



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0515944-0 B1**



**(22) Data do Depósito: 20/09/2005**

**(45) Data de Concessão: 09/11/2021**

**(54) Título:** PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 4-{4-[[[4-CLORO-3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]AMINO]CARBONIL]AMINO]FENÓXI]N-METILPIRIDINA-2-CARBOXAMIDA

**(51) Int.Cl.:** C07D 213/81; A61P 35/00.

**(30) Prioridade Unionista:** 29/09/2004 EP 04 023131.8.

**(73) Titular(es):** BAYER HEALTHCARE LLC.

**(72) Inventor(es):** MICHAEL LÖGERS; REINHOLD GEHRING; OLIVER KUHN; MIKE MATTHÄUS; KLAUS MOHRS; MATTHIAS MÜLLER-GLIEMANN; JÜRGEN STIEHL; JANA LENZ; WERNER HEILMANN; MATHIAS BERWE.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2005010118 de 20/09/2005

**(87) Publicação PCT:** WO 2006/034796 de 06/04/2006

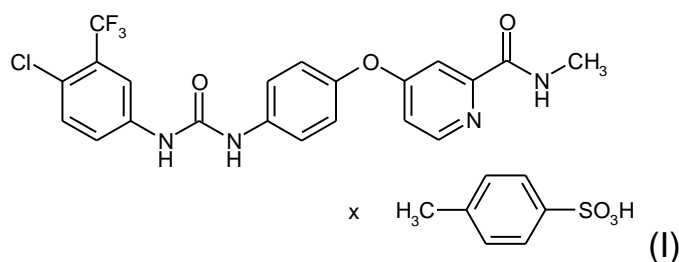
**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 29/03/2007

**(57) Resumo:** PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 4-{4-[[[4-CLORO-3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]AMINO]CARBONIL]AMINO]FENÓXI]N-METILPIRIDINA-2-CARBOXAMIDA. A presente invenção refere-se a um processo para preparo de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenóxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida e seu sal de tosilato Fórmula I, a qual compreende, em uma primeira etapa, reação do composto da fórmula (V) com isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenila em um solvente orgânico não-clorado, inerte com relação a isocianatos, através de inicialmente carregamento do composto da fórmula (V) a uma temperatura de 20C a 60C e mistura com isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenila de um tal modo que a temperatura de reação não exceda 70C para produzir o composto da fórmula (II) e, em uma segunda etapa, mistura do composto da fórmula (II) com ácido p-toluenossulfônico em um solvente polar a uma temperatura de reação de 40C até a temperatura de refluxo do solvente usado.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para: "**PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 4-{4-[[[4-CLORO-3-(TRIFLUOROMETIL)FE-NIL]AMINO}CARBONIL)AMINO]FENÓXI}N-METILPIRIDINA-2-CARBOXAMIDA".**

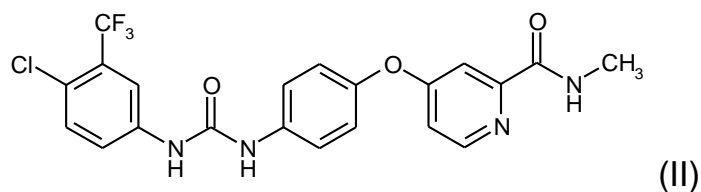
[0001] A presente invenção se refere a um processo para preparo de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil) fenil]amino}carbonil)amino]fenóxi}-*N*-metilpiridina-2-carboxamida e seu sal de tosilato.

[0002] O sal de tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]fenóxi}-*N*-metilpiridina-2-carboxamida é mencionado em WO 03/068228 e WO 03/047579 e corresponde ao composto da fórmula (I):



[0003] WO 03/068228 se refere, entre outras coisas, ao uso do composto da fórmula (I) para tratamento de distúrbios nos quais angiogênese desempenha um papel importante, por exemplo no desenvolvimento de tumor. WO 03/047579 se refere a ariluréis em combinação com compostos citotóxicos ou citoestáticos para tratamento de câncer.

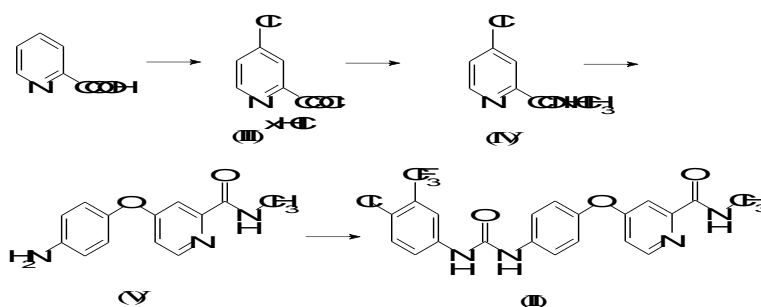
[0004] O composto 4-{4-[[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]fenóxi}-*N*-metilpiridina-2-carboxamida é descrito em WO 00/42012 e corresponde ao composto da fórmula (II):



[0005] Os compostos descritos em WO 00/42012 e sais desses,

por exemplo tosilatos, são descritos nesse contexto como inibidores da enzima Raf cinase e podem ser usados para tratar distúrbios, por exemplo câncer.

[0006] Tanto WO 00/42012 quanto Bankston e outros (Organic Process Research & Development, 2002, 6, 777 a 781) descrevem um processo para preparo do composto (II), o qual é ilustrado no esquema seguinte:



[0007] Na primeira etapa, ácido picolínico é usado, através de reação em cloreto de tionila com adição de dimetilformamida, para preparar o sal de cloreto de ácido da fórmula (III). Em um segundo estágio, este é reagido com metilamina para produzir a metilamida da fórmula (IV), a metilamina sendo usada dissolvida em tetraidrofurano. A reação subsequente em dimetilformamida com 4-aminofenol com adição de *tert*-butóxido de potássio e carbonato de potássio proporciona o éter da fórmula (V) o qual é isolado através de extração e convertido através de reação adicional com isocianato de 4-cloro-3-trifluór-metilfenila em cloreto de metileno ao composto da fórmula (II).

[0008] Enquanto o processo descrito pela técnica anterior é eficaz para preparo do composto da fórmula (II), quando preparando este composto em uma escala industrial, seguido pela preparação do composto de fórmula (I), fatores tais como rendimentos de produto e eficiência de processo, segurança e economia são muito significantes, quando eles estão em qualquer processo comercial.

[0009] É um objetivo da presente invenção fornecer um processo para preparo do composto da fórmula (II) e seu sal de tosilato na esca-

la industrial (faixa de quilograma para toneladas métricas) que satisfaz os critérios os quais aplicam-se em produção e especialmente na preparação de produtos farmacêuticos, e fornece melhoramentos em pureza, compatibilidade ambiental, aplicabilidade industrial, aspectos de segurança e rendimento de volume. Este objetivo é alcançado pela presente invenção.

[00010] Na preparação inventiva do composto da fórmula (I), uma solubilidade alta do composto da fórmula (II) e por conseguinte rendimento de volume alto é alcançada através de adição de água e/ou através de pré-carregamento do recipiente de reação com uma quantidade definida de ácido p-toluenossulfônico. Dessa forma, em conformidade com a produção de GMP, uma filtração por clarificação é possibilitada.

[00011] Na preparação inventiva do composto da fórmula (II) através de reação do composto da fórmula (V) com isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenila, é possível, por exemplo, dispensar com o solvente de cloreto de metileno e encurtar o tempo de reação.

[00012] Na preparação inventiva do composto da fórmula (V) através de reação do composto da fórmula (IV) com 4-aminofenol, é possível, comparado ao processo da técnica anterior, evitar uma etapa tecnicamente dispendiosa e extração inconveniente, para aumentar distintamente o rendimento de volume, para obter o produto com uma pureza mais elevada através de isolamento e purificação por meio de seu sal de cloridrato e, se apropriado, dispensar com o uso de dimetilformamida. Surpreendentemente, é possível, comparado à técnica anterior, também para dispensar com o uso de carbonato de potássio.

[00013] Na preparação inventiva do composto da fórmula (IV) através de reação do composto da fórmula (III) com metilamina, surpreendentemente é possível usar uma solução aquosa a despeito da presença do cloreto de ácido de fórmula (III). Além disso, comparado ao processo da técnica anterior, por exemplo, a preparação é simplificada.

[00014] Na preparação inventiva do composto da fórmula (III) de ácido 2-picolínico, é possível, comparado ao processo da técnica anterior, controlar melhor o curso da reação e dessa forma aumentar a segurança nesta reação, em particular na escala industrial. Devido à adição de compostos de brometo é possível dispensar com o uso de dimetilformamida em cloreto de tionila o qual pode formar cloreto de dimetilcarbamoíla. É igualmente possível dispensar com um isolamento do produto corrosivo. O rendimento total do processo de acordo com a invenção durante três estágios partindo de ácido 2-picolínico até o composto da fórmula (V) é aumentado comparado ao processo da técnica anterior.

[00015] A presente invenção fornece um processo para preparo do composto da fórmula (I) o qual compreende, em uma primeira etapa, reação do composto da fórmula (V) com isocianato de 4-cloro-3-trifluórometilfenila em um solvente orgânico não-clorado, inerte com relação a isocianatos, a uma temperatura acima de 15°C para produzir o composto da fórmula (II) e, em uma segunda etapa, mistura do composto da fórmula (II) com ácido p-toluenossulfônico.

[00016] Preparação do composto da fórmula (I):

[00017] A presente invenção compreende um processo para preparo do composto da fórmula (I) através de reação do composto da fórmula (II) com ácido p-toluenossulfônico, em que a reação é efetuada em um solvente polar a uma temperatura de reação de 40°C até a temperatura de refluxo do solvente usado.

[00018] A preparação inventiva do composto da fórmula (I) é efetuada através de reação do composto da fórmula (II) com ácido p-toluenossulfônico em um solvente polar a uma temperatura de reação de, por exemplo, de 40°C até a temperatura de refluxo do solvente usado, de preferência de 50°C até a temperatura de refluxo do solvente usado, mais preferivelmente de 50°C a 90°C. A fim de melhorar a solubilidade do composto da fórmula (II), se apropriado, permitir uma

filtração por clarificação e reduzir a quantidade de solvente, a fim de que o composto da fórmula (II) seja mantido em solução, o composto da fórmula (II) é reagido primeiro com menos do que 1 mol, de preferência com de 0,10 a 0,7 mol, mais preferivelmente com de 0,13 a 0,4 mol, de ácido p-toluenossulfônico, com base em cada caso em 1 mol do composto da fórmula (II). As áreas preferidas da quantidade de ácido p-toluenossulfônico primeiramente misturado pode variar marginalmente dependente do solvente usado. Se apropriado, água, de preferência 12 a 14% de água com base na quantidade de solvente orgânico, pode ser misturada. Subseqüentemente, a mistura de reação é levada a temperatura de reação e é, se apropriado, filtrada. Posteriormente, a quantidade restante da quantidade exigida de ácido p-toluenossulfônico é adicionada. Opcionalmente, a mistura de reação é misturada com cristais semente do composto da fórmula (I) e resfriada. O composto da fórmula (I) é finalmente isolado por cristalização e filtração. Se água foi adicionada à mistura de reação, o rendimento do composto de fórmula (I) pode ser aumentado através de remoção de água, por exemplo através de destilação, e/ou através de adição de solvente polar. Depois disso o conteúdo de água na mistura de reação é igual ou menos do que 5%. O composto da fórmula (II) pode, se apropriado, ser usado na forma do produto cru do estágio precedente ou na forma de uma solução ou suspensão, por exemplo dissolvido em acetato de etila ou tetraidrofurano.

[00019] Na preparação inventiva do composto da fórmula (I) através de mistura do composto da fórmula (II) com ácido p-toluenossulfônico, água é adicionada à mistura de reação e, se apropriado, uma filtração por clarificação é administrada.

[00020] Preferência particular é dada inicialmente a carregamento do composto da fórmula (II) em um solvente polar e a adição do ácido p-toluenossulfônico, se apropriado dissolvido ou suspenso em um solvente polar.

[00021] Ácido p-toluenossulfônico pode ser usado ou na forma anidrosa ou na forma de hidratos. Preferência é dada ao uso de monohidrato de ácido p-toluenossulfônico.

[00022] A quantidade de ácido p-toluenossulfônico requerida para a preparação inventiva do composto da fórmula (I) é maior do que ou igual a 1 mol, de preferência de 1 a 3 moles, mais preferivelmente de 1 a 1,5 mol, com base em cada caso em 1 mol do composto da fórmula (II). A concentração do composto da fórmula (II) na mistura de reação é, por exemplo, de 5 a 30, de preferência de 5 a 15, por cento em peso. A concentração de ácido p-toluenossulfônico na mistura de reação é, por exemplo, de 1 a 15, de preferência de 2 a 10, por cento em peso.

[00023] Solventes polares adequados na preparação inventiva do composto da fórmula (I) são, por exemplo, solventes orgânicos que contêm pelo menos um grupo de hidroxila, tetraidrofurano, acetato de etila ou misturas dos solventes mencionados. Solventes preferidos são metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, isobutanol, n-pentanol, glicerol, etileno glicol, dioxano, dimetoxietano, tetraidrofurano, acetato de etila ou misturas dos solventes mencionados. Preferência particular é dada a etanol, tetraidrofurano, isopropanol, acetato de etila ou misturas dos solventes mencionados.

[00024] A fim de aumentar a solubilidade da mistura de reação e reduzir a quantidade de solvente e dessa forma aumentar o rendimento de volume, surpreendentemente é possível adicionar uma quantidade definida de água ao solvente usado. Isto é o mais surpreendente porque o composto da fórmula (I) e o composto da fórmula (II) são ambos fracamente solúveis em água apenas (cada um < 0,01 mg/100 mL a 25°C). Quando água é adicionada ao solvente, preferência é dada a obtenção de uma relação de solvente/água de, por exemplo, de 4:1 a 60:1, de preferência de 6:1 a 55:1. No entanto, a quantidade de água não deveria ser tão grande que a cristalização do composto da fórmula

(I) fosse prevenida. De outro modo, a água pode ser removida, por exemplo, através de destilação. De preferência o conteúdo de água na cristalização é igual ou menos do que 5%.

[00025] Preparação do composto da fórmula (II):

[00026] A presente invenção adicionalmente compreende um processo para preparo do composto da fórmula (II) através de reação do composto da fórmula (V) com isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenila, em que a reação é efetuada em um solvente orgânico não-clorado, inerte com relação a isocianatos.

[00027] A reação inventiva do composto da fórmula (V) com o isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenila comercialmente disponível para produzir o composto da fórmula (II) é efetuada a uma temperatura acima de 15°C e abaixo de 70°C, por exemplo a uma temperatura de 20°C a 60°C, de preferência de 25°C a 60°C, mais preferivelmente de 30°C a 60°C. Preferência é dada a carregamento inicialmente do composto da fórmula (V) a uma temperatura de 20°C a 60°C, mais preferivelmente de 30°C a 50°C, em um solvente orgânico adequado, e a mistura com isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenila, se apropriado dissolvido ou suspenso em um solvente adequado, de um tal modo que a temperatura de reação não excede 70°C, de preferência 65°C, mais preferivelmente 60°C. Se apropriado, o produto bruto do composto da fórmula (II) é usado no estágio seguinte dissolvido ou suspenso em um solvente adequado, de preferência em tetraidrofurano ou acetato de etila. O composto da fórmula (II) é isolado de preferência através de cristalização da mistura de reação, através de resfriamento da mistura de reação, por exemplo, a uma temperatura de -10 a 40°C, de preferência de 0 a 30°C, mais preferivelmente de 10 a 25°C.

[00028] Solventes orgânicos adequados na reação do composto da fórmula (V) com isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenila produzir o composto da fórmula (II) são solventes orgânicos não-clorados os quais são inertes com relação a isocianatos, de preferência tetraidrofu-



rano, acetato de etilo, dioxano, éter de *terc*-butil de metila, dimetoxietano ou misturas dos solventes mencionados. Preferência particular é dada a acetato de etila ou tetraidrofurano.

[00029] Isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenila é usado em uma quantidade de 0,9 a 5 mol, de preferência de 1 a 3 mol, mais preferivelmente de 1 a 2 moles, com base em cada caso em 1mol do composto da fórmula (V). A concentração de isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenila na mistura de reação é de 5 a 30 por cento em peso, de preferência de 10 a 20 por cento em peso, e a concentração do composto da fórmula (V) na mistura de reação é de 5 a 30 por cento em peso, de preferência de 10 a 20 por cento em peso.

[00030] É possível usar o composto da fórmula (II) em solução no estágio seguinte sem qualquer preparação ou isolamento adicional.

[00031] Preparação do composto da fórmula (V):

[00032] Variante A:

[00033] A presente invenção igualmente compreende um processo para preparo do composto da fórmula (V) através de reação do composto da fórmula (IV) com 4-aminofenol sem adição de um sal de carbonato.

[00034] O composto da fórmula (IV) é reagido de preferência com 4-aminofenol para produzir o composto da fórmula (V) na presença de uma base em um solvente adequado a uma temperatura de 25°C até a temperatura de refluxo do solvente, de preferência de 60 a 110°C, dentro de 1 a 12 horas, de preferência dentro de 1 a 7 horas, mais preferivelmente dentro de 1 a 4 horas. Por exemplo, ele é esfriado de 0 a 30°C, de preferência de 5 a 25°C. Para alcançar uma pureza elevada, comparada à técnica anterior, do composto da fórmula (V), o sal de ácido do composto da fórmula (V) é primeiro precipitado, isolado, dissolvido novamente, misturado com uma base, e então o composto da fórmula (V) é isolado através de cristalização.

[00035] Preferência particular é dada a precipitação do sal de ácido

do composto da fórmula (V) através de mistura da mistura de reação que compreende o composto da fórmula (V) com tetraidrofurano, resfriamento a uma temperatura de  $-10^{\circ}\text{C}$  a  $25^{\circ}\text{C}$  e adição de um ácido, de preferência ácido clorídrico, mais preferivelmente uma solução de ácido clorídrico aquosa, à mistura de reação de um tal modo que, se apropriado, a temperatura de  $50^{\circ}\text{C}$ , de preferência  $40^{\circ}\text{C}$ , mais preferivelmente  $30^{\circ}\text{C}$ , não é excedida. A agitação é continuada por até 10 horas, de preferência até 5 horas, e o sal de ácido do composto da fórmula (V), de preferência o sal de diidrocloreto do composto da fórmula (V), é precipitado e isolado. Depois de dissolução do sal de ácido do composto da fórmula (V) em, por exemplo, água, um pH de 2 a 5, de preferência de 2,8 a 4, é estabelecido com uma base, de preferência uma solução de hidróxido de metal de álcali aquosa, mais preferivelmente com uma solução de hidróxido de sódio aquosa, e, se apropriado, misturada com cristais semente do composto da fórmula (V). Subseqüentemente, um pH aproximadamente neutro, de preferência um pH de 6 a 7, é estabelecido através de adição de uma base, de preferência através de adição de uma solução de hidróxido de metal de álcali aquosa, mais preferivelmente através de adição de uma solução de hidróxido de sódio aquosa, e isolado através de cristalização do composto da fórmula (V).

[00036] A fim de permitir cristalização adequada do sal de ácido do composto da fórmula (V), a relação de peso, depois de adição de tetraidrofurano, entre solvente usado e tetraidrofurano é de 5:1 a 1:2, de preferência de 3:1 a 1:2, mais preferivelmente de 2,5:1 a 1,5:1.

[00037] Um solvente adequado na reação inventiva para produzir o composto da fórmula (V) de acordo com a variante A é um solvente aprótico dipolar. Preferência é dada a dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, N-metilpirrolidona, sulfolano ou misturas dos solventes mencionados. Preferência particular é dada a dimetilformamida.

[00038] Bases adequadas na reação inventiva para produzir o com-

posto da fórmula (V) com 4-aminofenol de acordo com a variante A são hidróxidos de metal de álcali e alcóxidos de metal de álcali. Preferência é dada a *terc*-butóxido de potássio. *Terc*-butóxido de potássio é de preferência usado em solução, mais preferivelmente em uma solução de tetraidrofurano.

[00039] Na reação inventiva produzir o composto da fórmula (V) de acordo com a variante A, 4-aminofenol é usado em uma quantidade de 0,9 a 5 moles, de preferência de 1 a 3 moles, mais preferivelmente de 1 a 2 moles, e a base em uma quantidade de 1 a 3 moles, de preferência de 1 a 2 moles, com base em cada caso em 1 mol do composto da fórmula (IV). A concentração de 4-aminofenol na mistura de reação é de 1 a 30 por cento em peso, de preferência de 4 a 15 por cento em peso.

[00040] Variante B:

[00041] A presente invenção igualmente compreende um processo para preparo do composto da fórmula (V) através de reação do composto da fórmula (IV) com 4-aminofenol na presença de água, se apropriado com adição de um catalisador de transferência de fase.

[00042] A reação do composto da fórmula (IV) com 4-aminofenol para produzir o composto da fórmula (V) de acordo com a variante B é efetuada na presença de uma base, na presença de água e, se apropriado, com adição de um catalisador de transferência de fase, em um solvente adequado a uma temperatura de 25°C até a temperatura de refluxo do solvente, de preferência de 40 a 90°C, mais preferivelmente de 50 a 80°C, dentro de 1 a 24 horas, de preferência dentro de 2 a 15 horas, mais preferivelmente dentro de 4 a 12 horas. A fim de alcançar uma pureza elevada do composto da fórmula (V) comparado à técnica anterior, o sal de ácido do composto da fórmula (V) é precipitado, isolado, dissolvido novamente, misturado com uma base, e o composto da fórmula (V) é isolado através de cristalização.

[00043] Preferência particular é dada a precipitação do sal de ácido

do composto da fórmula (V) através de resfriamento da mistura de reação que compreende o composto da fórmula (V) a uma temperatura de -10°C a 25°C e adição de um ácido, de preferência ácido clorídrico, mais preferivelmente uma solução de ácido clorídrico aquosa, à mistura de reação, de um tal modo que, se apropriado, a temperatura de 50°C, de preferência 40°C, mais preferivelmente 30°C, não é excedida. A agitação é continuada por até 10 horas, de preferência até 5 horas, e o sal de ácido do composto da fórmula (V), de preferência o sal de cloridrato do composto da fórmula (V), é precipitado e isolado. Depois de dissolução do sal de ácido do composto da fórmula (V) em, por exemplo, água, um pH de 2 a 5, de preferência de 2,8 a 4, é estabelecido com uma base, de preferência com uma solução de hidróxido de metal de álcali aquosa, mais preferivelmente com uma solução de hidróxido de sódio aquosa, e a mistura é misturada, se apropriado, com cristais semente do composto da fórmula (V). Subseqüentemente, um pH aproximadamente neutro, de preferência um pH de 6 a 7, é estabelecido através de adição de base, de preferência através de adição de uma solução de hidróxido de metal de álcali aquosa, mais preferivelmente através de adição de uma solução de hidróxido de sódio aquosa e o composto da fórmula (V) é isolado através de cristalização.

[00044] Catalisadores de transferência de fase adequados são sais de tetraalquilamônio. Preferência é dada a brometo de tetraalquilamônio, cloreto de tetraalquilamônio, iodeto de tetraalquilamônio, dihidrogenofosfato de tetraalquilamônio ou hidrogenossulfato de tetraalquilamônio. Preferência particular é dada a hidrogenossulfato de tetrabutílamônio.

[00045] Solventes adequados na reação inventiva para produzir o composto da fórmula (V) de acordo com a variante B são alquilaromáticos, sulfóxido de dimetila, dimetilformamida, sulfolano, N-metilpirrolidona, tetraidrofurano ou uma mistura dos solventes mencionados. Adequados com preferência são tolueno, sulfóxido de dimetila,

dimetilformamida, sulfolano, N-metilpirrolidona, tetraidrofurano ou uma mistura dos solventes mencionados. Preferência particular é dada a tetraidrofurano.

[00046] Bases adequadas na reação inventiva para produzir o composto da fórmula (V) de acordo com a variante B são hidróxidos de metal de álcali ou metal alcalino-terroso ou alcóxidos de metal de álcali. Preferência é dada a hidróxidos de metal de álcali ou metal alcalino-terroso. Preferência particular é dada a hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio. A base pode ser adicionada sem solvente e/ou como uma solução aquosa.

[00047] Na reação inventiva para produzir o composto da fórmula (V) de acordo com a variante B, 4-aminofenol é usado em uma quantidade de 0,9 a 5 moles de preferência em uma quantidade de 1 a 5 moles, mais preferivelmente de 1 a 3 moles, e a base em uma quantidade de 1 a 10 moles, de preferência de 1 a 7 moles, mais preferivelmente de 2 a 5 moles, com base em cada caso em 1 mol do composto da fórmula (IV). A concentração de 4-aminofenol na mistura de reação é de 5 a 30 por cento em peso, de preferência de 5 a 15 por cento em peso, e a concentração da base na mistura de reação é de 5 a 30 por cento em peso, de preferência de 5 a 15 por cento em peso. A quantidade de água na mistura de reação é de 1 a 30 por cento em peso, de preferência de 2 a 20 por cento em peso, mais preferivelmente de 4 a 15 por cento em peso, com base na quantidade de solvente usado. Na presença de um catalisador de transferência de fase, o catalisador de transferência de fase é usado em uma quantidade de 0,1 a 1 mol, de preferência de 0,1 a 0,5 mol, mais preferivelmente de 0,1 a 0,3 mol, com base em 1 mol do composto da fórmula (IV). A concentração do catalisador de transferência de fase na mistura de reação é de 1 a 15 por cento em peso, de preferência de 2 a 10 por cento em peso.

[00048] Quando tetraidrofurano é usado como um solvente na reação inventiva para produzir o composto da fórmula (V) de acordo com

a variante B, a relação de peso entre tetraidrofurano e água é de preferência de 99:1 a 80:20, de preferência de 98:2 a 90:10. A água presente na solução de reação pode, por exemplo, ser adicionada na forma de uma solução aquosa de uma base.

[00049] Preparação do composto da fórmula (IV):

[00050] A presente invenção igualmente compreende um processo para preparo do composto da fórmula (IV) através de reação do composto da fórmula (III) com uma solução de metilamina aquosa.

[00051] Em vez da solução de metilamina aquosa, é também possível usar metilamina gasosa.

[00052] A fim de simplificar a preparação e a reação adicional para produzir o composto da fórmula (V) comparado à técnica anterior, uma solução de metilamina aquosa é inicialmente carregada ou metilamina gasosa é usada e o produto cru formado do composto da fórmula (IV) é usado sem isolamento na reação subsequente para produzir o composto da fórmula (V).

[00053] Preferência é dada a reação de metilamina inicialmente carregada em uma solução aquosa a uma temperatura de 20°C a 30°C, de preferência de -15°C a 20°C, mais preferivelmente de -10°C a 10°C, com o composto da fórmula (III), dissolvido ou suspenso dentro um solvente orgânico imiscível em água, de um tal modo que a mistura de reação não exceda uma temperatura de 60°C, de preferência de 50°C, mais preferivelmente de 40°C. Se apropriado, agitação é continuada a uma temperatura de 10°C a 30°C, de preferência de 15 a 25°C, por até 4 horas. Depois de separação de fase, a qual é, se apropriado, aliviada através de adição de cloreto de sódio, o composto da fórmula (IV) é isolado.

[00054] Na reação do composto da fórmula (III) com metilamina, o composto da fórmula (III) é de preferência usado dissolvido ou suspenso em um solvente orgânico imiscível em água, por exemplo alquil aromáticos ou cloroaromáticos, de preferência xileno, tolueno, trifluorome-

tilbenzeno, metiltetraidrofurano, éter de *terc*-butil de metila ou clorobenzeno, diclorobenzeno, mais preferivelmente tolueno. Preferência particular é dada a dissolução do composto da fórmula (III) em tolueno e adição dele a uma solução de metilamina aquosa.

[00055] A relação de peso entre tolueno e água na mistura de reação é de 2:1 a 1:2.

[00056] Metilamina é usada em excesso, de preferência em uma quantidade de 2 a 5 moles, com base em cada caso em 1 mol do composto da fórmula (III). A concentração de metilamina na mistura de reação é de 5 a 30 por cento em peso, de preferência de 5 a 15 por cento em peso.

[00057] Preferência é dada ao uso do composto da fórmula (IV) sem isolamento na reação subsequente para produzir o composto da fórmula (V). Depois de separação de fase, preferência particular é dada ao não isolamento do produto bruto do composto da fórmula (IV) através de remoção completamente do solvente, mas de preferência usando-o em solução na reação subsequente para produzir o composto da fórmula (V).

[00058] Uma purificação do composto da fórmula (IV) e conversão a uma forma estável a armazenamento pode ser efetuada, por exemplo, se apropriado, através de isolamento do sal de ácido, de preferência o sal de ácido clorídrico do composto da fórmula (IV). Para este fim, uma solução que compreende o composto cru da fórmula (IV) é misturada com um ácido, de preferência com ácido clorídrico, mais preferivelmente com uma solução de ácido clorídrico aquosa, de um tal modo que a temperatura de reação não exceda 60°C, de preferência 50°C, mais preferivelmente 40°C. Depois de resfriamento, o sal de ácido, de preferência o sal de ácido clorídrico, do composto da fórmula (IV) é isolado através de cristalização.

[00059] Preparação do composto da fórmula (III):

[00060] A presente invenção igualmente compreende um processo

para preparo do composto da fórmula (III) através de reação do ácido 2-picolínico com cloreto de tionila, em que um solvente inerte com relação a cloreto de tionila é usado, o cloreto de tionila é adicionado ao ácido 2-picolínico e o uso de dimetilformamida é evitado.

[00061] Na preparação do composto da fórmula (III), ácido 2-picolínico é carregado inicialmente em um solvente inerte com relação a cloreto de tionila de 30°C a 90°C, de preferência de 40°C a 80°C, e reagido com cloreto de tionila de um tal modo que a evolução de gás pode ser controlada eficientemente. Por exemplo, a agitação é continuada a uma temperatura de 40 a 110°C, de preferência de 50 a 100°C, por até 24 horas. A reação acontece, se apropriado, na presença de um composto de brometo, de preferência brometo de hidrogênio, brometo de lítio, brometo de sódio, brometo de potássio, bromidrato de ácido 2-picolínico ou brometo de tionila, mais preferivelmente brometo de hidrogênio. O uso de dimetilformamida é evitado. Depois de resfriamento a uma temperatura de, por exemplo, de 10°C a 40°C, os componentes voláteis, por exemplo o solvente ou resíduos de cloreto de tionila, são removidos de preferência através de aplicação de um vácuo, e o composto da fórmula (III) é isolado.

[00062] O composto de brometo é adicionado à solução de reação no começo da reação ou depois de adição de cloreto de tionila. Preferência é dada a adição de brometo de sódio, brometo de potássio ou brometo de tionila no começo da reação. Brometo de hidrogênio, por exemplo como um gás ou como uma solução de ácido acético, é de preferência adicionado à solução de reação de 1 a 5 horas, de preferência de 1 a 2 horas, depois de adição de cloreto de tionila.

[00063] Na preparação do composto da fórmula (III), preferência particular é dada a adição de brometo de hidrogênio, na forma gasosa ou como uma solução. Uma solução de brometo de hidrogênio adequada é uma solução de brometo de hidrogênio em ácido acético.

[00064] Um solvente útil na preparação do composto da fórmula (III)



é um solvente inerte com relação a cloreto de tionila, de preferência um hidrocarboneto aromático clorado, ou um hidrocarboneto alifático clorado de ponto de ebulição elevado, mais preferivelmente clorobenzeno.

[00065] Preferência é dada a dissolução ou suspensão do composto da fórmula (III) sem isolamento em um solvente adequado, de preferência em um solvente orgânico imiscível em água, por exemplo xileno, tolueno, trifluorometilbenzeno, metiltetraidrofurano, éter de *terc-butil* de metila ou clorobenzeno, de preferência tolueno, e usando-o na reação subsequente para produzir o composto da fórmula (IV).

[00066] Cloreto de tionila é usado em excesso, de preferência em uma quantidade de 2 a 15 moles, de preferência de 2 a 8 moles, mais preferivelmente de 2 a 6 moles, com base em cada caso em 1 mol de ácido 2-picolínico. Brometo de hidrogênio é usado em uma quantidade de 0,1 a 0,5 mol, de preferência de 0,1 a 0,3 mol, com base em cada caso em 1 mol de ácido 2-picolínico. Brometo de sódio é usado em uma quantidade de 0,1 a 0,5 mol, de preferência de 0,1 a 0,3 mol, com base em cada caso em 1 mol de ácido 2-picolínico. Brometo de tionila é usado em uma quantidade de 0,01 a 0,2 mol, de preferência de 0,02 a 0,15 moles, com base em cada caso em 1 mol de ácido 2-picolínico. A concentração de cloreto de tionila na mistura de reação é de 30 a 80 por cento em peso, de preferência de 40 a 70 por cento em peso, e a concentração de ácido 2-picolínico na mistura de reação é de 5 a 40 por cento em peso, de preferência de 10 a 25 por cento em peso. A concentração de brometo de hidrogênio na solução de reação é de 0,5 a 10, de preferência de 0,75 a 5, por cento em peso, a concentração de brometo de sódio na solução de reação é de 1 a 10, de preferência de 1 a 5, por cento em peso, a concentração de brometo de tionila na solução de reação é de 0,5 a 10, de preferência de 0,75 a 5, por cento em peso.

[00067] A presente invenção compreende um processo para preparo do composto da fórmula (I), se apropriado partindo de ácido 2-

picolínico através de reação com cloreto de tionila para produzir o composto da fórmula (III) tal como descrito em "Preparation of the compound of the formula (III)", se apropriado subseqüentemente através de reação do composto da fórmula (III) com uma solução de metilamina aquosa para produzir o composto da fórmula (IV) tal como descrito em "Preparation of the compound of the formula (IV)", se apropriado subseqüentemente através de reação do composto da fórmula (IV) com 4-aminofenol para produzir o composto da fórmula (V) tal como descrito em "Preparation of the compound of the formula (V)", subseqüentemente através de reação do composto da fórmula (V) com isocianato de 4-cloro-3-trifluorometil-fenila tal como descrito em "Preparation of the compound of the formula (II)" e finalmente através de reação do composto da fórmula (II) com ácido p-toluenossulfônico tal como descrito em "Preparation of the compound of the formula (I)".

[00068] Preferência é dada a um processo para preparo do composto da fórmula (I), em que, em uma primeira etapa, o composto da fórmula (V) é reagido com isocianato de 4-cloro-3-trifluorometil-fenila em um solvente orgânico não-clorado, inerte com relação a isocianatos, a uma temperatura acima de 15°C para produzir o composto da fórmula (II) e, em uma segunda etapa, o composto da fórmula (II) é misturado com ácido p-toluenos-sulfônico.

[00069] Preferência é igualmente dada a obtenção do composto da fórmula (I) através primeiro de reação do composto da fórmula (IV) com 4-aminofenol sem adição de um sal de carbonato para produzir o composto da fórmula (V) e, se apropriado, precipitação do sal de ácido clorídrico do composto da fórmula (V) na presença de tetraidrofurano e/ou água, dissolução dele em água e, através de estabelecimento de um pH de 6 a 7, isolamento do composto da fórmula (V) através de cristalização, em segundo lugar através de reação do composto da fórmula (V) com isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenila em acetato de etila para produzir o composto da fórmula (II), e em terceiro lugar

através de reação do composto da fórmula (II) com ácido p-toluenossulfônico.

[00070] Preferência particular é dada a um processo para preparo do composto da fórmula (I), em que, em uma primeira etapa, o composto da fórmula (V) é reagido com isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenila em um solvente orgânico não-clorado, inerte com relação a isocianatos, a uma temperatura acima de 15°C para produzir o composto da fórmula (II) e, em uma segunda etapa, o composto da fórmula (II) é reagido com ácido p-toluenossulfônico em um solvente polar a uma temperatura de reação de 40°C até a temperatura de refluxo do solvente usado.

[00071] Preferência particular é dada igualmente a obtenção do composto da fórmula (I) através de primeiro reação de ácido 2-picolínico em um solvente inerte com relação a cloreto de tionila através de adição de cloreto de tionila e, se apropriado, um composto de brometo para produzir o composto da fórmula (III), em segundo lugar adição do composto da fórmula (III) sem isolamento, dissolvido em tolueno, a uma solução de metilamina aquosa para produzir o composto da fórmula (IV), em terceiro lugar através de reação do composto da fórmula (IV) com 4-aminofenol na presença de uma base para produzir o composto da fórmula (V), formando o sal de ácido clorídrico do composto da fórmula (V) na presença de tetraidrofurano e/ou água, dissolução dele em água e, através de estabelecimento de um pH de 6 a 7, isolamento do composto da fórmula (V) através de cristalização, em quarto lugar através de reação do composto da fórmula (V) com isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenila em, se apropriado, acetato de etila para produzir o composto da fórmula (II), e em quinto lugar através de reação do composto da fórmula (II) com ácido p-toluenossulfônico.

[00072] A presente invenção igualmente compreende um processo para preparo do composto da fórmula (II), se apropriado partindo de

ácido 2-picolínico através de reação com cloreto de tionila para produzir o composto da fórmula (III) tal como descrito em "Preparation of the compound of the formula (III)", se apropriado subsequente através de reação do composto da fórmula (III) com uma solução de metilamina aquosa para produzir o composto da fórmula (IV) tal como descrito em "Preparation of the compound of the formula (IV)", se apropriado subsequente através de reação do composto da fórmula (IV) com 4-aminofenol para produzir o composto da fórmula (V) tal como descrito em "Preparation of the compound of the formula (V)", e subsequente através de reação do composto da fórmula (V) com isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenila tal como descrito em "Preparation of the compound of the formula (II)".

[00073] Preferência é dada a obtenção do composto da fórmula (II) através de primeiramente reação do composto da fórmula (IV) com 4-aminofenol sem adição de um sal de carbonato para produzir o composto da fórmula (V) e, se apropriado, precipitação do sal de ácido clorídrico do composto da fórmula (V) na presença de tetraidrofurano e/ou água, dissolução dele em água e, através de estabelecimento de um pH de 6 a 7, isolamento do composto da fórmula (V) através de cristalização, e em segundo lugar através de reação do composto da fórmula (V) com isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenila em, se apropriado, acetato de etila.

[00074] Preferência particular é dada a obtenção do composto da fórmula (II) através primeiramente de reação de ácido 2-picolínico em um solvente inerte com relação a cloreto de tionila através de adição de cloreto de tionila e, se apropriado, um composto de brometo para produzir o composto da fórmula (III), em segundo lugar adição do composto da fórmula (III) sem isolamento, dissolvido em tolueno, a uma solução de metilamina aquosa e reação dele para produzir o composto da fórmula (IV), em terceiro lugar através de reação do composto da fórmula (IV) com 4-aminofenol na presença de uma base para

produzir o composto da fórmula (V), formando o sal de ácido clorídrico do composto da fórmula (V) na presença de tetraidrofurano e/ou água, dissolução dele em água e, através de estabelecimento de um pH de 6 a 7, isolamento do composto da fórmula (V) através de cristalização, em quarto lugar através de reação do composto da fórmula (V) com isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenila em, se apropriado, acetato de etila.

[00075] As reações são geralmente realizadas a pressão atmosférica. No entanto, também é possível trabalhar a pressão elevada ou a pressão reduzida (por exemplo em uma faixa de 0,5 a 5 bar).

[00076] A presente invenção igualmente inclui todas as combinações das áreas de preferência.

[00077] A presente invenção será ilustrada agora em detalhes com referência a exemplos preferidos não limitantes. A menos que especificado de outro modo, todas as quantidades referem-se a porcentagens em peso.

[00078] Abreviações:

DCI	ionização química direta (em MS)
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetila
EI	ionização de impacto de elétron (em MS)
ESI	ionização de eletrovaporização (em MS)
h	hora(s)
min	Minuto(s)
Boiling point	ponto de ebulição
MS	espectrometria de massa
RMN	espectroscopia de ressonância nuclear
THF	tetraidrofurano

[00079] Exemplos de Trabalho:

[00080] Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN foram registrados a temperatura ambiente usando espectrômetros de Bruker. Dimetilsulfóxido de deutério foi usado como solvente incluindo tetrametilsilano como padrão interno (se não de outra forma mencionado).

[00081] Espectros de MS foram registrados usando espectrômetros de Waters and Applied Biosystems. A intensidade de sinal relativa é especificada (em por cento com base no pico de base).

[00082] HPLC foi desempenhada usando HP 1100 de Hewlett Packard. As condições definidas são especificadas com os exemplos de trabalho respectivos.

[00083] Preparação de 4-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)amino]carbonil}amino]-fenóxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida e seu sal de tosilato

[00084] Estágio 1:

[00085] Cloridrato de cloreto de 4-cloropiridina-2-carbonila

[00086] Método 1a:

[00087] Ácido 2-picolínico (60 kg, 487 moles) é suspenso em clorobenzeno (85 kg) e aquecido a 70°C. Cloreto de tionila (262,5 kg, 2206 moles) é adicionado a um tal grau que a evolução de gás (principalmente SO<sub>2</sub> e HCl) pode ser controlada eficientemente. Depois de agitação a 70°C durante 1 hora, brometo de hidrogênio gasoso (6 kg, 74 moles) é passado no recipiente de reação durante 1 hora. A mistura de reação é em seguida aquecida então a 90°C e agitada durante 13 horas. Depois de resfriamento a 30°C, cloreto de tionila em excesso e a maioria do clorobenzeno são destilados sob pressão reduzida (vácuo final de 50 mbar a temperatura de jaqueta de 75°C). Tolueno (120 kg) é adicionado e a destilação a vácuo é repetida (vácuo final de 50 mbar a temperatura de jaqueta de 75°C) a fim de remover cloreto de tionila ainda permanecendo e a maioria do tolueno. Depois que tolueno foi adicionado novamente (225 kg), o cloridrato de cloreto de 4-cloropiridina-2-carbonila cru é usado no próximo estágio como a solução de tolueno.

[00088] Método 1b:

[00089] Ácido 2-picolínico (60 kg, 487 moles) é suspenso em clorobenzeno (85 kg) e brometo de tionila (5.1 kg, 25 moles) é adicionado.

Depois de aquecer a 72°C, cloreto de tionila (200 kg, 1681 moles) é adicionado a um tal grau que a evolução de gás (principalmente SO<sub>2</sub> e HCl) pode ser controlada eficientemente. A mistura de reação é aquecida subseqüentemente a 90°C e agitada durante 13 horas. Depois de resfriamento a 20°C, cloreto de tionila em excesso e a maioria do clorobenzeno são destilados sob pressão reduzida (vácuo final de 50 mbar a temperatura de jaqueta de 75°C). Tolueno (120 kg) é adicionado e a destilação a vácuo é repetida (vácuo final de 50 mbar a temperatura de jaqueta de 75°C) a fim de remover cloreto de tionila ainda permanecendo e a maioria do tolueno. Depois que tolueno foi adicionado novamente (225 kg), o cloridrato de cloreto de 4-cloropiridina-2-carbonila cru é usado no próximo estágio como a solução de tolueno.

[00090] Método 1c:

[00091] Ácido 2-picolínico (28,3 kg, 230 moles) e brometo de sódio (3,8 kg, 37 moles) são suspensos em clorobenzeno (40 kg). Depois de aquecer a 50°C, cloreto de tionila (94,5 kg, 794 moles) é adicionado a um tal grau que a evolução de gás (principalmente SO<sub>2</sub> e HCl) pode ser controlada eficientemente. A mistura de reação é aquecida subseqüentemente a 85°C e agitada durante 19 horas. Depois de resfriamento a 20°C, cloreto de tionila em excesso e a maioria do clorobenzeno são destilados sob pressão reduzida (vácuo final de 50 mbar a temperatura de jaqueta de 75°C). Tolueno (62 kg) é adicionado e a destilação a vácuo é repetida (vácuo final de 50 mbar a temperatura de jaqueta de 75°C) para remover cloreto de tionila que ainda permanece e a maioria do tolueno. Depois que tolueno foi adicionado novamente (80 kg), o cloridrato de cloreto 4-cloropiridina-2-carbonila cru é usado no próximo estágio como a solução de tolueno.

[00092] Estágio 2:

[00093] 4-cloro-N-metilpiridina-2-carboxamida

[00094] Um recipiente de reação é carregado com metilamina como uma solução aquosa a 40% (117 kg, 1507 moles de metilamina). Água

(97,5 kg) é adicionada e a solução é resfriada a -5°C. Uma solução do cloridrato de cloreto de 4-cloropiridina-2-carbonila cru (aproximadamente 330 kg, inclusive tolueno, obtido de 60 kg de ácido 2-picolínico pelo processo detalhado no estágio 1 / método 1a) em tolueno é adicionada a um tal grau que a temperatura da mistura de reação não exceda 30°C. Depois de agitação mais adiante a 20°C durante 1 hora, os componentes insolúveis são filtrados da mistura de reação. Depois que as fases foram separadas, a fase orgânica é lavada com água (90 kg). Para melhor separação de fase, 5 kg de cloreto de sódio são adicionados. A maioria do tolueno é destilado da fase orgânica sob pressão reduzida (vácuo final de 40 mbar a temperatura de jaqueta de 95°C). A 4-cloro-*N*-metilpiridina-2-carboxamida crua é desta forma obtida como um óleo de cor laranja a marrom escuro e é usada no próximo estágio sem purificação adicional.

[00095] O produto cru pode ser purificado pelo sal de cloridrato e isolado:

[00096] Ácido clorídrico a 37% (354 g, 3,59 moles) é adicionado com agitação a uma solução da 4-cloro-*N*-metilpiridina-2-carboxamida crua (500 g, 2,93 moles) em acetona (2 kg) a um tal grau que a temperatura da mistura de reação não exceda 40°C. Depois de resfriamento a aproximadamente 5°C, agitação é continuada durante 1 hora. O produto é filtrado, lavado com acetona (580 g) e secado sob pressão reduzida (50°C, 80 mbar). Deste modo, 521 g (86% de teoria) de cloridrato de 4-cloro-*N*-metilpiridina-2-carboxamida é obtido.

[00097] ponto de ebulição 166 a 168°C

[00098] <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 Mhz): δ = 2,83 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3,88 (br. s, HCl / H<sub>2</sub>O); 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)

[00099] MS [DCI, NH<sub>3</sub>]: *m/e* = 188 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 171 [M+H]<sup>+</sup> (M = base livre).

[000100] Estágio 3:



[000101] 4-(4-Aminofenóxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida

[000102] Método 3a:

[000103] Em um recipiente de reação, aproximadamente 93 kg de 4-cloro-N-metilpiridina-2-carboxamida crua (obtida a partir de 60 kg de ácido 2-picolínico nas etapas de reação acima mencionadas) são misturados com dimetilformamida (445 kg) e à solução são adicionados sucessivamente p-aminofenol (50,5 kg, 463 moles) e *terc*-butóxido de potássio (273 kg, 487 moles de uma solução a 20% em tetraidrofurano). Os conteúdos de recipiente são aquecidos a 90°C e agitados nesta temperatura durante 2 horas. Depois de resfriamento a 15°C, tetraidrofurano (212 kg) é adicionado e ácido clorídrico a 37% (116,5 kg, 1181 moles) é adicionado a um tal grau que a temperatura da mistura de reação não exceda 30°C. Depois de agitação subsequente durante 1 hora, o produto precipitado é filtrado e lavado duas vezes com tetraidrofurano (178 kg cada vez). Depois de secagem a sopro, o produto é dissolvido em água destilada (570 kg) e um pH de 3,3 a 3,5 é inicialmente estabelecido a 20°C através de adição de solução de hidróxido de sódio a 10% (193 kg, 483 moles). Neste pH, a solução é semeada com o composto do título (0,5 kg) e subsequente agitada durante 30 minutos. Posteriormente, adição de solução de hidróxido de sódio a 10% adicional (118 kg, 296 moles) a 20°C dentro de 1 hora estabelece um pH de 6 a 7 e a mistura é agitada durante um adicional de 30 minutos. A suspensão é filtrada, o sólido é lavado com água destilada (350 kg) e secado a aproximadamente 60°C sob pressão reduzida. 92 kg (78% de teoria durante três estágios) do composto do título são obtidos.

[000104] Método 3b:

[000105] Em um recipiente de reação, aproximadamente 93 kg de 4-cloro-N-metilpiridina-2-carboxamida crua (obtida partindo de 60 kg de ácido 2-picolínico nas etapas de reação de acima mencionadas) são sucessivamente misturados com tetraidrofurano (350 kg), 4-aminofenol

(58,4 kg, 535 moles), hidrogenossulfato de tetra-*N*-butilamônio (33,1 kg, 97,5 moles), hidróxido de sódio sólido (29,1 kg, 726 moles) e solução de hidróxido de sódio a 45% (65,3 kg, 734 moles). A mistura é aquecida a 65°C e agitada nesta temperatura durante 8 horas. Depois de resfriamento a 20°C, ácido clorídrico a 37% (238 kg, 2408 moles) é adicionado a um tal grau que a temperatura da mistura de reação não exceda 25°C. Depois de agitação mais adiante durante 1 hora, o produto precipitado é filtrado e lavado com tetraidrofurano (300 kg). Depois que o produto ainda úmido foi dissolvido em água (920 kg), o pH da mistura é ajustado de pH 3 a 3,5 a 20°C através de adição de solução de hidróxido de sódio a 22,5% (70,7 kg, 398 moles). A mistura é semeada com o composto do título (0,5 kg), e a adição de solução de hidróxido de sódio a 22,5% (50 kg, 281 moles) é continuada até que um pH de 6 a 7 fosse atingido. A suspensão é agitada mais adiante durante 1 hora, e o produto é filtrado subseqüentemente, lavado com água (150 kg) e secado sob pressão reduzida (50°C, vácuo final < 40 mbar). Deste modo, 88 kg (74% de teoria durante três estágios) do composto do título são obtidos como cristais marrons claros.

[000106] ponto de fusão 114 a 116°C

[000107] <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 Mhz): δ = 2,78 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H, NCH<sub>3</sub>); 5,21 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,64, 6,86 (quarteto de AA'BB', *J* = 8,6 Hz, 4H, aromático); 7,08 (dd, *J* = 2,4, 5,4 Hz, 1H, 5-H); 7,33 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, 3-H); 8,46 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, 6-H); 8,78 (br. d, *J* = 4,5 Hz, 1H, NH)

[000108] MS (EI): *m/e* = 243 [M]<sup>+</sup>, 186 [M-CONHCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 109.

[000109] HPLC: Inertsil ODS 3, 5µm, ID 3 mm, comprimento 25 cm, (fase estacionária); fluxo: 0,5 mL/minuto; 245 nm; eluente A: tampão de acetato de amônio neutro, eluente B: 20 mL de tampão de acetato de amônio neutro, 400 mL de acetonitril, 400 mL de metanol; gradiente linear 12,5% de B - > 100% de B (15 minutos).

[000110] Tempo de retenção: 12,6 minutos; pureza: >95%.

[000111] Estágio 4:

[000112] 4-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino)carbonil]amino}fenóxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida

[000113] 4-(4-Aminofenóxi)-N-metil-2-piridinacarboxamida (52,3 kg, 215 moles) é suspenso em acetato de etila (146 kg) e a suspensão é aquecida a aproximadamente 40°C. Isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenila (50 kg, 226 moles), dissolvido em acetato de etila (58 kg), é em seguida adicionado a um tal grau que a temperatura é mantida abaixo de 60°C. Depois de resfriamento a 20°C dentro de 1 hora, a mistura é agitada durante um adicional de 30 minutos e o produto é filtrado. Depois de lavagem com acetato de etila (30 kg), o produto é secado sob pressão reduzida (50°C, 80 mbar). 93 kg (93% de teoria) do composto do título são obtidos como cristais incolores a ligeiramente castanhos.

[000114] ponto de fusão 206 a 208°C

[000115] <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 Mhz): δ = 2,79 (d, J = 4,4 Hz, 3H, NCH<sub>3</sub>); 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 a 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, NHCH<sub>3</sub>); 9,05 (br. s, 1H, NHCO); 9,25 (br. s, 1H, NHCO)

[000116] MS (ESI, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O): m/e = 465 [M+H]<sup>+</sup>.

[000117] Estágio 5:

[000118] Tosilato de 4-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino)carbonil]amino}fenóxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida

[000119] Método 5a:

[000120] 4-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino)carbonil]amino}fenóxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida (47,5 kg, 100 moles) é suspensa em etanol (432 kg) e

monidrato de ácido p-toluenossulfônico (6,8 kg, 36 moles) é adicionado. A mistura é agitada durante 15 minutos e a suspensão foi aquecida a 74°C dentro de 0,5 hora. Depois que a mistura é clarificada através de filtração, monidrato de ácido p-toluenossulfônico adicional (16,8 kg, 88 moles) é adicionado dentro de 40 minutos como uma solução filtrada em etanol (41 kg). A cristalização do produto é induzida através de sementeira a 74°C com 0,63 kg do composto do título. Depois de resfriamento a 3°C dentro de 120 minutos, a mistura é agitada durante um adicional de 1 hora e o produto é filtrado. O sólido é lavado duas vezes com etanol (88 kg cada vez) e secado sob pressão reduzida. 58 kg (91% de teoria) do composto do título são obtidos como cristais incolores a ligeiramente castanhos.

[000121] ponto de fusão 223 a 231°C (fusão sob decomposição)

[000122] <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 Mhz): δ = 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,79 (d, J = 4,8 Hz, 3H, NCH<sub>3</sub>); 5,9 (br. s, 1H, SO<sub>3</sub>H), 7,14 (d, J = 7,9 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H); 7,17 a 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, NHCH<sub>3</sub>); 9,10 (br. s, 1H, NHCO); 9,30 (br. s, 1H, NHCO).

[000123] MS (ESI, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O): m/e = 465 [M+H]<sup>+</sup>.

[000124] HPLC: Zorbax Eclipse XDB C-8, 3,5 µm, ID 2,1 mm, comprimento 15 cm (fase estacionária); fluxo: 0,6 mL/minuto; 235 nm; eluente A: tampão de fosfato ácido, eluente B: etanol/acetonitril=4/6 (V/V), gradiente linear 5% de B - > 43,5% de B (22 minutos), gradiente linear subsequente 43,5% de B - > 90% de B (8 minutos).

[000125] Tempos de retenção: ácido p-toluenossulfônico: (Rt 1,8 minuto); composto do título: (Rt 25,5 minutos) pureza: >99%.

[000126] Método 5b:

[000127] 4-{4-[[4-Cloro-

3(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]fenóxi}-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (50 g, 0,1076 mol) é suspensa em isopropanol (300 g). Subseqüentemente, monodrato de ácido p-toluenossulfônico (7,4 g, 0,039 mol) e 50 g de água são adicionados. Depois que a suspensão foi aquecida a 74°C dentro de 1 hora, ela é filtrada e uma solução filtrada de monodrato de ácido p-toluenossulfônico (17,13 g, 0,09 mol) em isopropanol (50 g) é adicionada a 70°C dentro de 40 minutos. Depois de sementeada a 74 °C com o composto do título, a mistura é resfriada a 30°C dentro de 90 minutos e isopropanol e água são destilados sob pressão reduzida (70 a 100 mbar) dentro de 1,5 a 3 horas. Durante a destilação isopropanol (400 g) é adicionado. Posteriormente a mistura é agitada a 20°C durante 0,5 hora. O produto é filtrado, lavado duas vezes com isopropanol (140 g cada vez) e secado sob pressão reduzida. 61,9 g (90% de teoria) do composto do título é obtido como cristais incolores a ligeiramente castanhos.

[000128] Método 5c:

[000129] 4-{4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]fenóxi}-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (50 g, 0,1076 mol) é suspensa em acetato de etila (500 g) e água (10 g). A mistura é aquecida a 69°C dentro de 0,5 hora e uma solução filtrada de monodrato de ácido p-toluenossulfônico (3,26 g, 0,017 mol) em mistura de água (0,65 g) e acetato de etila (7,2 g) é adicionada. Depois de filtração, uma solução filtrada de monodrato de ácido p-toluenossulfônico (22 g, 0,11 mol) em uma mistura de acetato de etila (48 g) e água (4,34 g) é adicionada. A mistura é resfriada a 23°C dentro de 2 horas. O produto é filtrado, lavado duas vezes com acetato de etila (92,5 g cada vez) e secado sob pressão reduzida. 65,5 g (96% de teoria) do composto do título são obtidos como cristais incolores a ligeiramente castanhos.

[000130] Método 5d: (estágio 4 + 5 como um processo de um estágio)

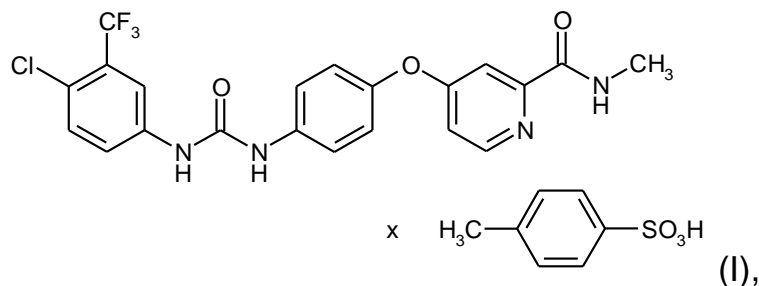
[000131] 4-(4-Aminofenóxi)-*N*-metil-2-piridinacarboxamida (26,2 g, 0,1077 mol) é suspensa em acetato de etila (320 g) e a suspensão é aquecida a aproximadamente 40°C. Depois de filtração uma solução filtrada de isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenila (25 g, 0,113 mol) em acetato de etila (32 g), é adicionada a um tal grau que a temperatura é mantida abaixo de 40°C. A mistura é aquecida a 71°C dentro de 30 minutos e, depois de adição de 10 g de água, uma solução filtrada de monidrato de ácido p-toluenossulfônico (24,8 g, 0,13 mol), em uma mistura de acetato de etila (20,4 g) e água (6,7 g), é dosada dentro de 40 minutos. Depois de filtração, semeando com o composto do título a 71°C e resfriamento a 25°C dentro de 2 horas, o produto é filtrado. Depois de lavagem duas vezes com acetato de etila (92,5 g), o produto é secado sob pressão reduzida (50°C, 125 mbar). 65,8 kg (96,0% de teoria) do composto do título é obtido como cristais incolores a ligeiramente castanhos.

[000132] Método 5e: (estágio 4 + 5 como um processo de um estágio)

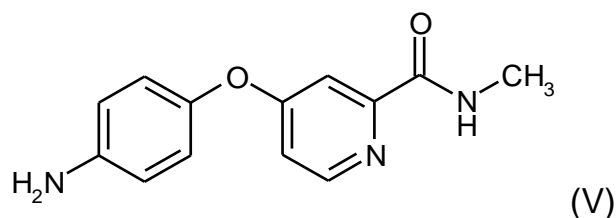
[000133] 4-(4-Aminofenóxi)-*N*-metil-2-piridinacarboxamida (10,4 g, 0,0427 mol) é dissolvida a 25°C em tetraidrofurano (44,4 g) e isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenila (10 g, 0,0448 mol), dissolvido em tetraidrofurano (6,8 g), é adicionado a um tal grau que a temperatura é mantida abaixo de 25°C. A mistura é aquecida a 64°C dentro de 0,5 hora e depois de filtração, uma solução filtrada de monidrato de ácido p-toluenossulfônico (9,7 g, 0,05 mol), dissolvido em tetraidrofurano (27 g), é adicionada. Subseqüentemente, a mistura é filtrada, semeada com o composto do título a 64°C e resfriada a 0°C dentro de 3 horas e o produto é filtrado. Depois de lavagem duas vezes com tetraidrofurano (18,5 g), o produto é secado sob pressão reduzida (50°C, 300 mbar). 22,2 kg (81,6% de teoria) do composto do título são obtidos como cristais incolores a ligeiramente castanhos.

## REIVINDICAÇÕES

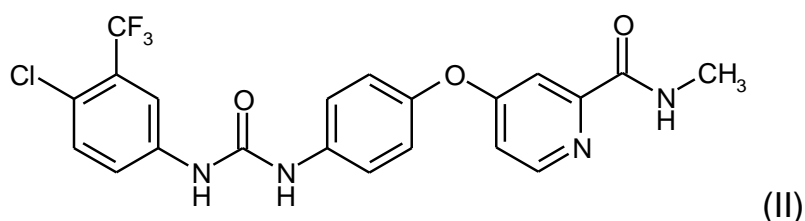
### 1. Processo para preparo do composto da fórmula (I)



caracterizado pelo fato de que compreende, em uma primeira etapa, reação do composto da fórmula (V)



com isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenila em um solvente orgânico não-clorado, inerte com relação a isocianatos, através de inicialmente carregamento do composto da fórmula (V) a uma temperatura de 20°C a 60°C e mistura com isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenila de um tal modo que a temperatura de reação não exceda 70°C para produzir o composto da fórmula (II)

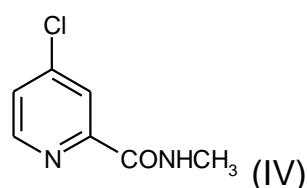


e, em uma segunda etapa, mistura do composto da fórmula (II) com ácido p-toluenossulfônico em um solvente polar a uma temperatura de reação de 40°C até a temperatura de refluxo do solvente usado.

2. Processo para preparo do composto da fórmula (II), caracterizado pelo fato de que compreende reação do composto da fórmula (V) com 4-cloro-3-trifluorometilfenila em um solvente orgânico não-clorado, inerte com relação a isocianatos, através de inicialmente

carregamento do composto da fórmula (V) a uma temperatura de 20°C a 60°C e mistura com isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenila de um tal modo que a temperatura de reação não exceda 70°C isocianato para produzir o composto da fórmula (II).

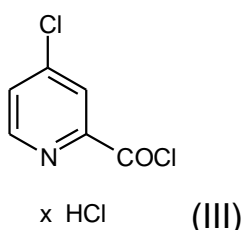
3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (V) é preparado através de reação do composto da fórmula (IV)



com 4-aminofenol sem adição de um sal de carbonato.

4. Processo de quaisquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que, na preparação do composto da fórmula (V), o sal de ácido do composto da fórmula (V) é primeiro precipitado, isolado, dissolvido novamente, misturado com uma base, e em seguida o composto da fórmula (V) é isolado através de cristalização.

5. Processo de acordo com a reivindicação 3 ou 4, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (IV) é preparado através de reação do composto da fórmula (III)



com uma solução de metilamina aquosa.

6. Processo de reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (III) é preparado através de uso de um solvente inerte com relação a cloreto de tionila, adicionando cloreto de tionila a ácido 2-picolínico e sem uso de dimetilformamida.

7. Processo para preparo do composto da fórmula (I), caracterizado pelo fato de que é através de reação do composto da fórmula



(II) com ácido p-toluenossulfônico, compreendendo execução da reação em um solvente polar a uma temperatura de reação de 40°C até a temperatura de refluxo do solvente usado e mistura de água à mistura.

8. Processo para preparo do composto da fórmula (I), caracterizado pelo fato de que é através de

a) reação do composto da fórmula (IV) com 4-aminofenol sem adição de um sal de carbonato para produzir o composto da fórmula (V),

b) reação do composto da fórmula (V) com isocianato de 4-cloro-3-trifluorometil-fenila produzir o composto da fórmula (II) e

c) reação do composto da fórmula (II) com ácido p-toluenossulfônico.

9. Processo para preparo do composto da fórmula (I), caracterizado pelo fato de que é através de

a) reação do composto da fórmula (III) com uma solução de metilamina aquosa para produzir o composto da fórmula (IV),

b) reação do composto da fórmula (IV) com 4-aminofenol para produzir o composto da fórmula (V),

c) reação do composto da fórmula (V) com isocianato de 4-cloro-3-trifluorometil-fenila produzir o composto da fórmula (II) e

d) reação do composto da fórmula (II) com ácido p-toluenossulfônico.

10. Processo para preparo do composto da fórmula (I), caracterizado pelo fato de que é através de

a) adição de cloreto de tionila ao ácido 2-picolínico em um solvente inerte com relação a cloreto de tionila sem uso de dimetilformamida e reação para produzir o composto da fórmula (III),

b) reação do composto da fórmula (III) com metilamina produzir o composto da fórmula (IV),

c) reação do composto da fórmula (IV) com 4-aminofenol para produzir o composto da fórmula (V),

d) reação do composto da fórmula (V) com isocianato de 4-cloro-3-trifluorometil-fenila para produzir o composto da fórmula (II) e

e) reação do composto da fórmula (II) com ácido p-toluenossulfônico.

11. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, ou 3 a 10, caracterizado pelo fato de que monodrato de ácido p-toluenossulfônico é usado.