



(12) PATENT

(19) NO

(11) 339647

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.
C07D 213/81 (2006.01)

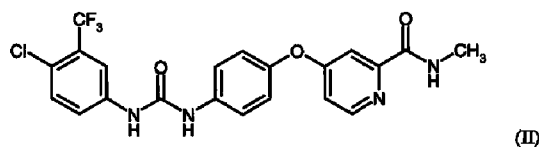
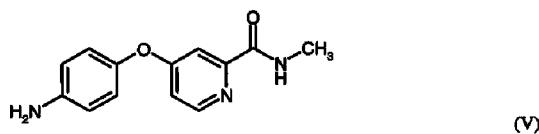
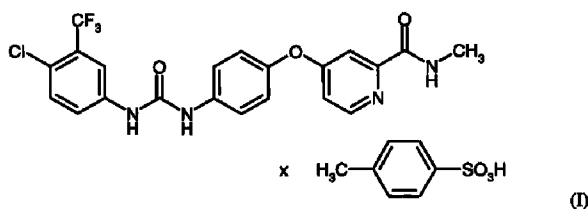
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20072173	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.09.20 PCT/EP2005/010118
(22)	Inng.dag	2007.04.26	(85)	Videreføringssdag	2007.04.26
(24)	Løpedag	2005.09.20	(30)	Prioritet	2004.09.29, EP, 04023131
(41)	Alm.tilgj	2007.06.14			
(45)	Meddelt	2017.01.16			

(73)	Innehaver	Bayer Healthcare LLC, 555 White Plains Road, US-NY10591 TARRYTOWN, USA			
(72)	Oppfinner	Matthias Müller-Gliemann, Holz 24, DE-42719 SOLINGEN, Tyskland Reinhold Gehring, Wilhelm-Brockhaus-Weg 95, DE-42327 WUPPERTAL, Tyskland Werner Heilmann, Am Ringofen 21, DE-42327 WUPPERTAL, Tyskland Mathias Berwe, Brunsberge 10, DE-45549 SPROCKHÖVEL, Tyskland Michael Lögers, Niederradenberg 15, DE-42327 WUPPERTAL, Tyskland Oliver Kuhn, Im alten Driesch 7, DE-51519 ODENTHAL, Tyskland Mike Matthäus, Filchnerweg 60, DE-42329 WUPPERTAL, Tyskland Klaus Mohrs, Wildsteig 24, DE-42113 WUPPERTAL, Tyskland Jürgen Stiehl, Rosenstrasse 28, DE-45549 SPROCKHÖVEL, Tyskland Hana Lenz, Benzstrasse 7, DE-42117 WUPPERTAL, Tyskland			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vikå, 0125 OSLO, Norge			

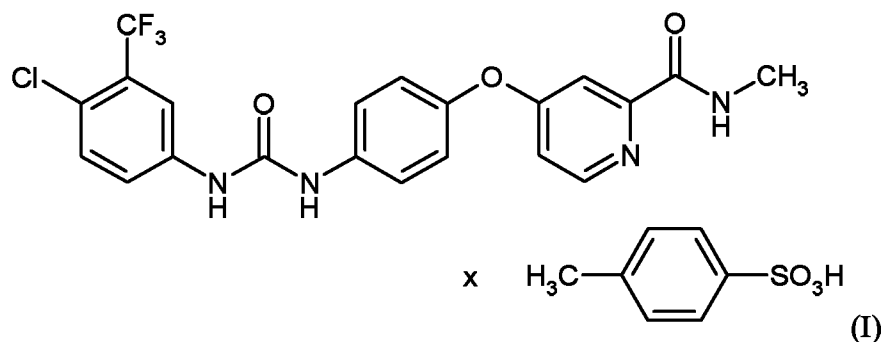
(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av 4-4-[[[4-kloro-3-(trifluorometyl)-feny]]aminokarbonyl]amino]fenoksy-N-metylpyridin-2-karboksamid og dets tosylatsalt		
(56)	Anførte publikasjoner	US 2003/207872 A1 WO 03/047579 A1		
(57)	Sammendrag			

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av 4-4-[[[4-kloro-3-(trifluorometyl)fenyl]arrino]karbonyl]arrino]fenoksy}-Af-metylpyridin-2-karboksamid og dets tosylatsalt. Formel (I), som innbefatter, i et første trinn, omsetting av forbindelsen med formel (V) med 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat i et ikke-klorert organisk løsemiddel, inert overfor isocyanater, ved initielt å tilsette forbindelsen med formel (V) ved en temperatur på fra 20°C til 60°C og blande sammen med 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat på en slik måte at reaksjonstemperaturen ikke overskrider 70°C for å gi forbindelsen med formel (II) og, i et andre trinn, blande forbindelsen med formel (II) sammen med p-toluensulfonsyre i et polart løsemiddel ved en reaksjonstemperatur på fra 40°C og opp til refluks temperaturen til anvendt løsemiddel.



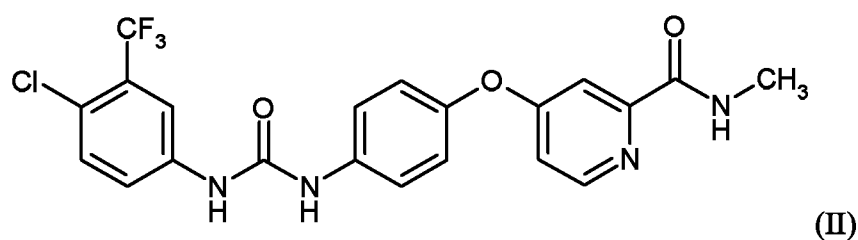
Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av 4-{4-[(4-kloro-3-(trifluorometyl)-fenyl]amino}karbonyl)amino]fenoksy}-*N*-metylpyridin-2-karboksamid og dets tosylatsalt.

Tosylatsaltet av 4-{4-[(4-kloro-3-(trifluorometyl)fenyl]amino}karbonyl)amino]-fenoksy}-*N*-metylpyridin-2-karboksamid er nevnt i WO 03/068228 og WO 03/047579 og korresponderer til forbindelsen med formel (I):



WO 03/068228 angår blant annet anvendelse av forbindelsen med formel (I) for behandling av forstyrrelser hvori angiogenese spiller en viktig rolle, for eksempel ved tumorvekst. WO 03/047579 angår arylureaforbindelser i kombinasjon med cytotoxiske eller cytostatiske forbindelser for behandling av kreft.

Forbindelsen 4-{4-[(4-kloro-3-(trifluorometyl)fenyl]amino}karbonyl)amino]-fenoksy}-*N*-metylpyridin-2-karboksamid er beskrevet i WO 00/42012 og korresponderer til forbindelsen med formel (II):

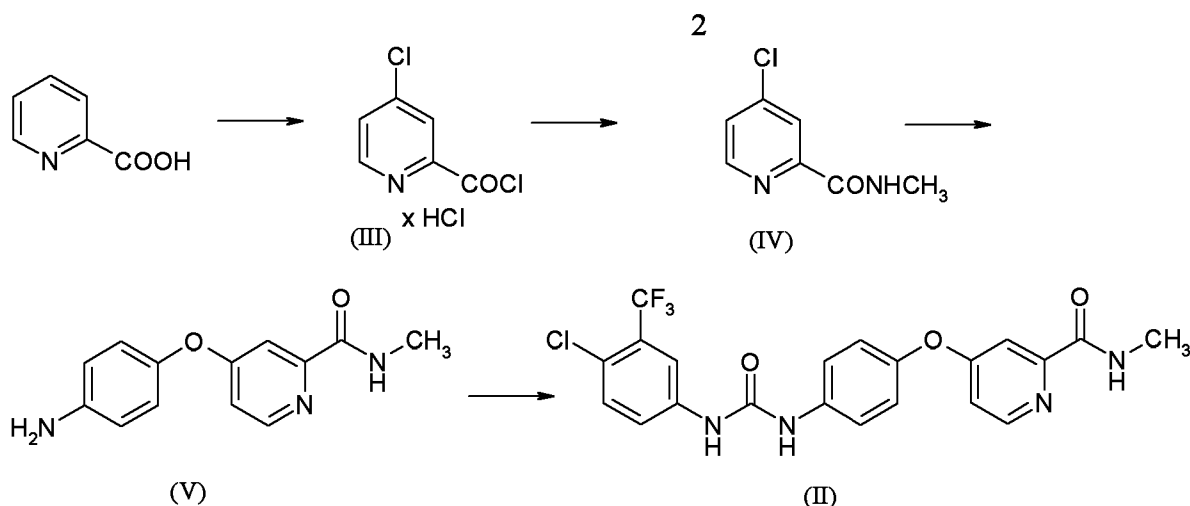


Forbindelsene beskrevet i WO 00/42012 og salter derav, for eksempel tosylater, er beskrevet der som inhibitorer av enzymet Raf kinase og kan anvendes for å behandle forstyrrelser, for eksempel kreft.

US 2003/207872 A vedrører anvendelse av en gruppe av arylureaforbindelser ved behandling av raf-medierte sykdommer, og farmasøytiske preparater for anvendelse i slik terapi. Det er beskrevet en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (II).

25

Både WO 00/42012 og Bankston et al. (Organic Process Research & Development, 2002, 6, 777-781) beskriver en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse (II), som er illustrert ved følgende skjema:



I det første trinnet blir pikolinsyre anvendt, ved omsetting i tionylklorid med tilsetning av dimetylformamid, for å fremstille syrekloridsaltet av forbindelse (III). I et andre trinn blir denne omsatt med metylamin for å gi metylamidet med formel (IV), hvor metylaminet anvendes løst i tetrahydrofuran. Den etterfølgende reaksjonen i dimetylformamid med 4-aminofenol med tilsetning av kalium tert-butoksid og kaliumkarbonat gir eteren med formel (V) som isoleres ved ekstraksjon og omdannes ved ytterligere reaksjon med 4-kloro-3-trifluoro-metylfenylisocyanat i metylenklorid til forbindelsen med formel (II).

Mens fremgangsmåten beskrevet i litteraturen er effektiv for fremstilling av forbindelsen med formel (II), ved fremstilling av denne forbindelsen på industriell skala, fulgt av fremstilling av forbindelsen med formel (I), er faktorer slike som produktutbytte og fremgangsmåteeffektivitet, sikkerhet og økonomi svært signifikant, som de er i en hvilken som helst kommersiell prosess.

Det er et formål med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (II) og dens tosylatsalt på industriell skala (kilogram til et antall tonn område) som tilfredsstiller kriteriet som gjelder ved produksjon og særlig fremstilling av farmasøytiske midler, og tilveiebringer forbedringer når det gjelder renhet, miljøkompatibilitet, industriell anvendbarhet, sikkerhetsaspekter og volumutbytte. Dette formål oppnås ved foreliggende oppfinnelse.

I fremstillingen av forbindelsen med formel (I) ifølge oppfinnelsen blir en høy løselighet av forbindelsen med formel (II) og derfor høyt volumutbytte oppnådd ved tilsetning av vann og/eller ved forhåndstilsetning av reaksjonskolben med en bestemt mengde p-toluensulfonsyre. Således muliggjøres i henhold til GMP-produksjon en klargjørende filtrering.

I fremstillingen ifølge oppfinnelsen av forbindelsen med formel (II) ved omsetting av forbindelsen med formel (V) med 4-kloro-3-trifluorometylfenylisocyanat er det for eksempel mulig å utelate metylenkloridløsemidlet og korte ned reaksjonstiden.

I fremstillingen ifølge oppfinnelsen av forbindelsen med formel (V) ved omsetting av forbindelsen med formel (IV) med 4-aminofenol er det mulig, sammenlignet med litteraturfremgangsmåten, å unngå teknisk

kostnadskrevende og uhensiktsmessig ekstraksjonstrinn, for klart å øke volumutbyttet, for å oppnå et produkt med høyere renhet ved isolering og rensing via dihydrokloridsaltet og, hvis hensiktsmessig, å utelate anvendelse av dimetylformamid. Overraskende er det mulig, sammenlignet med litteraturen, også å utelate anvendelsen av kaliumkarbonat.

5

I fremstillingsfremgangsmåten av forbindelsen med formel (IV) ifølge oppfinnelsen ved omsetting av forbindelsen med formel (III) med metylamin, er det overraskende mulig å anvende en vandig løsning på tross av tilstedeværelsen av et syreklorid med formel (III). I tillegg, sammenlignet med fremgangsmåten ifølge litteraturen, blir for eksempel opparbeidingen forenklet.

10

I fremstillingsfremgangsmåten ifølge oppfinnelsen av forbindelsen med formel (III) fra 2-pikolinsyre er det også mulig, sammenlignet med fremgangsmåten i litteraturen, bedre å kontrollere reaksjonsforløpet og således øke reaksjonssikkerheten, særlig på industriell skala. På grunn av tilsetning av bromidforbindelser er det mulig å utelate anvendelse av dimetylformamid i tonylklorid som kan danne dimetylkarbamoylklorid.

15

Det er på samme måte mulig å utelate en isolering av det korrosive produktet. Det totale utbyttet til reaksjonen ifølge oppfinnelsen over tre trinn med utgangspunkt i 2-pikolinsyre opp til forbindelsen med formel (V) blir økt sammenlignet med fremgangsmåten ifølge litteraturen.

20

Det beskrives en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (I) som innbefatter, i et første trinn, omsetting av forbindelsen med formel (V) med 4-kloro-3-trifluoro-metylfenylisocyanat i et ikke-klorert organisk løsemiddel, inert overfor isocyanater, ved en temperatur på over 15°C for å gi forbindelsen med formel (II) og, i et andre trinn, blande forbindelsen med formel (II) med *p*-toluensulfonsyre.

25

I et første aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (I) som innbefatter, i et første trinn, omsetting av forbindelsen med formel (V) med 4-kloro-3-trifluoro-metylfenylisocyanat i et ikke-klorert organisk løsemiddel, inert overfor isocyanater, ved initielt å tilsette forbindelsen med formel (V) ved en temperatur på fra 20°C til 60°C og blande denne sammen med 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat på en slik måte at reaksjonstemperaturen ikke overskrider 70°C for å gi forbindelsen med formel (II) og, i et andre trinn, blande forbindelsen med formel (II) sammen med *p*-toluensulfonsyre i et polart løsemiddel ved en reaksjonstemperatur på fra 40°C og opp til 30
reflukstemperaturen til anvendt løsemiddel.

35

I et andre aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (II) som innbefatter omsetting av forbindelsen med formel (V) med 4-kloro-3-trifluorometylfenyl i et ikke-klorert organisk løsemiddel, inert overfor isocyanater, ved initielt å tilsette forbindelsen med formel (V) ved en temperatur på fra 20°C til 60°C og å blande den sammen med 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat på en slik måte at reaksjonstemperaturen ikke overskrider 70°C for å gi forbindelsen med formel (II).

Fremstilling av forbindelsen med formel (I):

Foreliggende oppfinnelse innbefatter en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (I) ved omsetting av forbindelsen med formel (II) med *p*-toluensulfonsyre, hvori reaksjonen utføres i et polart
5 løsemiddel ved en reaksjonstemperatur på fra 40°C og opp til refluks temperaturen til anvendt løsemiddel.

Fremstillingen av forbindelsen med formel (I) ifølge oppfinnelsen utføres ved omsetting av forbindelsen med formel (II) med *p*-toluensulfonsyre i et polart løsemiddel ved en reaksjonstemperatur på for eksempel fra 40°C og opp til refluks temperaturen av løsemidlet som anvendes, foretrukket ved fra 50°C og opp til
10 refluks temperaturen til anvendt løsemiddel, mer foretrukket ved 50°C til 90°C. For å forbedrer løseligheten til forbindelsen med formel (II), hvis hensiktsmessig, for å muliggjøre klareringsfiltrering og for å redusere mengden løsemiddel, slik at forbindelsen med formel (II) holdes i løsning, blir forbindelsen med formel (II) først omsatt med mindre enn 1 mol, foretrukket med fra 0,10 til 0,7 mol, mer foretrukket fra 0,13 til 0,4 mol, *p*-toluensulfonsyre, basert i hvert tilfelle på 1 mol av forbindelsen med formel (II). Det foretrukne
15 område for mengde av den først sammenblandede *p*-toluensulfonsyren kan variere marginalt avhengig av løsemidlet som anvendes. Hvis hensiktsmessig, kan vann, foretrukket 12 til 14% vann basert på mengden av organisk løsemiddel, blandes inn. Etterfølgende blir reaksjonsblandingen brakt til reaksjonstemperaturen og blir, hvis hensiktsmessig, filtrert. Deretter blir den resterende mengden av den påkrevde mengden av *p*-toluensulfonsyre tilsatt. Eventuelt blir reaksjonsblandingen blandet med såkrystaller av forbindelsen med
20 formel (I) og avkjølt. Forbindelser med formel (I) blir til slutt isolert ved krystallisasjon og filtrering. Hvis vann tilsettes til reaksjonsblandingen, kan utbyttet av forbindelsen med formel (I) økes ved å fjerne vann, for eksempel ved destillasjon og/eller ved tilsetning av et polart løsemiddel. Deretter er vanninnholdet i reaksjonsblandingen lik eller mindre enn 5%. Forbindelsen med formel (II) kan, hvis hensiktsmessig, anvendes i form av det urene produktet fra det foregående trinnet eller i form av en løsning eller suspensjon,
25 for eksempel løst i etylacetat eller tetrahydrofuran.

I fremstillingen av forbindelsen med formel (I) ifølge oppfinnelsen ved å blande forbindelsen med formel (II) med *p*-toluensulfonsyre, blir vann tilsatt til reaksjonsblandingen og, hvis hensiktsmessig, blir
klargjørende filtrering utført.

30

Særlig preferanse er gitt til initiell tilsetning av forbindelsen med formel (II) i et polart løsemiddel og tilsette *p*-toluensulfonsyren, hvis hensiktsmessig løst eller suspendert i et polart løsemiddel.

35

p-toluensulfonsyre kan anvendes enten i vannfri form eller i form av hydrater. Foretrukket er anvendelse av *p*-toluensulfonsyre monohydrat.

Mengden *p*-toluensulfonsyre som kreves for fremstillingen av forbindelsen med formel (I) ifølge oppfinnelsen er mer enn eller lik med 1 mol, foretrukket fra 1 til 3 mol, mer foretrukket fra 1 til 1,5 mol, basert i hvert tilfelle på 1 mol av forbindelsen med formel (II). Konsentrasjonen av forbindelsen med formel

(II) i reaksjonsblandingen er for eksempel fra 5 til 30, foretrukket fra 5 til 15, vekt-%. Konsentrasjonen av *p*-toluensulfonsyre i reaksjonsblandingen er for eksempel fra 1 til 15, foretrukket fra 2 til 10, vekt-%.

Egnede polare løsemidler i fremstillingen ifølge oppfinnelsen av forbindelsen med formel (I) er for eksempel organiske løsemidler som inneholder minst en hydroksylgruppe, tetrahydrofuran, etylacetat eller blandinger av nevnte løsemidler. Foretrukne løsemidler er metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, sek-butanol, isobutanol, *n*-pentanol, glycerol, etylenglykol, dioksan, dimetoksyetan, tetrahydrofuran, etylacetat eller blandinger av de nevnte løsemidlene. Særlig preferanse er gitt til etanol, tetrahydrofuran, isopropanol, etylacetat eller blandinger av de nevnte løsemidlene.

For å øke løseligheten i reaksjonsblandingen og redusere mengden av løsemiddel og således øke volumutbyttet, har det overraskende vært mulig å tilsette en bestemt mengde vann til anvendt løsemiddel. Dette er mer overraskende på grunn av at forbindelsen med formel (I) og forbindelsen med formel (II) begge er dårlig vannløselige alene (hver <0,01 mg/100 ml ved 25°C). Når vann tilsettes til løsemidlet, blir det foretrukket oppnådd et løsemiddel/vannforhold på for eksempel fra 4:1 til 60:1, foretrukket fra 6:1 til 55:1. Imidlertid bør mengden vann ikke være så stor at krystallisering av forbindelsen med formel (I) hindres. Ellers kan vann fjernes for eksempel ved destillasjon. Foretrukket er vanninnholdet ved krystallasjon lik med eller mindre enn 5%.

Fremstilling av forbindelsen med formel (II):

Foreliggende oppfinnelse innbefatter i tillegg en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (II) ved omsetting av forbindelsen med formel (V) med 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat, hvori reaksjonen utføres i et ikke-klorert organiske løsemiddel, inert overfor isocyanater.

Reaksjonen ifølge oppfinnelsen mellom forbindelsen med formel (V) og kommersielt tilgjengelig 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat for å gi forbindelsen med formel (II) utføres ved en temperatur over 15°C og under 70°C, for eksempel ved en temperatur på fra 20°C til 60°C, foretrukket ved fra 25°C til 60°C, mer foretrukket ved fra 30°C til 60°C. Foretrukket er først å tilsette forbindelsen med formel (V) ved en temperatur på fra 20°C til 60°C, mer foretrukket ved fra 30°C til 50°C, i et passende organisk løsemiddel, og å blande dette med 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat, hvis hensiktsmessig løst eller suspendert i et passende løsemiddel, på en slik måte at reaksjonstemperaturen ikke overskrider 70°C, foretrukket 65°C, mer foretrukket 60°C. Hvis hensiktsmessig, blir det urene produktet av forbindelsen med formel (II) anvendt i følgende trinn løst eller suspendert i et passende løsemiddel, foretrukket i tetrahydrofuran eller etylacetat. Forbindelsen med formel (II) isoleres foretrukket ved krystallisering fra reaksjonsblandingen, ved avkjøling av reaksjonsblandingen for eksempel til en temperatur på fra -10°C til 40°C, foretrukket fra 0 til 30°C, mer foretrukket fra 10 til 25°C.

Egnede organiske løsemidler i reaksjonen mellom forbindelsen med formel (V) og 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat for å gi forbindelsen med formel (II) er ikke-klorerte organiske løsemidler som er inerte overfor isocyanater, foretrukket tetrahydrofuran, etylacetat, dioksan, metyl tert-butyleter, dimetoksyetan eller blandinger av de nevnte løsemidlene. Særlig preferanse er gitt til etylacetat eller tetrahydrofuran.

4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat anvendes i en mengde på fra 0,9 til 5 mol, foretrukket fra 1 til 3 mol, mer foretrukket fra 1 til 2 mol, basert i hvert tilfelle på 1 mol av forbindelsen med formel (V). Konsentrasjonen av 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat i reaksjonsblandingen er fra 5 til 30 vekt-%, foretrukket fra 10 til 20 vekt-%, og konsentrasjonen av forbindelsen med formel (V) i reaksjonsblandingen er fra 5 til 30 vekt-%, foretrukket fra 10 til 20 vekt-%.

Det er mulig å anvende forbindelsen med formel (II) i løsning i følgende trinn uten ytterligere opparbeiding eller rensing.

Fremstilling av forbindelsen med formel (V):

Variant A:

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer på samme måte en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (V) ved omsetting av forbindelsen med formel (IV) med 4-aminofenol uten tilsetning av et karbonatsalt.

Forbindelsen med formel (IV) blir foretrukket omsatt med 4-aminofenol for å gi forbindelsen med formel (V) under nærvær av en base i et passende løsemiddel ved en temperatur på fra 25°C opp til refluks temperaturen til løsemidlet, foretrukket fra 60 til 110°C, i løpet av 1 til 12 timer, foretrukket i løpet av fra 1 til 7 timer, mer foretrukket i løpet av fra 1 til 4 timer. For eksempel blir blandingen avkjølt til fra 0 til 30°C, foretrukket til fra 5 til 25°C. For å oppnå en høyere renhet, sammenlignet med litteraturen, av forbindelsen med formel (V), blir syresaltet av forbindelsen med formel (V) først presipitert, isolert, løst opp igjen, blandet med en base og deretter blir forbindelsen med formel (V) isolert ved krystallisasjon.

Særlig preferanse er gitt til presipitering av syresaltet av forbindelsen med formel (V) ved sammenblanding av reaksjonsblandingen som innbefatter forbindelsen med formel (V) med tetrahydrofuran, avkjøling til en temperatur på fra -10°C til 25°C og tilsette en syre, foretrukket saltsyre, mer foretrukket en vandig saltsyreløsning, til reaksjonsblandingen på en slik måte at, hvis hensiktsmessig, temperaturen på 50°C, foretrukket 40°C, mer foretrukket 30°C, ikke overskrides. Røring fortsetter i opp til 10 timer, foretrukket opp til 5 timer, og syresaltet av forbindelsen med formel (V), foretrukket dihydrokloridsaltet av forbindelsen med formel (V), blir presipitert og isolert. Etter oppløsning av syresaltet av forbindelsen med formel (V) i for eksempel vann, blir en pH på fra 2 til 5, foretrukket 2,8 til 4, oppnådd med en base, foretrukket en vandig alkalimetallhydroksidløsning, mer foretrukket med en vandig natriumhydroksidløsning, og, hvis

hensiktsmessig, blandet med såkrystaller av forbindelsen med formel (V). Deretter blir en passende nøytral pH, foretrukket en pH på fra 6 til 7, etablert ved tilsetning av en base, foretrukket ved tilsetning av en vandig alkalimetallhydroksidløsning, mer foretrukket ved tilsetning av en vandig natriumhydroksidløsning, og deretter følger isolering av forbindelsen med formel (V) ved krystallisering.

5

For å muliggjøre tilfredsstillende krystallisering av syresaltet av forbindelsen med formel (V), er vektforholdet, etter tilsetning av tetrahydrofuran, mellom løsemidlet som anvendes og tetrahydrofuran fra 5:1 til 1:2, foretrukket fra 3:1 til 1:2, mer foretrukket fra 2,5:1 til 1,5:1.

10 Et passende løsemiddel i reaksjonen ifølge oppfinnelsen for å gi forbindelsen med formel (V) i henhold til variant A er et dipolart aprotisk løsemiddel. Preferanse er gitt til dimetylformamid, dimetylsulfoksid, N-metylpyrrolidon, sulfolan eller blandinger av de nevnte løsemidlene. Særlig preferanse er gitt til dimetylformamid.

15 Egnede baser i reaksjonen ifølge oppfinnelsen for å gi forbindelser med formel (V) med 4-aminofenol i henhold til variant A er alkalimetallhydroksider og alkalimetallalkoksider. Preferanse er gitt til kalium tert-butoksid. Kalium tert-butoksid blir foretrukket anvendt i løsning, mer foretrukket i en tetrahydrofuranløsning.

20 I reaksjonen for å gi forbindelsen med formel (V) ifølge oppfinnelsen i henhold til variant A blir 4-aminofenol anvendt i en mengde på fra 0,9 til 5 mol, foretrukket fra 1 til 3 mol, mer foretrukket fra 1 til 2 mol, og basen i en mengde på fra 1 til 3 mol, foretrukket fra 1 til 2 mol, hver basert i hvert tilfelle på 1 mol av forbindelsen med formel (IV). Konsentrasjonen av 4-aminofenol i reaksjonsblandingen er fra 1 til 30 vekt-%, foretrukket fra 4 til 15 vekt-%.

25

Variant B:

Foreliggende oppfinnelse innbefatter på samme måte en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (V) ved omsetting av forbindelsen med formel (IV) med 4-aminofenol under nærvær av vann, hvis hensiktsmessig med tilsetning av en faseovergangskatalysator.

30

Reaksjonen mellom forbindelsen med formel (IV) og 4-aminofenol for å gi forbindelsen med formel (V) ifølge variant B utføres under nærvær av en base, under nærvær av vann og, hvis hensiktsmessig, med tilsetning av en faseovergangskatalysator, i et passende løsemiddel ved en temperatur på fra 25°C og opp til refluks temperaturen til løsemidlet, foretrukket ved fra 40 til 90°C, mer foretrukket fra 50 til 80°C, i løpet av

35 1 til 24 timer, foretrukket i løpet av 2 til 15 timer, mer foretrukket i løpet av 4 til 12 timer. For å oppnå en høyere renhet av forbindelsen med formel (V) sammenlignet med litteraturen, blir saltet av forbindelsen med formel (V) presipitert, isolert, løst opp igjen, blandet med en base, og forbindelsen med formel (V) isolert ved krystallisasjon.

- Særlig preferanse er gitt til å presipitere syresaltet av forbindelsen med formel (V) ved avkjøling av reaksjonsblandingen som innbefatter forbindelsen med formel (V) til en temperatur på fra -10°C til 25°C og tilsette en syre, foretrukket saltsyre, mer foretrukket en vandig saltsyreløsning, til reaksjonsblandingen, på en slik måte at, hvis hensiktsmessig, temperaturen på 50°C , foretrukket 40°C , mer foretrukket 30°C , ikke
- 5 overskrides. Røring fortsetter i opp til 10 timer, foretrukket opp til 5 timer, og syresaltet av forbindelsen med formel (V), foretrukket dihydrokloridsaltet av forbindelsen med formel (V), presipiteres og isoleres. Etter oppløsning av syresaltet av forbindelsen med formel (V) for eksempel i vann, blir en pH på fra 2 til 5, foretrukket fra 2,8 til 4, etablert med en base, foretrukket med en vandig alkalimetallhydroksidløsning, mer foretrukket med en vandig natriumhydroksidløsning, og blandingen blandes hvis hensiktsmessig med
- 10 såkrystaller av forbindelsen med formel (V). Etterfølgende blir en passende nøytral pH, foretrukket en pH på fra 6 til 7, etablert ved tilsetning av base, foretrukket ved tilsetning av en vandig alkalimetallhydroksidløsning, mer foretrukket ved tilsetning av en vandig natriumhydroksidløsning, og forbindelsen med formel (V) isoleres ved krystallisasjon.
- 15 Egnede faseoverføringskatalysatorer er tetraalkylammoniumsalter. Foretrukket er tetraalkylammoniumbromid, tetraalkylammoniumklorid, tetraalkylammoniumjodid, tetraalkylammoniumdihydrogenfosfat eller tetraalkylammoniumhydrogensulfat. Særlig foretrukket er tetrabutylammoniumhydrogensulfat.
- 20 Egnede løsemidler i reaksjonen ifølge oppfinnelsen for å gi forbindelsen med formel (V) i henhold til variant B er alkylaromatiske forbindelser, dimetylsulfoksid, dimetylformamid, sulfolan, N-metylpyrrolidon, tetrahydrofuran eller en blanding av de nevnte løsemidlene. Foretrukket er toluen, dimetylsulfoksid, dimetylformamid, sulfolan, N-metylpyrrolidon, tetrahydrofuran eller en blanding av de nevnte løsemidlene. Særlig foretrukket er tetrahydrofuran.
- 25 Egnede baser i reaksjonen ifølge oppfinnelsen for å gi forbindelsen med formel (V) ifølge variant B er alkalimetall eller jordalkalimetallhydroksider eller alkalimetallalkoksider. Foretrukket er alkalimetall eller jordalkalimetallhydroksider. Særlig foretrukket er natriumhydroksid eller kaliumhydroksid. Basen kan tilsettes uten løsemiddel og/eller som en vandig løsning.
- 30 I reaksjonen ifølge oppfinnelsen for å gi forbindelsen med formel (V) ifølge variant B blir 4-aminofenol anvendt i en mengde på fra 0,9 til 5 mol, foretrukket i en mengde på fra 1 til 5 mol, mer foretrukket fra 1 til 3 mol, og basen i en mengde på fra 1 til 10 mol, foretrukket fra 1 til 7 mol, mer foretrukket fra 2 til 5 mol, basert i hvert tilfelle på 1 mol av forbindelsen med formel (IV). Konsentrasjonen av 4-aminofenol i
- 35 reaksjonsblandingen er fra 5 til 30 vekt-%, foretrukket fra 5 til 15 vekt-%, og konsentrasjonen av base i reaksjonsblandingen er fra 5 til 30 vekt-%, foretrukket fra 5 til 15 vekt-%. Mengden av vann i reaksjonsblandingen er fra 1 til 30 vekt-%, foretrukket fra 2 til 20 vekt-%, mer foretrukket fra 4 til 15 vekt-%, basert på mengden v løsemiddel som anvendes. Under nærvær av en faseoverføringskatalysator blir faseoverføringskatalysatoren anvendt i en mengde på fra 0,1 til 1 mol, foretrukket fra 0,1 til 0,5 mol, mer

foretrukket fra 0,1 til 0,3 mol, basert på 1 mol av forbindelsen med formel (IV). Konsentrasjonen av faseoverføringskatalysatoren i reaksjonsblandingen er fra 1 til 15 vekt-%, foretrukket fra 2 til 10 vekt-%.

5 Når tetrahydrofuran anvendes som et løsemiddel i reaksjonen ifølge oppfinnelsen for å gi forbindelsen med formel (V) i henhold til variant B, er vektforholdet mellom tetrahydrofuran og vann foretrukket fra 99:1 til 80:20, foretrukket fra 98:2 til 90:10. Vannet til stede i reaksjonsløsningen kan for eksempel tilsettes i form av en vandig løsning av en base.

Fremstilling av forbindelsen med formel (IV):

10

Foreliggende oppfinnelse innbefatter på samme måte en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (IV) ved omsetting av forbindelsen med formel (III) med en vandig metylaminløsning.

Istedenfor den vandige metylaminløsningen er det også mulig å anvende gassformig metylamin.

15

For å forenkle opparbeidningen og den videre reaksjonen for å gi forbindelsen med formel (V) sammenlignet med litteraturen, blir en vandig metylaminløsning initielt tilsatt eller gassformig metylamin anvendt og det dannede urene produktet av forbindelsen med formel (IV) anvendes uten isolering i den etterfølgende reaksjonen for å gi forbindelsen med formel (V).

20

Preferanse er gitt til omsetting initielt av tilsatt metylamin i en vandig løsning ved en temperatur på fra -20°C til 30°C, foretrukket fra -15°C til 20°C, mer foretrukket fra -10°C til 10°C, med forbindelsen med formel (III), løst eller suspendert i et vannblandbart organisk løsemiddel, på en slik måte at reaksjonsblandingen ikke overskrider en temperatur på 60°C, foretrukket 25 50°C, mer foretrukket 40°C. Hvis hensiktsmessig blir røring fortsatt ved en temperatur på fra 10°C til 30°C, foretrukket fra 15 til 25°C, i opp til 4 timer. Etter faseparasjon, som ofte blir enklere ved tilsetning av natriumklorid, blir forbindelsen med formel (IV) isolert.

I reaksjonen mellom forbindelsen med formel (III) og metylamin blir forbindelsen med formel (III)

30

foretrukket anvendt løst eller suspendert i et vannblandbart organiske løsemiddel, for eksempel alkylaromatiske forbindelser eller kloroaromatiske forbindelser, foretrukket xylen, toluen, trifluorometylbenzen, metyltetrahydrofuran, metyl tert-butyleter eller klorobenzon, diklorobenzon, mer foretrukket toluen. Særlig preferanse er gitt til oppløsning av forbindelsen med formel (III) i toluen og tilsetning av blandingen til en vandig metylaminløsning.

35

Vektforholdet mellom toluen og vann i reaksjonsblandingen er fra 2:1 til 1:2.

Metylamin anvendes i overskudd, foretrukket i en mengde på fra 2 til 5 mol, basert i hvert tilfelle på 1 mol av forbindelsen med formel (III). Konsentrasjonen av metylamin i reaksjonsblandingen er fra 5 til 30 vekt-%, foretrukket fra 5 til 15 vekt-%.

Preferanse er gitt til anvendelse av forbindelsen med formel (IV) uten isolering i den etterfølgende reaksjonen for å gi forbindelsen med formel (V). Etter fase-separasjon, er særlig preferanse gitt til ikke å isolere det urene produktet av forbindelsen med formel (IV) ved fjerning av løsemidlet, men snarere anvende det i løsning i etterfølgende reaksjon for å gi forbindelsen med formel (V).

En rensing av forbindelsen med formel (IV) og omdanning til en lagringsstabil form kan utføres for eksempel, hvis hensiktsmessig, ved å isolere syresaltet, foretrukket saltsyresaltet av forbindelsen med formel (IV). Deretter blir en løsning som innbefatter den urene forbindelsen med formel (IV) blandet med en syre, foretrukket med saltsyre, mer foretrukket med en vandig saltsyreløsning, på en slik måte at reaksjonstemperaturen ikke overskrider 60°C, foretrukket 50°C, mer foretrukket 40°C. Etter avkjøling blir syresaltet, foretrukket saltsyresaltet, av forbindelsen med formel (IV) isolert ved krystallisasjon.

Fremstilling av forbindelsen med formel (III):

Foreliggende oppfinnelse innbefatter på samme måte en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (III) ved omsetting av 2-pikolinsyre med tionylklorid, hvori et løsemiddel inert overfor tionylklorid anvendes, tionylkloridet tilsettes 2-pikolinsyren og anvendelse av dimetylformamid unngås.

Ved fremstilling av forbindelsen med formel (III) blir 2-pikolinsyre initielt tilsatt i et løsemiddel inert overfor tionylklorid ved fra 30°C til 90°C, foretrukket ved fra 40°C til 80°C, og omsettes med tionylklorid på en slik måte at gassutvikling kan kontrolleres effektivt. For eksempel fortsetter røringen ved en temperatur på fra 40 til 110°C, foretrukket fra 50 til 100°C, i opp til 24 timer. Reaksjonen finner sted, hvis hensiktsmessig, under nærvær av en bromidforbindelse, foretrukket hydrogenbromid, litiumbromid, natriumbromid, kaliumbromid, 2-pikolinsyrehydrobromid eller tionylbromid, mer foretrukket hydrogenbromid. Anvendelse av dimetylformamid unngås. Etter avkjøling til en temperatur på for eksempel fra 10°C til 40°C, blir de flyktige bestanddelene, for eksempel løsemidlet eller residuer av tionylklorid, fjernet foretrukket ved pålegging av vakuüm, og forbindelsen med formel (III) isoleres.

Bromidforbindelsen tilsettes til reaksjonsløsningen ved starten av reaksjonen eller etter tionylkloridtilsetning. Preferanse er gitt til tilsetning av natriumbromid, kaliumbromid eller tionylbromid ved starten av reaksjonen. Hydrogenbromid, for eksempel som en gass eller som en eddiksyreløsning, blir foretrukket tilsatt til reaksjonsløsningen fra 1 til 5 timer, foretrukket fra 1 til 2 timer, etter tilsetning av tionylklorid.

Ved fremstilling av forbindelsen med formel (III) er det særlig foretrukket å tilsette hydrogenbromid i gassform eller som en løsning. En passende hydrogenbromidløsning er en løsning av hydrogenbromid i eddiksyre.

Et anvendelig løsemiddel ved fremstilling av forbindelsen med formel (III) er et løsemiddel inert overfor tionylklorid, foretrukket et klorert aromatisk hydrokarbon, eller et høyerekokende, klorert alifatisk hydrokarbon, mer foretrukket klorobenzen.

- 5 Preferanse er gitt til å løse opp eller suspendere forbindelsen med formel (III) uten isolering i et inert løsemiddel, foretrukket i et vannblandbart, organisk løsemiddel, for eksempel xylen, toluen, trifluorometylbenzen, metyltetrahydrofuran, metyl tert-butyleter eller klorobenzen, foretrukket toluen, og ved anvendelse av det i en etterfølgende reaksjon for å gi forbindelsen med formel (IV).
- 10 Tionylklorid anvendes i overskudd, foretrukket i en mengde på fra 2 til 15 mol, foretrukket fra 2 til 8 mol, mer foretrukket fra 2 til 6 mol, basert i hvert tilfelle på 1 mol av 2-pikolinsyre. Hydrogenbromid anvendes i en mengde på fra 0,1 til 0,5 mol, foretrukket fra 0,1 til 0,3 mol, basert i hvert tilfelle på 1 mol 2-pikolinsyre. Natriumbromid anvendes i en mengde på fra 0,1 til 0,5 mol, foretrukket fra 0,1 til 0,3 mol, basert i hvert tilfelle på 1 mol 2-pikolinsyre. Tionylbromid anvendes i en mengde på fra 0,01 til 0,2 mol, foretrukket fra
- 15 0,02 til 0,15 mol, basert i hvert tilfelle på 1 mol av 2-pikolinsyre. Konsentrasjonen av tionylklorid i reaksjonsblandingen er fra 30 til 80 vekt-%, foretrukket fra 40 til 70 vekt-%, og konsentrasjonen av 2-pikolinsyre i reaksjonsblandingen er fra 5 til 40 vekt-%, foretrukket fra 10 til 25 vekt-%. Konsentrasjonen av hydrogenbromid i reaksjonsløsningen er fra 0,5 til 10, foretrukket fra 0,75 til 5, vekt-%, konsentrasjonen av natriumbromid i reaksjonsløsningen er fra 1 til 10, foretrukket fra 1 til 5, vekt-%, konsentrasjonen av
- 20 tionylbromid i reaksjonsblandingen er fra 0,5 til 10, foretrukket fra 0,75 til 5, vekt-%.

Foreliggende oppfinnelse innbefatter en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (I), hvis hensiktsmessig med utgangspunkt i 2-pikolinsyre ved reaksjon med tionylklorid for å gi forbindelsen med formel (III) som beskrevet under "Fremstilling av forbindelsen med formel (III)", hvis hensiktsmessig

25 etterfølgende omsetting av forbindelsen med formel (III) med en vandig metylaminløsning for å gi forbindelsen med formel (IV) som beskrevet under "Fremstilling av forbindelsen med formel (IV)", hvis hensiktsmessig etterfølgende å omsette forbindelsen med formel (IV) med 4-aminofenol for å gi forbindelsen med formel (V) som beskrevet "Fremstilling av forbindelsen med formel (V)", etterfølgende omsette forbindelsen med formel (V) med 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat som beskrevet under

30 "Fremstilling av forbindelsen med formel (II)" og til slutt omsette forbindelsen med formel (II) med *p*-toluensulfonsyre som beskrevet under "Fremstilling av forbindelsen med formel (I)".

Foretrukket er en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (I), hvori, i et første trinn, forbindelsen med formel (V) omsettes med 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat i et ikke-klorert organisk

35 løsemiddel, inert overfor isocyanater, ved en temperatur over 15°C for å gi forbindelsen med formel (II) og, og i et andre trinn, blir forbindelsen med formel (II) blandet med *p*-toluensulfonsyre.

Foretrukket er på samme måte å oppnå forbindelsen med formel (I) ved først å omsette forbindelsen med formel (IV) med 4-aminofenol uten tilsetning av et karbonatsalt for å gi forbindelsen med formel (V) og, hvis

hensiktsmessig, presipitere hydrokloridsaltet av forbindelsen med formel (V) under nærvær av tetrahydrofuran og/eller vann, løse det opp i vann og, ved å etablere en pH på 6 til 7, isolere forbindelsen med formel (V) ved krystallisasjon, deretter omsette forbindelsen med formel (V) med 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat i etylacetat for å gi forbindelsen med formel (II) og til slutt omsette
5 forbindelsen med formel (II) med *p*-toluensulfonsyre.

Særlig foretrukket er en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (I), hvori, i et første trinn, forbindelsen med formel (V) omsettes med 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat i et ikke-klorert organisk løsemiddel, inert overfor isocyanater, ved en temperatur over 15°C for å gi forbindelsen med
10 formel (II) og, i et andre trinn, blir forbindelsen med formel (II) omsatt med *p*-toluensulfonsyre i et polart løsemiddel ved en reaksjonstemperatur på fra 40°C og opp til reflukstemperaturen til anvendt løsemiddel.

Særlig foretrukket er på samme måte å oppnå forbindelsen med formel (I) ved først å omsette 2-pikolinsyre i et løsemiddel inert overfor tionylklorid ved tilsetning av tionylklorid og, hvis hensiktsmessig, en
15 bromidforbindelse for å gi forbindelsen med formel (III), deretter tilsette forbindelsen med formel (III) uten isolering, løst i toluen, til en vandig metylaminløsning for å gi forbindelsen med formel (IV), og deretter omsette forbindelsen med formel (IV) med 4-aminofenol under nærvær av en base for å gi forbindelsen med formel (V), som danner hydrokloridsaltet av forbindelsen med formel (V) under nærvær av tetrahydrofuran og/eller vann, løse den opp i vann og, ved å etablere en pH på fra 6 til 7, isolere forbindelsen med formel (V)
20 ved krystallisasjon, og deretter omsette forbindelsen med formel (V) med 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat i, hvis hensiktsmessig, etylacetat for å gi forbindelsen med formel (II) og til slutt å omsette forbindelsen med formel (II) med *p*-toluensulfonsyre.

Foreliggende oppfinnelse angår på samme måte en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med
25 formel (II), hvis hensiktsmessig med utgangspunkt i 2-pikolinsyre ved omsetting av tionylklorid for å gi forbindelsen med formel (III) som beskrevet under "Fremstilling av forbindelsen med formel (III)", hvis hensiktsmessig etterfølgende å omsette forbindelsen med formel (III) med en vandig metylaminløsning for å gi forbindelsen med formel (IV) som beskrevet under "Fremstilling av forbindelsen med formel (IV)", hvis hensiktsmessig etterfølgende å omsette forbindelsen med formel (IV) med 4-aminofenol for å gi
30 forbindelsen med formel (V) som beskrevet under "Fremstilling av forbindelsen med formel (V)", og deretter omsette forbindelsen med formel (V) med 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat som beskrevet under "Fremstilling av forbindelsen med formel (II)".

Preferanse er gitt til å oppnå forbindelsen med formel (II) ved først å omsette forbindelsen med formel (IV)
35 med 4-aminofenol uten tilsetning av et karbonatsalt for å gi forbindelsen med formel (V) og, hvis hensiktsmessig, presipitere saltsyresaltet av forbindelsen med formel (V) under nærvær av tetrahydrofuran og/eller vann, løse blandingen opp i vann og, ved å etablere en pH på fra 6 til 7, isolere forbindelsen med formel (V) ved krystallisasjon, og deretter omsette forbindelsen med formel (V) med 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat i, hvis hensiktsmessig, etylacetat.

Særlig foretrukket er å oppnå forbindelsen med formel (II) ved først å omsette 2-pikolinsyre i et løsemiddel inert overfor tionylklorid ved tilsetning av tionylklorid og, hvis hensiktsmessig, en bromidforbindelse for å gi forbindelsen med formel (III), deretter tilsette forbindelsen med formel (III) uten isolering, løst i toluen, til en vandig metylaminløsning og omsette den for å gi forbindelsen med formel (IV), deretter omsette forbindelsen med formel (IV) med 4-aminofenol under nærvær av en base for å gi forbindelsen med formel (V), som danner saltsyresaltet av forbindelsen med formel (V) under nærvær av tetrahydrofuran og/eller vann, løse den opp i vann og, ved å etablere en pH på fra 6 til 7, isolere forbindelsen med formel (V) ved krystallisasjon, og til slutt omsette forbindelsen med formel (V) med 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat i, hvis hensiktsmessig, etylacetat.

Reaksjonene blir generelt utført ved atmosfæretrykk. Imidlertid er det også mulig å arbeide ved hevet trykk eller ved redusert trykk (for eksempel i et område fra 0,5 til 5 bar).

Foreliggende oppfinnelse inkluderer på samme måte alle kombinasjoner av preferanseområder.

Foreliggende oppfinnelse vil nå bli illustrert i detalj med referanse til ikke-begrensede foretrukne eksempler. Med mindre annet er angitt, relateres alle mengder til vektprosentandeler.

20 Forkortelser:

DCI	direkte kjemisk ionisasjon (i MS)
DMF	dimetylformamid
DMSO	dimetylsulfoksid
EI	elektronstøt ionisasjon (i MS)
ESI	elektrospray ionisasjon (i MS)
h	time(r)
min	minutt(er)
m.p.	smeltepunkt
MS	massespektrometri
NMR	kjerneresonansspektroskopi
THF	tetrahydrofuran

25

Arbeidseksempler:

¹H-NMR spektra ble avlest ved romtemperatur ved anvendelse av spektrometere fra Bruker. Deuterium dimetylsulfoksid ble anvendt som løsemiddel som inkluderer tetrametylsilan som indre standard (hvis ikke annet er angitt).

- 5 MS spektra ble avlest ved anvendelse av spektrometere fra Waters and Applied Biosystems. Den relative signalintensiteten er angitt (i prosent basert på basistoppen).

HPLC ble utført ved anvendelse av HP 1100 fra Hewlett Packard. De bestemte betingelsene er angitt med de respektive arbeidseksemplene.

10

Fremstilling av 4-{4-[(4-kloro-3-(trifluorometyl)fenyl)-amino]karbonyl}amino}fenoksy}-N-metylpyridin-2-karboksamid og dens tosylatsalt

- 15 **Trinn 1:**

4-kloropyridin-2-karbonylchloridhydroklorid

Fremgangsmåte 1a:

- 20 2-pikolinsyre (60 kg, 487 mol) suspenderes i klorobenzen (85 kg) og blandingen varmes opp til 70°C. Tionylklorid (262,5 kg, 2206 mol) tilsettes i en slik grad at gassutvikling (først og fremst SO₂ og HCl) kan kontrolleres effektivt. Etter røring ved 70°C i 1 time, blir gassformig hydrogenbromid (6 kg, 74 mol) passert inn i reaksjonskaret i løpet av 1 time. Reaksjonsblandingen blir deretter varmet opp til 90°C og rørt i 13 timer. Etter avkjøling til 30°C, blir overskudd tionylklorid og hoveddelen klorobenzen destillert fra under
- 25 redusert trykk (endelig vakuum 50 mbar ved manteltemperatur 75°C). Toluene (120 kg) tilsettes og vakuumdestillasjon gjentas (sluttvolum 50 mbar ved manteltemperatur 75°C) for å fjerne tionylklorid igjen til stede og hoveddelen av toluenet. Etter at toluene igjen tilsettes (225 kg), blir det urene 4-kloropyridin-2-karbonylchloridhydroklorid anvendt i neste trinn som toluenløsningen.

- 30 **Fremgangsmåte 1b:**

- 2-pikolinsyre (60 kg, 487 mol) ble suspendert i klorobenzen (85 kg) og tionylbromid (5,1 kg, 25 mol) ble tilsatt. Etter oppvarming til 72°C, ble tionylklorid (200 kg, 1681 mol) tilsatt slik at gassutvikling (først og fremst SO₂ og HCl) kan kontrolleres effektivt. Reaksjonsblandingen ble deretter varmet opp til 90°C og rørt i 13 timer. Etter avkjøling til 20°C, ble overskudd tionylklorid og hoveddelen klorobenzen destillert fra
- 35 under redusert trykk (sluttvakuum 50 mbar ved manteltemperatur 75°C). Toluene (120 kg) ble tilsatt og vakuumdestillasjonen gjentatt (endelig vakuum 50 mbar og manteltemperatur 75°C), for å fjerne tionylkloridet fremdeles tilbake og hoveddelen av toluenet. Etter at toluene har blitt tilsatt en gang til (225 kg), ble det urene 4-kloropyridin-2-karbonylchloridhydrokloridet anvendt i neste trinn som toluenløsningen.

Fremgangsmåte 1c:

2-pikolinsyre (28,3 kg, 230 mol) og natriumbromid (3,8 kg, 37 mol) ble suspendert i klorobenzen (40 kg). Etter oppvarming til 50°C, ble tionylklorid (94,5 kg, 794 mol) tilsatt i en slik grad at gassutvikling (først og fremst SO₂ og HCl) kan kontrolleres effektivt. Reaksjonsblandingen ble deretter varmet opp til 85°C og rørt i 19 timer. Etter avkjøling til 20°C, ble overskudd tionylklorid og hoveddelen klorobenzen destillert fra under redusert trykk (sluttvakuum 50 mbar ved manteltemperatur 75°C). Toluen (62 kg) ble tilsatt og vakuumdestillasjonen gjentatt (sluttvakuum 50 mbar ved manteltemperatur 75°C), for å fjerne tionylkloridet fremdeles igjen og hoveddelen av toluenet. Etter at toluen har blitt tilsatt en gang til (80 kg), ble det urene 4-kloropyridin-2-karbonylkloridhydrokloridet anvendt i neste trinn som toluenløsningen.

Trinn 2:4-kloro-N-metylpyridin-2-karboksamid

Et reaksjonskar ble tilsatt metylamin som en 40% vandig løsning (117 kg, 1507 mol av metylamin). Vann (97,5 kg) ble tilsatt og løsningen ble avkjølt til -5°C. En løsning av det urene 4-kloropyridin-2-karbonylkloridhydrokloridet (ca. 330 kg, som inkluderer toluen, oppnådd fra 60 kg 2-pikolinsyre ved fremgangsmåten detaljert i trinn 1/fremgangsmåte 1a) i toluen ble tilsatt i en slik grad at temperaturen til reaksjonsblandingen ikke overskred 30°C. Etter ytterligere røring ved 20°C i 1 time, ble de uløselige bestanddelene filtrert ut av reaksjonsblandingen. Etter separasjon av fasene, ble den organiske fasen vasket med vann (90 kg). For bedre faseseparasjon, ble 5 kg natriumklorid tilsatt. Hoveddelen av toluenet ble destillert ut av den organiske fasen under redusert trykk (sluttvakuum 40 mbar ved manteltemperatur 95°C). Det urene 4-kloro-N-metylpyridin-2-karboksamid ble således oppnådd som en oransje- til mørkebrunfarget olje og ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing.

Det urene produktet kan renses via hydrokloridsaltet og isoleres:

37% saltsyre (354 g, 3,59 mol) tilsettes med røring til en løsning av det urene 4-kloro-N-metylpyridin-2-karboksamid (500 g, 2,93 mol) i aceton (2 kg) i en slik grad at temperaturen til reaksjonsblandingen ikke overskred 40°C. Etter avkjøling til ca. 5°C, fortsatte røring i 1 time. Produktet filtreres fra, vaskes med aceton (580 g) og tørkes under redusert trykk (50°C, 80 mbar). På denne måten blir 521 g (86% av teoretisk) 4-kloro-N-metylpyridin-2-karboksamidhydroklorid oppnådd.

Smeltepunkt 166-168°C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 2,83 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H, NCH₃); 3,88 (br. s, 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 (br. s, 1H, NH)

MS [DCI, NH₃]: *m/e* = 188 [M+NH₄]⁺, 171 [M+H]⁺ (M = fri base).

Trinn 3:**4-(4-aminofenoksy)-N-metylpiperidin-2-karboksamid**5 **Fremgangsmåte 3a:**

I et reaksjonskar ble ca. 93 kg uren 4-kloro-N-metylpiperidin-2-karboksamid (oppnådd med utgangspunkt i 60 kg 2-pikolinsyre i de ovenfor nevnte reaksjonstrinnene) blandet med dimetylformamid (445 kg) og til løsningen ble det tilsatt suksessivt p-aminofenol (50,5 kg, 463 mol) og kalium tert-butoksid (273 kg, 487 mol av en 20% løsning i tetrahydrofuran). Innholdet i karet ble varmet opp til 90°C og rørt ved denne 10 temperaturen i 2 timer. Etter avkjøling til 15°C, ble tetrahydrofuran (212 kg) tilsatt og 37% saltsyre (116,5 kg, 1181 mol) ble tilsatt i en slik grad at temperaturen i reaksjonskaret ikke overskred 30°C. Etter etterfølgende forsiktig røring i 1 time, ble det presipiterte produktet filtrert fra og vasket to ganger med tetrahydrofuran (178 kg hver gang). Etter blåsetørking, ble produktet løst i destillert vann (570 kg) og en pH på fra 3,3 til 3,5 ble etablert initielt ved 20°C ved tilsetning av 10% natriumhydroksidløsning (193 kg, 483 15 mol). Ved denne pH-verdien ble løsningen sådd med tittelforbindelsen (0,5 kg) og etterfølgende forsiktig rørt i 30 minutter. Deretter ga tilsetning av ytterligere 10% natriumhydroksidløsning (118 kg, 296 mol) ved 20°C i løpet av 1 time en pH på fra 6 til 7 og blandingen ble rørt i ytterligere 30 minutter. Suspensjonen ble filtrert, de faste stoffene vasket med destillert vann (350 kg) og tørket ved ca. 60°C under redusert trykk. 92 kg (78% av teoretisk over tre trinn) av tittelforbindelsen ble oppnådd.

20

Fremgangsmåte 3b:

I et reaksjonskar ble ca. 93 kg uren 4-kloro-N-metylpiperidin-2-karboksamid (oppnådd med utgangspunkt i 60 kg 2-pikolinsyre i de ovenfor nevnte reaksjonstrinnene) blandet med tetrahydrofuran (350 kg), 4-aminofenol (58,4 kg, 535 mol), tetra-N-butylammoniumhydrogensulfat (33,1 kg, 97,5 mol), fast natriumhydroksid (29,1 25 kg, 726 mol) og 45% natriumhydroksidløsning (65,3 kg, 734 mol). Blandingene ble varmet opp til 65°C og rørt ved denne temperaturen i 8 timer. Etter avkjøling til 20°C, ble 37% saltsyre (238 kg, 2408 mol) tilsatt i en slik grad at temperaturen i reaksjonsblandingen ikke overskred 25°C. Etter ytterligere røring i 1 time, ble det presipiterte produktet filtrert fra og vasket med tetrahydrofuran (300 kg). Etter at det fremdeles fuktige produktet hadde blitt løst i vann (920 kg), ble pH til blandingen justert til fra pH 3 til 3,5 ved 20°C ved 30 tilsetning av 22,5% natriumhydroksidløsning (70,7 kg, 398 mol). Blandingene ble sådd med tittelforbindelsen (0,5 kg), og tilsetning av 22,5% natriumhydroksidløsning (50 kg, 281 mol) fortsatte til en pH på fra 6 til 7 hadde blitt oppnådd. Suspensjonen ble rørt i ytterligere 1 time, og produktet ble deretter filtrert fra, vasket med vann (150 kg) og tørket under redusert trykk (50°C, sluttvakuum <40 mbar). På denne måten ble 88 kg (74% av teoretisk over tre trinn) av tittelforbindelsen oppnådd som lysebrune krystaller.

35

Smeltepunkt 114-116°C.

17

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 2,78 (d, J = 4,7 Hz, 3H, NCH₃); 5,21 (br. s, 2H, NH₂); 6,64, 6,86 (AA'BB' kvartett, J = 8,6 Hz, 4H, aromatisk); 7,08 (dd, J = 2,4, 5,4 Hz, 1H, 5-H); 7,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H, 3-H); 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H, 6-H); 8,78 (br. d, J = 4,5 Hz, 1H, NH)

MS (EI): m/e = 243 [M]⁺, 186 [M-CONHCH₃]⁺, 109.

5

HPLC: Inertsil ODS 3, 5 μ m, ID 3 mm, lengde 25 cm, (stasjonær fase); strømning: 0,5 ml/min; 245 nm; eluent A: nøytral ammoniumacetatbuffer, eluent B: 20 ml nøytral ammoniumacetatbuffer, 400 ml acetonitril, 400 ml metanol; lineær gradient 12,5% B \rightarrow 100% B (15 min).

10 Retensjonstid: 12,6 min; renhet: >95%.

Trinn 4:

4-{4-[(4-kloro-3-(trifluorometyl)fenyl)amino]karbonyl}amino]fenoksy}-*N*-metylpyridin-2-karboksamid

15

4-(4-aminofenoksy)-*N*-metyl-2-pyridinkarboksamid (52,3 kg, 215 mol) ble suspendert i etylacetat (146 kg) og suspensjonen ble varmet opp til ca. 40°C. 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat (50 kg, 226 mol), løst i etylacetat (58 kg), ble deretter tilsatt i en slik grad at temperaturen ble holdt under 60°C. Etter avkjøling til 20°C i løpet av 1 time, ble blandingen rørt i ytterligere 30 minutter og produktet ble filtrert fra. Etter vasking med etylacetat (30 kg), ble produktet tørket under redusert trykk (50°C, 80 mbar). 93 kg (93% av teoretisk) av tittelforbindelsen ble oppnådd som fargeløse til svakt brunaktige krystaller.

20

Smeltepunkt 206-208°C.

25

¹H-NMR (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 (br. s, 1H, NHCO); 9,25 (br. s, 1H, NHCO)

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

30

Trinn 5:

4-{4-[(4-kloro-3-(trifluorometyl)fenyl)amino]karbonyl}amino]fenoksy}-*N*-metylpyridin-2-karboksamid tosylat

Fremgangsmåte 5a:

35

4-{4-[(4-kloro-3-(trifluorometyl)fenyl)amino]karbonyl}amino]fenoksy}-*N*-metylpyridin-2-karboksamid (47,5 kg, 100 mol) ble suspendert i etanol (432 kg) og *p*-toluensulfonsyre monohydrat (6,8 kg, 36 mol) ble tilsatt. Blandingene ble rørt i 15 minutter og suspensjonen ble varmet opp til 74°C i løpet av 0,5 time. Etter

klargjøring av blandingen ved filtrering, ble ytterligere *p*-toluensulfonsyre monohydrat (16,8 kg, 88 mol) tilsatt i løpet av 40 minutter som en filtrert løsning i etanol (41 kg). Krystalliseringen av produktet ble induisert ved såing ved 74°C med 0,63 kg av tittelforbindelsen. Etter avkjøling til 3°C i løpet av 120 min ble blandingen rørt i ytterligere 1 time og produktet ble filtrert fra. Det faste stoffet ble vasket to ganger med etanol (88 kg hver gang) og tørket under redusert trykk. 58 kg (91% av teoretisk) av tittelforbindelsen ble oppnådd som fargeløse til svakt brunaktige krystaller.

Smeltepunkt 223-231°C (smelting ved nedbryting).

10 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 2,29 (s, 3H, CH₃); 2,79 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H, NCH₃); 5,9 (br. s, 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 (br. s, 1H, NHCO); 9,30 (br. s, 1H, NHCO).

15 MS (ESI, CH₃CN/H₂O): *m/e* = 465 [M+H]⁺.

HPLC: Zorbax Eclipse XDB C-8, 3,5 μ m, ID 2,1 mm, lengde 15 cm (stasjonær fase); strømning: 0,6 ml/min; 235 nm; eluent A: sur fosfatbuffer, eluent B: etanol/acetonitril = 4/6 (volum/volum), lineær gradient 5% B -> 43,5% B (22 min), etterfølgende lineær gradient 43,5% B -> 90% B (8 min).

20 Retensjonstider: *p*-toluensulfonsyre: (R_t 1,8 min); tittelforbindelse: (R_t 25,5 min), renhet: >99%.

Fremgangsmåte 5b:

4-{4-[(4-kloro-3-(trifluorometyl)fenyl)amino]karbonyl)amino]fenoksy}-*N*-metylpyridin-2-karboksamid (50 g, 0,1076 mol) suspenderes i isopropanol (300 g). Deretter blir *p*-toluensulfonsyre monohydrat (7,4 g, 0,039 mol) og 50 g vann tilsatt. Etter oppvarming av suspensjonen til 74°C i løpet av 1 time, blir den filtrert og en filtrert løsning av *p*-toluensulfonsyre monohydrat (17,13 g, 0,09 mol) i isopropanol (50 g) blir tilsatt ved 70°C i løpet av 40 minutter. Etter såing ved 74°C med tittelforbindelsen, blir blandingen avkjølt til 30°C i løpet av 90 minutter og isopropanol og vann destilleres fra under redusert trykk (70-100 mbar) i løpet av 1,5 til 3 timer. I løpet av destillasjonen blir isopropanol (400 g) tilsatt. Deretter blir blandingen rørt ved 20°C i 0,5 time. Produktet filtreres fra, vaskes to ganger med isopropanol (140 g hver gang) og tørkes under redusert trykk. 61,9 g (90% av teoretisk) av tittelforbindelsen oppnås som fargeløse til svakt brunaktige krystaller.

35 Fremgangsmåte 5c:

4-{4-[(4-kloro-3-(trifluorometyl)fenyl)amino]karbonyl)amino]fenoksy}-*N*-metylpyridin-2-karboksamid (50 g, 0,1076 mol) suspenderes i etylacetat (500 g) og vann (10 g). Blandingens varmes opp til 69°C i løpet av 0,5 time og en filtrert løsning av *p*-toluensulfonsyre monohydrat (3,26 g, 0,017 mol) i blanding med vann

(0,65 g) og etylacetat (7,2 g) tilsettes. Etter filtrering blir en filtrert løsning av *p*-toluensulfonsyre monohydrat (22 g, 0,11 mol) i en blanding av etylacetat (48 g) og vann (4,34 g) tilsatt. Blandingen avkjøles til 23°C i løpet av 2 timer. Produktet filtreres fra, vaskes to ganger med etylacetat (92,5 g hver gang) og tørkes under redusert trykk. 65,5 g (96% av teoretisk) av tittelforbindelsen oppnås som fargeløse til svakt brunaktige krystaller.

Fremgangsmåte 5d: (trinn 4 + 5 som en entrinns-prosess)

4-(4-aminofenoksy)-*N*-metyl-2-pyridinkarboksamid (26,2 g, 0,1077 mol) suspenderes i etylacetat (320 g) og suspensjonen varmes opp til ca. 40°C. Etter filtrering blir en filtrert løsning av 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat (25 g, 0,113 mol) i etylacetat (32 g) tilsatt i en slik grad at temperaturen holdes under 40°C. Blandingen varmes opp til 71°C i løpet av 30 minutter og, etter tilsetning av 10 g vann, blir en filtrert løsning av *p*-toluensulfonsyre monohydrat (24,8 g, 0,13 mol), i en blanding av etylacetat (20,4 g) og vann (6,7 g), tilsatt i løpet av 40 minutter. Etter filtrering, såing med tittelforbindelsen ved 71°C og avkjøling til 25°C i løpet av 2 timer blir produktet filtrert fra. Etter to ganger vasking med etylacetat (92,5 g), blir produktet tørket under redusert trykk (50°C, 125 mbar). 65,8 kg (96,0 % av teoretisk) av tittelforbindelsen oppnås som fargeløse til svakt brunaktige krystaller.

Fremgangsmåte 5e: (trinn 4 + 5 som en entrinns-prosess)

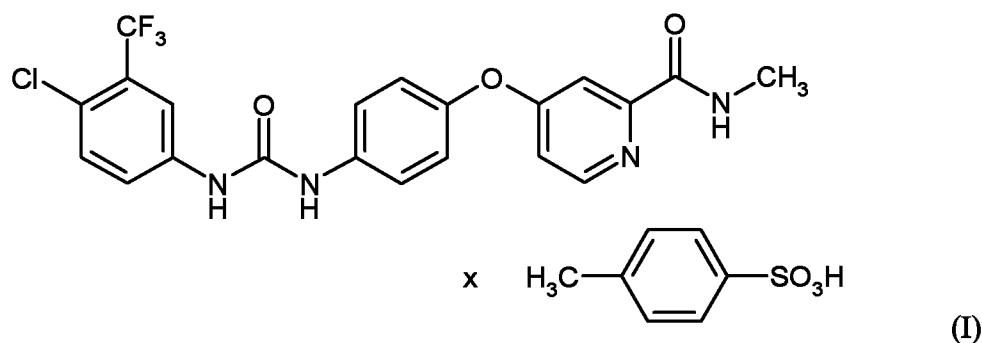
4-(4-aminofenoksy)-*N*-metyl-2-pyridinkarboksamid (10,4 g, 0,0427 mol) løses opp ved 25°C i tetrahydrofuran (44,4 g) og 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat (10 g, 0,0448 mol) løst i tetrahydrofuran (6,8 g) tilsettes i en slik grad at temperaturen holdes under 25°C. Blandingen varmes opp til 64°C i løpet av 0,5 time, og etter filtrering blir en filtrert løsning av *p*-toluensulfonsyre monohydrat (9,7 g, 0,05 mol), løst i tetrahydrofuran (27 g), tilsatt. Deretter blir blandingen filtrert, sådd med tittelforbindelsen ved 64°C og avkjølt til 0°C i løpet av 3 timer og produktet filtreres fra. Etter vasking to ganger med tetrahydrofuran (18,5 g), blir produktet tørket under redusert trykk (50°C, 300 mbar). 22,2 kg (81,6 % av teoretisk) av tittelforbindelsen oppnås som fargeløse til svakt brunaktige krystaller.

P a t e n t k r a v

1.

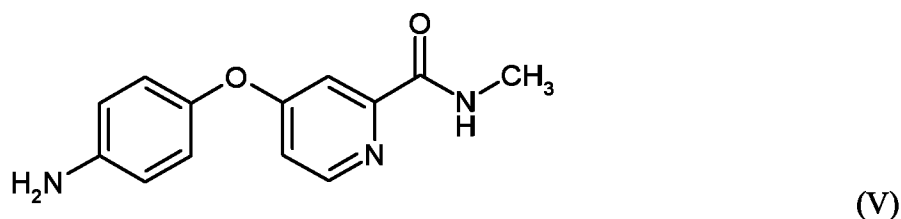
Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (I)

5



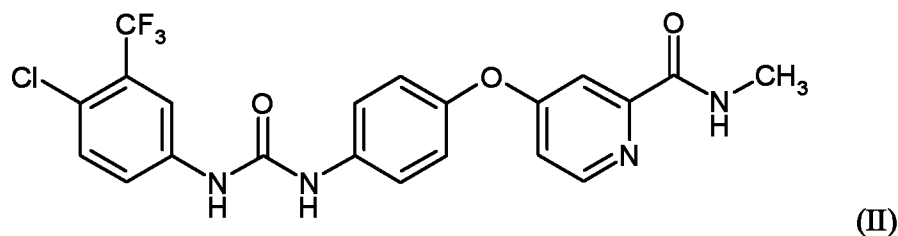
k a r a k t e r i s e r t v e d a t fremgangsmåten innbefatter, i et første trinn, omsetting av forbindelsen med formel (V)

10



med 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat i et ikke-klorert organisk løsemiddel, inert overfor isocyanater, ved initielt å tilsette forbindelsen med formel (V) ved en temperatur på fra 20°C til 60°C og blande denne sammen med 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat på en slik måte at reaksjonstemperaturen ikke overskrider 70°C for å gi forbindelsen med formel (II)

15



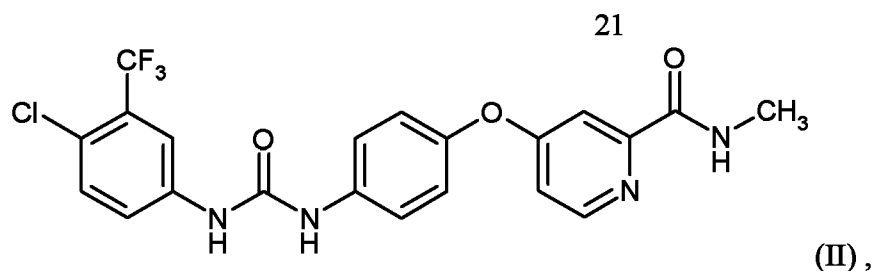
20

og, i et andre trinn, blande forbindelsen med formel (II) sammen med *p*-toluensulfonsyre i et polart løsemiddel ved en reaksjonstemperatur på fra 40°C og opp til refluks temperaturen til anvendt løsemiddel.

2.

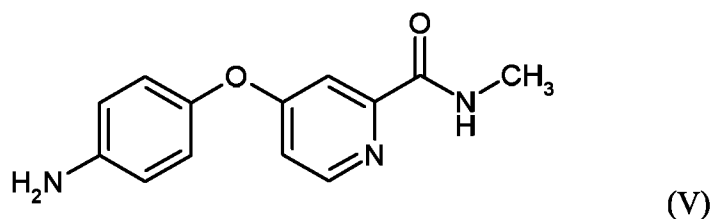
Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (II)

25



k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n i n n b e f a t t e r o m s e t t i n g a v f o r b i n d e l s e n m e d f o r m e l (V)

5



med 4-kloro-3-trifluorometylfenyl i et ikke-klorert organisk løsemiddel, inert overfor isocyanater, ved
 initielt å tilsette forbindelsen med formel (V) ved en temperatur på fra 20°C til 60°C og å blande den
 sammen med 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat på en slik måte at reaksjonstemperaturen ikke
 overskrider 70°C for å gi forbindelsen med formel (II).

3.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, k a r a k t e r i s e r t
 v e d a t d e t i k k e - k l o r e r t e o r g a n i s k e l ø s e m i d d e l e t e r v a l g t f r a g r u p p e n o m f a t t e n d e t e t r a h y d r o f u r a n ,
 etylacetat, dioksan, metyl tert-butyleter, dimetoksyetan eller blandinger derav.

4.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, k a r a k t e r i s e r t
 v e d a t d e t i k k e - k l o r e r t e o r g a n i s k e l ø s e m i d d e l e t e r e t y l a c e t a t .

5.

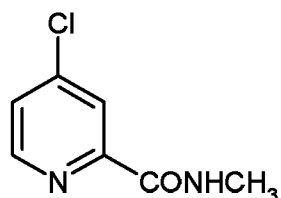
Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 3, 4, k a r a k t e r i s e r t
 v e d a t d e t p o l a r e l ø s e m i d d e l e t e r v a l g t f r a g r u p p e n o m f a t t e n d e o r g a n i s k e l ø s e m i d l e r s o m i n n e h o l d e r
 minst én hydroksylgruppe, tetrahydrofuran, etylacetat eller blandinger derav.

6.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 3, 4, k a r a k t e r i s e r t
 v e d a t d e t p o l a r e l ø s e m i d d e l e t e r v a l g t f r a g r u p p e n o m f a t t e n d e o r g a n i s k e l ø s e m i d l e r s o m i n n e h o l d e r
 metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sek-butanol, n-pentanol, glycerol, etylenglykol,
 dioksan, dimetoksyetan, tetrahydrofuran, etylacetat eller blandinger derav.

7.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen med formel (V) fremstilles ved omsetting av forbindelsen med formel (IV)



(IV)

5

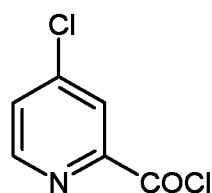
med 4-aminofenol uten tilsetning av et karbonatsalt.

8.

10 Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, k a r a k t e r i s e r t v e d at, ved fremstilling av forbindelsen med formel (V), blir syresaltet av forbindelsen med formel (V) først presipitert, isolert, løst opp igjen, blandet med en base og deretter blir forbindelsen med formel (V) isolert ved krystallisering.

15 9.

Fremgangsmåte ifølge krav 7 eller 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen med formel (IV) fremstilles ved omsetting av forbindelsen med formel (III)



x HCl

(III)

20

med en vandig metylaminløsning.

10.

25 Fremgangsmåte ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen med formel (III) fremstilles ved anvendelse av et løsemiddel inert overfor tionylklorid, tilsette tionylklorid til 2-pikolinsyre og uten anvendelse av dimetylformamid.

11.

30 Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 for fremstilling av forbindelsen med formel (I) eller forbindelsen med formel (II), k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter

23

- a) omsette forbindelsen med formel (IV) med 4-aminofenol uten tilsetning av et karbonatsalt for å gi forbindelsen med formel (V),
- b) omsette forbindelsen med formel (V) med 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat for å gi forbindelsen med formel (II).

5

12.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 for fremstilling av forbindelsen med formel (I) eller forbindelsen med formel (II), k a r a k t e r i s e r t v e d a t fremgangsmåten innbefatter

10

- a) omsette forbindelsen med formel (III) med en vandig metylaminløsning for å gi forbindelsen med formel (IV),
- b) omsette forbindelsen med formel (IV) med 4-aminofenol for å gi forbindelsen med formel (V),
- c) omsette forbindelsen med formel (V) med 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat for å gi forbindelsen med formel (II).

15

13.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 for fremstilling av forbindelsen med formel (I) eller forbindelsen med formel (II), k a r a k t e r i s e r t v e d a t fremgangsmåten innbefatter

20

- a) tilsette tionylklorid til 2-pikolinsyre i et løsemiddel inert overfor tionylklorid uten anvendelse av dimetylformamid og omsette for å gi forbindelsen med formel (III),
- b) omsette forbindelsen med formel (III) med metylamin for å gi forbindelsen med formel (IV),
- c) omsette forbindelsen med formel (IV) med 4-aminofenol for å gi forbindelsen med formel (V),
- d) omsette forbindelsen med formel (V) med 4-kloro-3-trifluorometylfenyl-isocyanat for å gi forbindelsen med formel (II).

25