(IV)化合物。

在各情況下以 1 莫耳 2-吡啶甲酸計，使用過量，較佳係量為 2 至 15 莫耳，較佳係 2 至 8 莫耳，更佳係 2 至 6 莫耳之亞硫醯氯。在各情況下以 1 莫耳 2-吡啶甲酸計，溴化氫的用量係從 0.1 至 0.5 莫耳，較佳係 0.1 至 0.3 莫耳。在各情況下以 1 莫耳 2-吡啶甲酸計，溴化鈉的用量係從 0.1 至 0.5 莫耳，較佳係 0.1 至 0.3 莫耳。在各情況下以 1 莫耳 2-吡啶甲酸計，亞硫醯溴的用量係從 0.01 至 0.2 莫耳，較佳係 0.02 至 0.15 莫耳。反應混合物中，亞硫醯氯之濃度係從 30 至 80 重量%，較佳係從 40 至 70 重量%且 2-吡啶甲酸之濃度係從 5 至 40 重量%，較佳係 10 至 25 重量%。反應混合物中，溴化氫之濃度係從 0.5 至 10 重量%，較佳係 0.75 至 5 重量%、溴化鈉之濃度係從 1 至 10 重量%，較佳係從 1 至 5 重量%、亞硫醯溴之濃度係從 0.5 至 10 重量%，較佳係 0.75 至 5 重量%。

本發明係包括一種製備式(I)化合物之方法，其(若適用)係

如”式(III)化合物之製備”中所述般由 2-吡啶甲酸開始藉與亞硫醯氯反應以獲得式(III)化合物，(若適用)接著如”式(IV)化合物之製備”中所述般，式(III)化合物與甲基胺水溶液反應以獲得式(IV)化合物，(若適用)接著如”式(V)化合物之製備”中所述般，式(IV)化合物與 4-胺基酚反應以獲得式(V)化合物，接著如”式(II)化合物之製備”中所述般，式(V)化合物與 4-氯-3-三氟甲基-苯基異氰酸酯反應並最後如”式(I)化合物之製備”中所述般，式(II)化合物與對-甲苯磺酸反應。

較佳係一種製備式(I)化合物之方法，其中在第一步驟中式(V)化合物係在對異氰酸酯呈惰性之非氯化有機溶劑中高於 15°C 之溫度下與 4-氯-3-三氟甲基-苯基異氰酸酯反應以獲得式(II)化合物，並在第二步驟中使式(II)化合物與對-甲苯磺酸摻混。

同樣較佳係藉由式(IV)化合物無加入碳酸鹽地先與 4-胺基酚反應以獲得式(V)化合物並(若適用)在四氫呋喃及/或水的存在下使式(V)化合物之鹽酸鹽沉澱，將其溶於水中並確使 pH 為 6 至 7，藉由結晶作用分離式(V)化合物，其次式(V)化合物在乙酸乙酯中與 4-氯-3-三氟甲基-苯基異氰酸酯反應以獲得式(II)化合物，接著令式(II)化合物與對-甲苯磺酸反應以獲得式(I)化合物。

特佳係一種製備式(I)化合物之方法，其中在第一步驟中式

(V)化合物係在對異氰酸酯呈惰性之非氯化有機溶劑中高於 15°C 之溫度下與 4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯反應以獲得式(II)化合物，並在第二步驟中使式(II)化合物在極性溶劑中從 40°C 至所用溶劑之回流溫度之反應溫度下與對-甲苯磺酸反應。

同樣特佳係藉由 2-吡啶甲酸先在對亞硫醯氯呈惰性之溶劑中藉由亞硫醯氯及(若適用)溴化物化合物的加入而反應以獲得式(III)化合物，其次無分離地將溶於甲苯之式(III)化合物加入甲基胺水溶液中以獲得式(IV)化合物，接著式(IV)化合物在鹼的存在下與 4-胺基酚反應以獲得式(V)化合物，在四氫呋喃及/或水的存在下形成式(V)化合物之鹽酸鹽，將其溶於水中並確使 pH 為 6 至 7，藉由結晶作用分離式(V)化合物，然後式(V)化合物在(若適用)乙酸乙酯中與 4-氯-3-三氟甲基-苯基異氰酸酯反應以獲得式(II)化合物，最後令式(II)化合物與對-甲苯磺酸反應以獲得式(I)化合物。

本發明同樣包括一種製備式(II)化合物之方法，其(若適用)係如”式(III)化合物之製備”中所述般由 2-吡啶甲酸開始藉與亞硫醯氯反應以獲得式(III)化合物，(若適用)接著如”式(IV)化合物之製備”中所述般，使式(III)化合物與甲基胺水溶液反應以獲得式(IV)化合物，(若適用)接著如”式(V)化合物之製備”中所述般，使式(IV)化合物與 4-胺基酚反應以獲得式(V)化合物，接著如”式(II)化合物之製備”中所述般，使

式(V)化合物與 4-氯-3-三氟甲基-苯基異氰酸酯反應。

較佳係藉由式(IV)化合物無加入碳酸鹽地先與 4-胺基酚反應以獲得式(V)化合物並(若適用)在四氫呋喃及/或水的存在下使式(V)化合物之鹽酸鹽沉澱，將其溶於水中並確使 pH 為 6 至 7，藉由結晶作用分離式(V)化合物，其次使式(V)化合物(若適用)在乙酸乙酯中與 4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯反應以獲得式(II)化合物。

特佳係藉由 2-吡啶甲酸先在對亞硫醯氯呈惰性之溶劑中藉由亞硫醯氯及(若適用)溴化物化合物的加入而反應以獲得式(III)化合物，其次無分離地將溶於甲苯之式(III)化合物加入甲基胺水溶液中並反應之以獲得式(IV)化合物，接著令式(IV)化合物在鹼的存在下與 4-胺基酚反應以獲得式(V)化合物，在四氫呋喃及/或水的存在下形成式(V)化合物之鹽酸鹽，將其溶於水中並確使 pH 為 6 至 7，藉由結晶作用分離式(V)化合物，最後令式(V)化合物在(若適用)乙酸乙酯中與 4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯反應以獲得式(II)化合物。

該等反應一般係在大氣壓力下進行。但是，亦可在較高壓力或在較低壓力(例如在 0.5 至 5 巴之範圍內)進行。

本發明同樣包括所有較佳範圍之組合。

現在將以相關非限定較佳實例詳細說明本發明。除非另外陳述，所有量皆指重量%。

縮寫：

DCI	直接化學游離(於 MS 中)
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砜
EI	電子撞擊游離(於 MS 中)
ESI	電子噴灑游離(於 MS 中)
h	小時
min	分鐘
m.p.	熔點
MS	質量光譜法
NMR	核磁共振光譜法
THF	四氫呋喃

【實施方式】

工作實例：

$^1\text{H-NMR}$ 光譜圖係在室溫下利用購自 Brucker 之光譜儀進行紀錄。使用氘二甲基亞砜作為溶劑，其包括四甲基矽烷作為內標準品(若無另外提及)。

MS 光譜圖係利用購自 Waters and Applied Biosystems 之光譜儀進行紀錄。陳述相對訊號強度(以基本波峰計之百分比表示)。

HPLC 係利用購自 Hewlett Packard 之 HP 1100 進行。利用個別工作實例陳述固定條件。

4-{4-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)胺基]羰基}胺基}苯氧基}-N-甲基吡啶-2-羧醯胺及其甲苯磺酸鹽之製備

階段 1 :

4-氯吡啶-2-碳醯氯鹽酸

方法 1a :

令 2-吡啶甲酸(60 公斤, 487 莫耳)懸浮於氯苯(85 公斤)中並加熱至 70°C。添加亞硫醯氯(262.5 公斤, 2206 莫耳)至可有效控制氣體釋放(主要為 SO₂ 及 HCl)之程度。在 70°C 下攪拌 1 小時後, 令氣態溴化氫(6 公斤, 74 莫耳)以 1 小時通過反應容器。然後將反應混合物加熱至 90°C 並攪拌 13 小時。冷卻至 30°C 後, 在較低壓力(在套管溫度 75°C 下最終真空為 50 毫巴)下蒸掉過量亞硫醯氯及大部分氯苯。加入甲苯(120 公斤)並重複真空蒸餾(在套管溫度 75°C 下最終真空

為 50 毫巴)以除去仍殘留之亞硫醯氯及大部分甲苯。再度加入甲苯(225 公斤)後，將粗 4-氯吡啶-2-碳醯氯鹽酸之甲苯溶液用於下一階段中。

方法 1b :

令 2-吡啶甲酸(60 公斤，487 莫耳)懸浮於氯苯(85 公斤)中並加入亞硫醯溴(5.1 公斤，25 莫耳)。加熱至 72°C 之後，加入亞硫醯氯(200 公斤，1681 莫耳)至可有效控制氣體釋放(主要為 SO₂ 及 HCl)之程度。接著將反應混合物加熱至 90°C 並攪拌 13 小時。冷卻至 20°C 後，在較低壓力(在套管溫度 75°C 下最終真空為 50 毫巴)下蒸掉過量亞硫醯氯及大部分氯苯。加入甲苯(120 公斤)並重複真空蒸餾(在套管溫度 75°C 下最終真空為 50 毫巴)以除去仍殘留之亞硫醯氯及大部分甲苯。再度加入甲苯(225 公斤)後，將粗 4-氯吡啶-2-碳醯氯鹽酸之甲苯溶液用於下一階段中。

方法 1c :

令 2-吡啶甲酸(28.3 公斤，230 莫耳)及溴化鈉(3.8 公斤，37 莫耳)懸浮於氯苯(40 公斤)中。加熱至 50°C 之後，加入亞硫醯氯(94.5 公斤，794 莫耳)至可有效控制氣體釋放(主要為 SO₂ 及 HCl)之程度。接著將反應混合物加熱至 85°C 並攪拌 19 小時。冷卻至 20°C 後，在較低壓力(在套管溫度 75°C 下

最終真空為 50 毫巴)下蒸掉過量亞硫醯氯及大部分氯苯。加入甲苯(62 公斤)並重複真空蒸餾(在套管溫度 75°C 下最終真空為 50 毫巴)以除去仍殘留之亞硫醯氯及大部分甲苯。再度加入甲苯(80 公斤)後，將粗 4-氯吡啶-2-碳醯氯鹽酸之甲苯溶液用於下一階段中。

階段 2 :

4-氯-N-甲基吡啶-2-羧醯胺

以 40% 甲基胺水溶液(117 公斤, 1507 莫耳之甲基胺)裝滿反應容器。加入水(97.5 公斤)並將溶液冷卻至 -5°C。加入粗 4-氯吡啶-2-碳醯氯鹽酸(近 330 公斤, 包括甲苯, 由 60 公斤 2-吡啶甲酸以階段 1/方法 1a 中詳述之方法獲得)之甲苯溶液至反應混合物之溫度不超過 30°C 的程度。另外在 20°C 攪拌 1 小時後, 濾掉反應混合物之不溶組成分。已分離各相後, 以水(90 公斤)清洗有機相。為達較佳相分離目的, 加入 5 公斤氯化鈉。在較低壓力(在套管溫度 75°C 下最終真空為 40 毫巴)下蒸掉有機相中大部分甲苯。因此獲得橘色至深棕色油狀之粗 4-氯-N-甲基吡啶-2-羧醯胺並將其無另外純化地用於下一階段中。

該粗產物可經由鹽酸鹽純化並分離之。

隨著攪拌將 37% 鹽酸(354 克, 3.59 莫耳)加入粗 4-氯-*N*-甲基吡啶-2-羧醯胺(500 克, 2.93 莫耳)之丙酮(2 公斤)溶液中至反應混合物之溫度不超過 40°C 的程度。冷卻至近 5°C 之後, 持續攪拌 1 小時。濾掉產物, 以丙酮(580 克)清洗之並在較低壓力下(50°C, 80 毫巴)乾燥之。依此方式可獲得 521 克(理論值之 86%)之 4-氯-*N*-甲基吡啶-2-羧醯胺鹽酸。

熔點 166-168°C

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ =2.83(d, J =4.8Hz, 3H, NCH₃) ; 3.88(br.s, HCl/H₂O) ; 7.77(dd, J =1.9, 5.1Hz, 1H, 5-H) ; 8.03(d, J =1.6, 1H, 3-H) ; 8.63(d, J =5.2Hz, 1H, 6-H) ; 8.90(br. s, 1H, NH)

MS[DCI, NH₃] : m/e =188[M+NH₄]⁺, 171[M+H]⁺(M=游離鹼)。

階段 3 :

4-(4-胺基苯氧基)-*N*-甲基吡啶-2-羧醯胺

方法 3a :

近 93 公斤粗 4-氯-*N*-甲基吡啶-2-羧醯胺(由 60 公斤 2-吡啶甲酸開始以上述反應步驟獲得)在反應容器中與二甲基甲醯胺

(445 公斤)摻混並在該溶液中依序加入對-胺基酚(50.5 公斤, 463 莫耳)及第三丁醇鉀(273 公斤, 487 莫耳之 20%四氫呋喃溶液)。將容器內容物加熱至 90°C 並在此溫度下攪拌 2 小時。冷卻至 15°C 後, 加入四氫呋喃(212 公斤)並加入 37%鹽酸(116.5 公斤, 1181 莫耳)至反應混合物之溫度不超過 30°C 的程度。接著攪拌 1 小時後, 濾掉沉澱產物並以四氫呋喃(每次以 178 公斤)清洗兩次。吹乾後, 將產物溶於蒸餾水(570 公斤)中並先在 20°C 下藉加入 10%氫氧化鈉溶液(193 公斤, 483 莫耳)確使 pH 為 3.3 至 3.5。在此 pH 下, 該溶液以標題化合物(0.5 公斤)植晶並接著攪拌 30 分鐘。之後, 在 20°C 下 1 小時內另外加入 10%氫氧化鈉溶液(118 公斤, 296 莫耳)以確使 pH 為 6 至 7 並另外攪拌混合物 30 分鐘。過濾懸浮液, 以蒸餾水(350 公斤)清洗固體並在近 60°C 及較低壓力下乾燥之。獲得 92 公斤(三階段之理論值的 78%)之標題化合物。

方法 3b :

近 93 公斤粗 4-氯-N-甲基吡啶-2-羧醯胺(由 60 公斤 2-吡啶甲酸開始以上述反應步驟獲得)在反應容器中依序與四氫呋喃(350 公斤)、4-胺基酚(58.4 公斤, 535 莫耳)、四-N-丁基硫酸氫銨(33.1 公斤, 97.5 莫耳)、固態氫氧化鈉(29.1 公斤, 726 莫耳)及 45%氫氧化鈉溶液(65.3 公斤, 734 莫耳)摻混。將混合物加熱至 65°C 並在此溫度下攪拌 8 小時。冷卻至 20°C 後, 加入 37%鹽酸(238 公斤, 2408 莫耳)至反應混合物之溫度不超過

25°C 的程度。另外攪拌 1 小時後，濾掉沉澱產物並以四氫呋喃(300 公斤)清洗之。將仍濕潤之產物溶於水(920 公斤)中後，在 20°C 下藉加入 22.5% 氫氧化鈉溶液(70.7 斤，398 莫耳)將混合物之 pH 調整至 3 至 3.5。該溶液以標題化合物(0.5 公斤)植晶並持續加入 22.5% 氫氧化鈉溶液(50 公斤，281 莫耳)，直到 pH 達到 6 至 7。另外攪拌懸浮液 1 小時，接著濾掉產物，以水(150 公斤)清洗之並在較低壓力(50°C，最終真空 < 40 毫巴)下乾燥之。依此方式，獲得 88 公斤(三階段之理論值的 74%) 淡棕色晶體之標題化合物。

熔點 114-116°C

^1H NMR(DMSO- d_6 ，500 MHz)： δ =2.78(d, J =4.7Hz, 3H, NCH₃); 5.21(br.s, 2H, NH₂); 6.64, 6.86(AA'BB' 四重態, J =8.6Hz, 4H, 芳族); 7.08(dd, J =2.4, 5.4Hz, 1H, 5-H); 7.33(d, J =2.3Hz, 1H, 3-H); 8.46(d, J =5.5Hz, 1H, 6-H); 8.78(br. d, J =4.5Hz, 1H, NH)

MS(EI)： m/e =273[M]⁺，186[M-CONHCH₃]⁺，109。

HPLC：Inertsil ODS 3，5 微米，ID 3 釐米，長度 25 厘米(靜相)；流速：0.5 毫升/分鐘；245 毫微米；溶析液 A：中性乙酸銨緩衝液，溶析液 B：20 毫升中性乙酸銨緩衝液、400 毫升乙腈、400 毫升甲醇；線性梯度 12.5%B->100%B(15 分鐘)。

滯留時間：12.6 分鐘；純度：>95%。

階段 4：

4-{4-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)胺基]羰基}胺基]苯氧基}-N-甲基吡啶-2-羧醯胺

將 4-(4-胺基苯氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺(52.3 公斤，215 莫耳)懸浮於乙酸乙酯(146 公斤)中並將懸浮液加熱至近 40°C，然後加入溶於乙酸乙酯(58 公斤)之 4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯(50 公斤，226 莫耳)至溫度保持在 60°C 以下之程度。在 1 小時內冷卻至 20°C 後，另外攪拌混合物 30 分鐘並濾掉產物。以乙酸乙酯(30 公斤)清洗後，在較低壓力(50°C，80 毫巴)下乾燥產物。獲得 93 公斤(理論值之 93%)無色至輕微棕色晶體之標題化合物。

熔點 206-208°C

^1H NMR(DMSO- d_6 ，500 MHz)： δ =2.79(d, J =4.4Hz, 3H, NCH₃)；7.16(dd, J =2.5, 5.6Hz, 1H, 5-H)；7.18(d, J =8.8Hz, 2H, 3'-H, 5'-H)；7.38(d, J =2.4Hz, 1H, 3-H)；7.60-7.68(m, 4H, 2'-H, 6'-H, 5''-H, 6''-H)；8.13(d, J =1.9Hz, 1H, 2''-H)；8.51(d, J =5.6Hz, 1H, 6-H)；8.81(d, J =4.5Hz, 1H, NHCH₃)；9.05(br. s, 1H,

NHCO) ; 9.25(br. s, 1H, NHCO)

MS(ESI, CH₃CN/H₂O) : $m/e=465[M+H]^+$ 。

階段 5 :

4-{4-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)胺基]苯氧基}-N-甲基吡啶-2-羧醯胺甲苯磺酸鹽

方法 5a :

將 4-{4-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)胺基]苯氧基}-N-甲基吡啶-2-羧醯胺(47.5 公斤, 100 莫耳)懸浮於乙醇(432 公斤)中並加入對-甲苯磺酸單水合物(6.8 公斤, 36 莫耳)。攪拌混合物 15 分鐘並在 0.5 小時內將懸浮液加熱至 74°C。藉由過濾淨化混合物後, 另外在 40 分鐘內加入已過濾乙醇(41 公斤)溶液形式之對-甲苯磺酸單水合物(16.8 公斤, 88 莫耳)。在 74°C 下以 0.63 公斤標題化合物植晶方式引發產物結晶。在 120 分鐘內冷卻至 3°C 後, 另外攪拌混合物 1 小時並濾掉產物。以乙醇(每次 88 公斤)清洗固體 2 次並在較低壓力下乾燥之。獲得 58 公斤(理論值之 91%)無色至輕微棕色晶體之標題化合物。

熔點 223-231°C(分解下熔化)

^1H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ =2.29(s, 3H, CH₃) ; 2.79(d, J =4.8Hz, 3H, NCH₃) ; 5.9(br. s, 1H, SO₃H) ; 7.14(d, J =7.9Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H) ; 7.17-7.22(m, d, J =8.8Hz, 3H, 5-H, 3'-H, 5'-H) ; 7.44(d, J =2.0Hz, 1H, 3-H) ; 7.48(d, J =8.0Hz, 2H, 3'''-H, 5'''-H) ; 7.61(d, J =8.8Hz, 2H, 2'-H, 6'-H) ; 7.63(m, 1H, 5''-H) ; 7.67(m, 1H, 6''-H) ; 8.14(d, J =2.2Hz, 1H, 2''-H) ; 8.53(d, J =5.6Hz, 1H, 6-H) ; 8.88(d, J =4.8Hz, 1H, NHCH₃) ; 9.10(br. s, 1H, NHCO) ; 9.30(br. s, 1H, NHCO)。

MS(ESI, CH₃CN/H₂O) : m/e =465[M+H]⁺。

HPLC : Zorbax Eclipse XDB C-8, 3.5 微米, ID 2.1 釐米, 長度 15 厘米(靜相) ; 流速 : 0.6 毫升/分鐘 ; 235 毫微米 ; 溶析液 A : 酸性磷酸鹽緩衝液, 溶析液 B : 乙醇/乙腈=4/6(體積/體積) ; 線性梯度 5%B->43.5%B(22 分鐘), 接著線性梯度 43.5%B->90%B(8 分鐘)。

滯留時間 : 對-甲苯磺酸 : (R_t 1.8 分鐘) ; 標題化合物 : (R_t 25.5 分鐘) 純度 : >99%。

方法 5b :

將 4-{4-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)胺基]羰基}胺基]苯氧

基}-*N*-甲基吡啶-2-羧醯胺(50 克, 0.1076 莫耳)懸浮於異丙醇(300 克)中。接著加入對-甲苯磺酸單水合物(7.4 克, 0.039 莫耳)及 50 克水。在 1 小時內將懸浮液加熱至 74°C 後, 過濾之並在 40 分鐘內 70°C 下加入已過濾對-甲苯磺酸單水合物(17.13 克, 0.09 莫耳)之異丙醇(50 克)溶液。在 74°C 下以標題化合物植晶後, 在 90 分鐘內將混合物冷卻至 30°C 並在 1.5 至 3 小時內較低壓力(70-100 毫巴)下蒸掉異丙醇及水。蒸餾期間, 加入異丙醇(400 克)。之後, 在 20°C 下攪拌混合物 0.5 小時。濾掉產物, 以異丙醇(每次 140 克)清洗 2 次並在較低壓力下乾燥之。獲得 61.9 克(理論值之 90%)無色至輕微棕色晶體之標題化合物。

方法 5c :

將 4-{4-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)胺基]羰基}胺基]苯氧基}-*N*-甲基吡啶-2-羧醯胺(50 克, 0.1076 莫耳)懸浮於乙酸乙酯(500 克)及水(10 克)中。在 0.5 小時內將混合物加熱至 69°C, 並加入已過濾對-甲苯磺酸單水合物(3.26 克, 0.017 莫耳)溶於水(0.65 克)與乙酸乙酯(7.2 克)之混合物中之溶液。過濾後, 加入已過濾對-甲苯磺酸單水合物(22 克, 0.11 莫耳)溶於乙酸乙酯(48 克)與水(4.34 克)之混合物中之溶液。在 2 小時內, 將混合物冷卻至 23°C。濾掉產物, 以乙酸乙酯(每次 92.5 克)清洗 2 次並在較低壓力下乾燥之。獲得 65.5 克(理論值之 96%)無色至輕微棕色晶體之標題化合物。

方法 5d : (階段 4+5 作為一單階段方法) :

將 4-(4-胺基苯氧基)-*N*-甲基-2-吡啶羧醯胺(26.2 克, 0.1077 莫耳)懸浮於乙酸乙酯(320 克)中並將懸浮液加熱至近 40°C。過濾後, 加入已過濾 4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯(25 克, 0.113 莫耳)之乙酸乙酯(32 克)溶液至溫度保持在 40°C 以下之程度。在 30 分鐘內, 將混合物加熱至 71°C, 並在加入 10 克水後, 在 40 分鐘內計量加入已過濾對-甲苯磺酸單水合物(24.8 克, 0.13 莫耳)溶於乙酸乙酯(20.4 克)與水(6.7 克)之混合物中之溶液。過濾後, 在 74°C 下以標題化合物植晶並在 2 小時內冷卻至 25°C, 濾掉產物。以乙酸乙酯(92.5 克)清洗 2 次後, 在較低壓力(50°C, 125 毫巴)下乾燥產物。獲得 65.8 公斤(理論值之 96.0%)無色至輕微棕色晶體之標題化合物。

方法 5e : (階段 4+5 作為一單階段方法) :

在 25°C 下, 將 4-(4-胺基苯氧基)-*N*-甲基-2-吡啶羧醯胺(10.4 克, 0.0427 莫耳)溶於四氫呋喃(44.4 克)中並加入溶於四氫呋喃(6.8 克)之 4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯(10 克, 0.0448 莫耳)至溫度保持在 25°C 以下之程度。在 0.5 小時內, 將混合物加熱至 64°C, 並在過濾後, 加入已過濾對-甲苯磺酸單水合物(9.7 克, 0.05 莫耳)溶於四氫呋喃(27 克)之溶液。接著, 過濾混合物, 在 64°C 下以標題化合物植晶並在 3 小時內冷卻

至 0°C，濾掉產物。以四氫呋喃(18.5 克)清洗 2 次後，在較低壓力(50°C，300 毫巴)下乾燥產物。獲得 22.2 公斤(理論值之 81.6%)無色至輕微棕色晶體之標題化合物。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

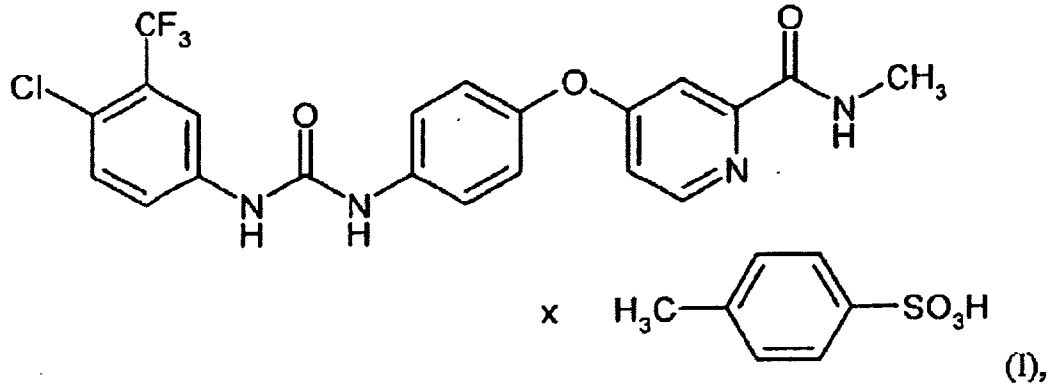
10年7月11日修正本

專利申請案第 94133620 號
 ROC Patent Application No. 94133620
 修正後無劃線之申請專利範圍中文本- 附件(二)
 Amended Claims in Chinese - Encl.(II)
 (民國 101 年 7 月 11 日送呈)
 (Submitted on July 11, 2012)

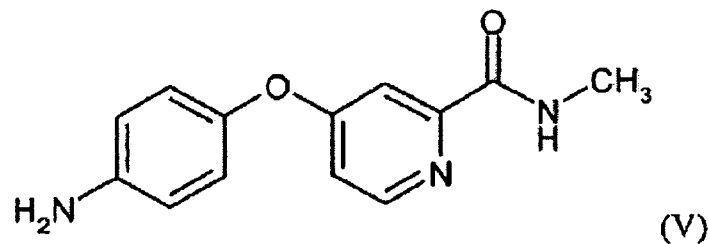
公告本

十、申請專利範圍：

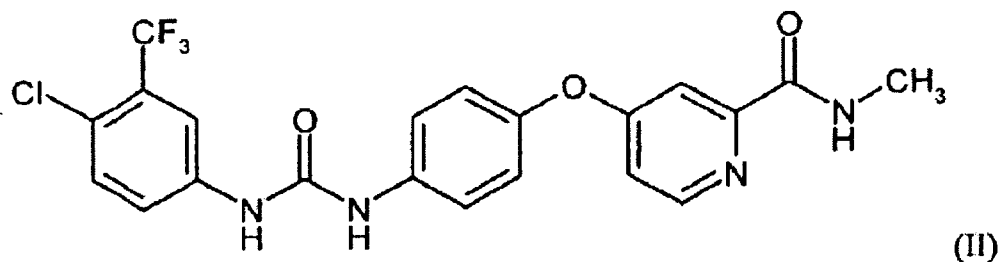
1. 一種製備式(I)化合物之方法，



其包括在第一步驟中藉先在 20°C 至 60°C 之溫度下裝入式(V)化合物



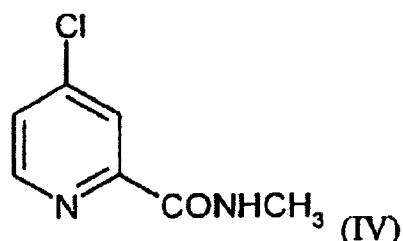
並以該反應溫度不超過 70°C 的方式與 4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯摻混而使式(V)化合物與 4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯於對異氰酸酯呈惰性之非氯化有機溶劑中反應以獲得式(II)化合物



並在第二步驟中極性溶劑中 40°C 至所用溶劑之回流溫度

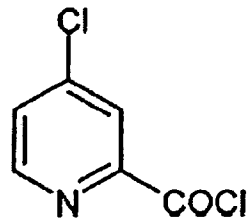
之反應溫度下摻混該式(II)化合物與對-甲苯磺酸。

2. 一種製備式(II)化合物之方法，其包括藉先在 20°C 至 60 °C 之溫度下裝入式(V)化合物並以該反應溫度不超過 70 °C 的方式與 4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯摻混而使式(V)化合物與 4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯於對異氰酸酯呈惰性之非氯化有機溶劑中反應以獲得式(II)化合物。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項中任一項之方法，其中該式(V)化合物係藉式(IV)化合物



無添加碳酸鹽地與 4-胺基酚反應所製得。

4. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中在該式(V)化合物之製備中，該式(V)化合物之酸鹽先沉澱，分離之，再度溶解之，與鹼摻混，然後藉由結晶作用分離出式(V)化合物。
5. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中該式(IV)化合物係藉式(III)化合物



x HCl (III)

與甲基胺水溶液反應所製得。

6. 如申請專利範圍第 5 項之方法，其中該式(III)化合物係利用對亞硫醯氯呈惰性之溶劑，將亞硫醯氯加入 2-吡啶甲酸中且無利用二甲基甲醯胺地製得。
7. 一種製備式(I)化合物之方法，其藉由式(II)化合物與對-甲苯磺酸反應，其包括在極性溶劑中 40°C 至所用溶劑之回流溫度之反應溫度下進行反應並將水摻混入混合物中。
8. 如申請專利範圍第 7 項之方法，溶劑/水比係 4:1 至 60:1。
9. 一種製備式(I)化合物之方法，其藉由以下步驟：
 - a) 式(IV)化合物無添加碳酸鹽地與 4-胺基酚反應以獲得式(V)化合物，
 - b) 式(V)化合物與 4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯反應以獲得式(II)化合物及
 - c) 根據申請專利範圍第 7 項之方法使式(II)化合物與對-

甲苯磺酸反應。

10. 一種製備式(I)化合物之方法，其藉由以下步驟：

- a) 溶於或懸浮於與水不互溶之有機溶劑中之式(III)化合物與甲基胺水溶液反應以獲得式(IV)化合物，
- b) 式(IV)化合物與 4-胺基酚反應以獲得式(V)化合物，
- c) 式(V)化合物與 4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯反應以獲得式(II)化合物及
- d) 式(II)化合物與對-甲苯磺酸反應。

11. 一種製備式(I)化合物之方法，其藉由以下步驟：

- a) 在對亞硫醯氯呈惰性之溶劑，無利用二甲基甲醯胺地將亞硫醯氯加入 2-吡啶甲酸中並反應以獲得式(III)化合物，
- b) 式(III)化合物與甲基胺反應以獲得式(IV)化合物，
- c) 式(IV)化合物與 4-胺基酚反應以獲得式(V)化合物，
- d) 式(V)化合物與 4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯反應以獲得式(II)化合物及
- e) 式(II)化合物與對-甲苯磺酸反應。

12. 如申請專利範圍第 1 及 7 至 11 項中任一項之方法，其中使用對-甲苯磺酸單水合物。