

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580037368.4

[43] 公开日 2007年10月10日

[11] 公开号 CN 101052619A

[22] 申请日 2005.9.20

[21] 申请号 200580037368.4

[30] 优先权

[32] 2004.9.29 [33] EP [31] 04023131.8

[86] 国际申请 PCT/EP2005/010118 2005.9.20

[87] 国际公布 WO2006/034796 英 2006.4.6

[85] 进入国家阶段日期 2007.4.28

[71] 申请人 拜耳医药保健股份公司

地址 德国莱沃库森

[72] 发明人 M·洛格斯 R·格林 O·库恩

M·马索斯 K·莫尔斯

M·米勒-格利曼 J·斯蒂尔

M·伯维 J·兰茨 W·黑尔曼

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 关立新 李连涛

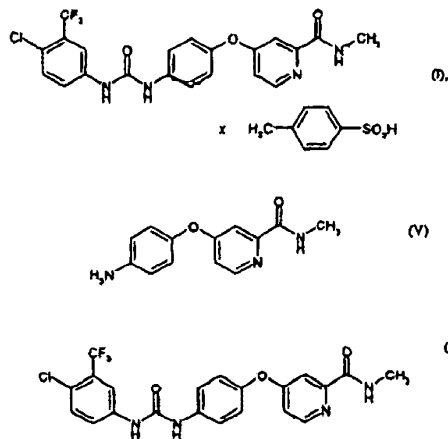
权利要求书3页 说明书18页

[54] 发明名称

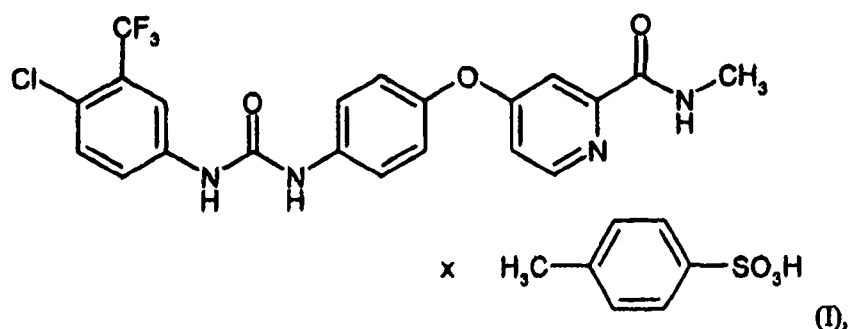
制备4-{4-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基)氨基]苯氧基}-N-甲基吡啶-2-甲酰胺的方法

[57] 摘要

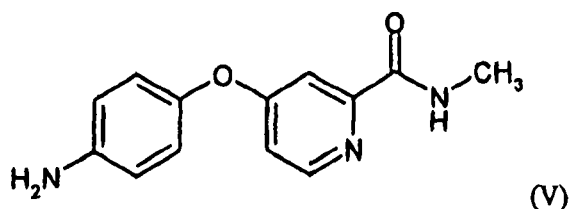
本发明涉及制备4-{4-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基)氨基]苯氧基}-N-甲基吡啶-2-甲酰胺及其甲苯磺酸盐[见式(I)]的方法,该方法包括以下步骤:第一步,使式(V)化合物与4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯在对异氰酸酯呈惰性的非氯化有机溶剂中反应,该反应是通过首先在20°C-60°C的温度下加入式(V)化合物,然后以使反应温度不超过70°C的方式与4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯混合来进行的,结果生成式(II)化合物;第二步,在40°C至所用溶剂回流温度的反应温度下,在极性溶剂中混合式(II)化合物和对甲苯磺酸。



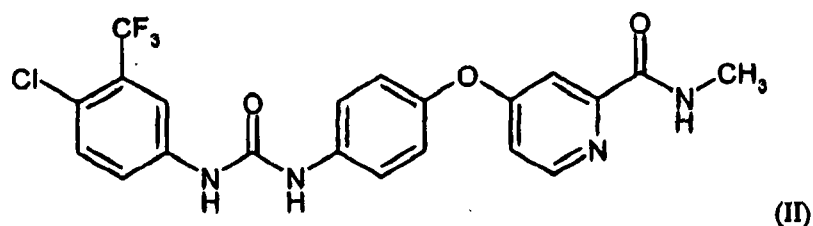
1、制备式(I)化合物的方法:



该方法包括: 第一步, 使式(V)化合物



与 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯在对该异氰酸酯呈惰性的非氯化有机溶剂中反应, 该反应是通过首先在 20℃-60℃ 的温度下加入式(V)化合物, 然后以使反应温度不超过 70℃ 的方式与 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯混合来进行的, 从而生成式(II)化合物:

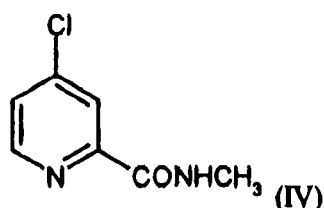


第二步, 在 40℃ 至所用溶剂回流温度的反应温度下, 在极性溶剂中混合式(II)化合物与对甲苯磺酸。

2、制备式(II)化合物的方法, 该方法包括使式(V)化合物与 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯在对该异氰酸酯呈惰性的非氯化有机溶剂中反

应，该反应是通过首先在 20℃-60℃ 的温度下加入式(V)化合物，然后以使反应温度不超过 70℃ 的方式与 4-氯-3-氟甲基苯基异氰酸酯混合来进行的，从而生成式(II)化合物。

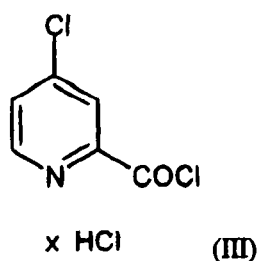
3、权利要求 1-2 中任一项的方法，其中式(V)化合物是由式(IV)化合物



与 4-氨基苯酚在不加入碳酸盐的情形下反应制得的。

4、权利要求 1-3 中任一项的方法，其中，在式(V)化合物的制备中，首先沉淀出式(V)化合物的酸式盐，将其分离、再溶解并与碱混合，然后通过结晶分离得到式(V)化合物。

5、权利要求 3 或 4 的方法，其中式(IV)化合物是由式(III)化合物



与甲胺水溶液反应制得的。

6、权利要求 5 的方法，其中式(III)化合物是通过使用对亚硫酸氯呈惰性的溶剂、将亚硫酸氯加到 2-吡啶甲酸中、并且不使用二甲基甲酰胺的方式制备的。

7、通过式(II)化合物与对-甲苯磺酸反应制备式(I)化合物的方法，该方法包括在 40℃ 至所用溶剂回流温度的反应温度下在极性溶剂中进行所述反应，并且向混合物中混入水。

8、制备式(I)化合物的方法，包括：

a) 在不加入碳酸盐的情形下使式(IV)化合物与 4-氨基苯酚反应，生成式(V)化合物，

b) 使式(V)化合物与 4-氯-3-三氟甲基-苯基异氰酸酯反应, 生成式(II)化合物, 和

c) 使式(II)化合物与对-甲苯磺酸反应。

9、制备式(I)化合物的方法, 包括:

a) 使式(III)化合物与甲胺水溶液反应, 生成式(IV)化合物,

b) 使式(IV)化合物与 4-氨基苯酚反应, 生成式(V)化合物,

c) 使式(V)化合物与 4-氯-3-三氟甲基-苯基异氰酸酯反应, 生成式(II)化合物, 和

d) 使式(II)化合物与对-甲苯磺酸反应。

10、制备式(I)化合物的方法, 包括:

a) 在不使用二甲基甲酰胺的情形下, 向处于对亚硫酸氯呈惰性的溶剂中的 2-吡啶甲酸中加入亚硫酸氯, 使之反应, 生成式(III)化合物,

b) 使式(III)化合物与甲胺反应, 生成式(IV)化合物,

c) 使式(IV)化合物与 4-氨基苯酚反应, 生成式(V)化合物,

d) 使式(V)化合物与 4-氯-3-三氟甲基-苯基异氰酸酯反应, 生成式(II)化合物, 和

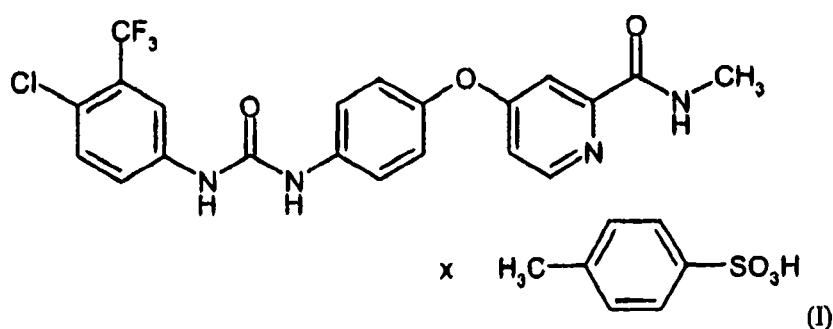
e) 使式(II)化合物与对-甲苯磺酸反应。

11、权利要求 1、或 3-10 中任一项的方法, 其中使用对-甲苯磺酸一水合物。

制备 4-{4-[[{4-氯-3-(三氟甲基)苯基}氨基]羰基]氨基}苯氧基}-N-甲基吡啶-2-甲酰胺的方法

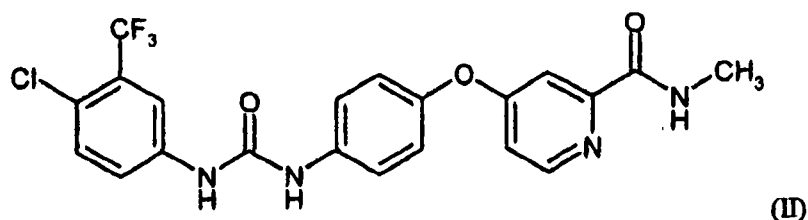
本发明涉及制备 4-{4-[[{4-氯-3-(三氟甲基)苯基}氨基]羰基]氨基}苯氧基}-N-甲基吡啶-2-甲酰胺及其甲苯磺酸盐的方法。

4-{4-[[{4-氯-3-(三氟甲基)苯基}氨基]羰基]氨基}苯氧基}-N-甲基吡啶-2-甲酰胺的甲苯磺酸盐在 WO 03/068228 和 WO 03/047579 中都有记载，并且可用式(I)化合物表示：



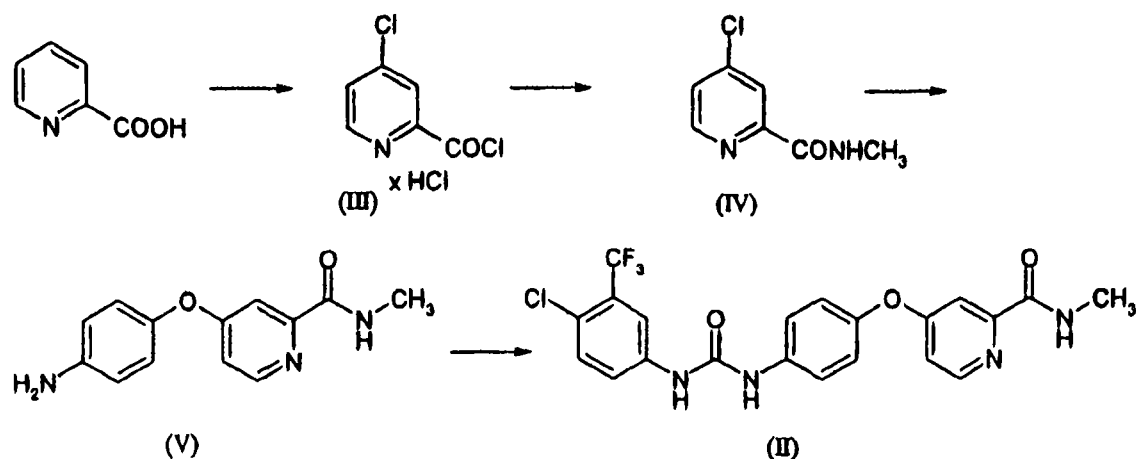
WO 03/068228 尤其涉及式(I)化合物在治疗其中血管生成在例如肿瘤生长中起重要作用的病症方面的应用。WO 03/047579 涉及与细胞毒性或细胞静止化合物联合用于治疗癌症的芳基脲。

化合物 4-{4-[[{4-氯-3-(三氟甲基)苯基}氨基]羰基]氨基}苯氧基}-N-甲基吡啶-2-甲酰胺记载于 WO 00/42012 中，并且可用式(II)化合物表示：



WO 00/42012 中公开的化合物及其盐例如甲苯磺酸盐在该文献中被称作酶 Raf 激酶的抑制剂，可以用于治疗诸如癌症之类病症。

WO 00/42012 和 Bankston 等 (Organic Process Research & Development; 2002, 6, 777-781) 描述了同一种制备化合物(II)的方法, 该方法可用下面的流程图说明:



在第一步中, 使用吡啶甲酸, 通过在亚硫酸氯中与加入的二甲基甲酰胺反应, 制备式(III)的酰氯盐。在第二步中, 使上述盐与甲胺反应, 生成式(IV)的甲基酰胺, 其中甲胺以在四氢吡喃中的溶液形式使用。随后在二甲基甲酰胺中在加有叔丁醇钾和碳酸钾的情形下与 4-氨基苯酚反应, 得到式(V)的醚, 提取分离, 再进一步与 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯在二氯甲烷中反应, 转化为式(II)化合物。

尽管现有技术公开的方法能够有效地用于制备式(II)化合物, 但当以工业规模制备该化合物进而再制备式(I)化合物时, 如同在任何工业方法中一样, 诸如产品得率与工艺效率、安全性与经济性之类因素都是非常重要的。

本发明的目的是提供一种以工业规模(千克到公吨范围)制备式(II)化合物及其甲磺酸盐的方法, 该方法能够满足生产方面尤其是药物制备中应用的标准, 并且能够改善纯度、环境相容性、工业可使用性、安全性以及体积得率。本发明实现了这一目的。

在本发明的式(I)化合物的制备中, 通过加入水和/或在反应容器中预先加入一定量的对甲苯磺酸能够增大式(II)化合物的溶解性并由此获得高体积得率。这样, 按照 GMP 生产, 能够实现澄清过滤。

在本发明的由式(V)化合物与 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯反应

制备式(II)化合物过程中，可以例如不使用二氯甲烷溶剂、并能缩短反应时间。

在本发明由(IV)化合物与 4-氨基苯酚反应制备式(V)化合物的过程中，与现有技术方法相比，可以免除技术成本高且不方便的提取步骤、显著增加体积得率、通过分离纯化其二盐酸盐能够获得较高纯度的产物、以及，适当时，还可以免除二甲基甲酰胺的使用。令人惊奇的是，与现有技术相比，也可以免除碳酸钾的使用。

在本发明由式(III)化合物与甲胺反应制备式(IV)化合物的过程中，令人惊奇的是，尽管存在式(III)酰氯，但依然可以使用水溶液。另外，与现有方法相比，例如后处理被简化。

在本发明使用 2-吡啶甲酸制备式(III)化合物的过程中，与现有方法相比，能够更好地控制反应进程，从而增大了该反应的安全性，尤其是以工业规模进行时更是如此。由于加入了溴化合物，则可以免除二甲基甲酰胺/亚硫酰氯的使用(它们能形成二甲基氨基甲酰氯)。同样也可以免除腐蚀性产物分离步骤。本发明方法从 2-吡啶甲酸开始到式(V)化合物的三步总收率高于现有方法。

本发明提供一种制备式(I)化合物的方法，该方法包括以下步骤：第一步，在高于 15℃ 的温度下，使式(V)化合物与 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯在对异氰酸酯呈惰性的非氯化有机溶剂中反应，生成式(II)化合物；第二步，混合式(II)化合物和对甲苯磺酸。

式(I)化合物的制备：

本发明包括由式(II)化合物与对甲苯磺酸反应制备式(I)化合物的方法，其中，反应是在从 40℃ 到高达所用溶剂回流温度的反应温度下在极性溶剂中进行。

本发明式(I)化合物的制备通过在极性溶剂中使式(II)化合物与对甲苯磺酸反应完成，反应温度例如从 40℃ 到高达所用溶剂的回流温度，优选从 50℃ 到高达所用溶剂的回流温度，更优选从 50℃ 到 90℃。为了改进式(II)化合物的溶解性，必要时能够澄清过滤和减少溶剂的量，以便保持式(II)化合物为溶液形式，首先使式(II)化合物与低于 1mol，优选 0.10-0.7 mol，更优选 0.13-0.4 mol 的对甲苯磺酸反应，在每种情况下都是以 1mol 式(II)化合物为基准。最初混合的对甲苯磺酸量的优选范围依据所用溶剂可以在一定程度上变化。如果合适，可以

与水，优选 12-14%的水混合，以有机溶剂的量为基准。随后，升温反应混合物到反应温度，必要时加以过滤。然后，加入需要量对甲苯磺酸的剩余量。任选地，将反应混合物与式(I)化合物的晶种混合，并加以冷却。最后通过结晶和过滤来分离式(I)化合物。如果向反应混合物中加入了水，通过例如蒸馏和/或加入极性溶剂的方式除去水而能提高式(I)化合物的得率。其后，反应混合物中水的含量等于或小于 5%。必要时，式(II)化合物可以以前一步骤得到的粗产物形式或以溶液或悬浮液形式(例如乙酸乙酯或四氢呋喃溶液)使用。

在本发明通过混合式(II)化合物与对甲苯磺酸制备式(I)化合物过程中，向反应混合物中加入水，必要时进行澄清过滤。

特别优选首先加入在极性溶剂中的式(II)化合物，然后加入对甲苯磺酸，必要时以其在极性溶剂中的溶液或悬浮液形式加入。

对甲苯磺酸可以以无水形式或以水合物的形式使用。优选使用对甲苯磺酸一水合物。

本发明制备式(I)化合物所需要的对甲苯磺酸的量大于或等于 1mol，优选 1-3 mol，更优选 1-1.5 mol，在每种情况下都是以 1mol 的式(II)化合物为基准。反应混合物中式(II)化合物的浓度为例如 5-30，优选 5-15 的重量百分比。反应混合物中对甲苯磺酸的浓度为例如 1-15，优选 2-10 的重量百分比。

在本发明制备式(I)化合物的方法中，合适的极性溶剂为例如包含至少一个羟基的有机溶剂、四氢呋喃、乙酸乙酯或所述溶剂混合物。优选的溶剂为甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、仲丁醇、异丁醇、正戊醇、甘油、乙二醇、二噁烷、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、乙酸乙酯或所述溶剂的混合物。特别优选乙醇、四氢呋喃、异丙醇、乙酸乙酯或这些溶剂的混合物。

为了增加反应混合物的溶解性和减少溶剂的用量并由此提高体积得率，令人惊奇的是，可以向所用溶剂中加入一定量的水。这种情形比较令人惊奇，因为式(I)化合物与式(II)化合物在水中的溶解性都小(25℃下均 <0.01 mg/10ml)。当向溶剂中加入水时，优选溶剂/水之比达到例如 4:1 到 60:1，优选 6:1 到 55:1。但水的含量不应当多至阻碍式(I)化合物的结晶。否则，可以通过例如蒸馏将水移去。结晶时的含水量优选等于或小于 5%。

式(II)化合物的制备:

本发明还包括由式(V)化合物与 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯反应制备式(II)化合物的方法,其中该反应是在对异氰酸酯呈惰性的非氯化有机溶剂中进行。

本发明式(V)化合物与市售 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯生成式(II)化合物的反应是在高于 15℃且低于 70℃的温度下进行,例如在 20℃-60℃、优选 25℃-60℃、更优选 30℃-60℃的温度下进行。优选首先在 20-60℃、更优选 30-50℃的温度下加入在适当有机溶剂中的式(V)化合物,然后再与 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯混合,必要时将后者溶解或悬浮在适当溶剂中,使反应温度不超过 70℃、优选不超过 65℃、更优选不超过 60℃。必要时,将式(II)化合物粗产物溶解或悬浮在适当溶剂(优选四氢呋喃或乙酸乙酯)中用于后面的步骤。式(II)化合物优选通过冷却反应混合物到例如-10至 40℃、优选 0-30℃、更优选 10-25℃的温度从反应混合物中加以结晶进行分离。

式(V)化合物与 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯生成式(II)化合物的反应中的适当有机溶剂是对异氰酸酯呈惰性的非氯化有机溶剂,优选四氢呋喃、乙酸乙酯、二噁烷、甲基叔丁基醚、二甲氧基乙烷或上述溶剂的混合物。特别优选乙酸乙酯或四氢呋喃。

以 1 摩尔式(V)化合物为基准,4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯的用量为 0.9-5 mol、优选 1-3 mol、更优选 1-2 mol。反应混合物中 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯的浓度为 5-30%重量,优选 10-20%重量,而式(V)化合物在反应混合物中的浓度为 5-30%重量,优选 10-20%重量。

以溶液形式存在的式(II)化合物无需进一步后处理或分离可以直接用于下一步骤。

式(V)化合物的制备:

变型方法 A

本发明同样包括在不加入碳酸盐情形下由式(IV)化合物与 4-氨基苯酚反应制备式(V)化合物的方法。

式(IV)化合物与 4-氨基苯酚生成式(V)化合物的反应优选在碱存在下,在适当溶剂中于 25℃至溶剂回流温度(优选从 60 至 110℃)下进行,反应时间 1-12 小时,优选 1-7 小时,更优选 1-4 小时。例如,将其冷却到 0-30℃,优选冷却到 5-25℃。为了获得比现有技术具有更高纯度的

式(V)化合物, 先将式(V)化合物的酸式盐进行沉淀、分离、再次溶解、与碱混合等操作, 然后通过结晶对式(V)化合物进行分离。

特别优选按照以下方式对式(V)化合物的酸式盐进行沉淀: 将包含式(V)化合物的反应混合物与四氢呋喃混合, 冷却到 -10°C 到 25°C 的温度, 向反应混合物中加入酸(优选盐酸、更优选盐酸水溶液), 必要时, 控制加料方式使温度不超过 50°C , 优选不超过 40°C , 更优选不超过 30°C 。继续搅拌长达10个小时, 优选5小时, 沉淀析出式(V)化合物的酸式盐, 优选式(V)化合物的二盐酸盐, 进而分离。将式(V)化合物的酸式盐溶解在例如水中, 然后使用碱(优选碱金属氢氧化物水溶液, 更优选氢氧化钠水溶液)调节pH到2-5, 优选2.8-4, 必要时, 与式(V)化合物的晶种混合。其后, 通过加入碱, 优选加入碱金属氢氧化物水溶液, 更优选加入氢氧化钠水溶液调节pH值到大约中性, 优选到6-7, 并且通过结晶式(V)化合物进行分离。

为了能够满意地结晶式(V)化合物的酸式盐, 在加入四氢呋喃之后, 使所用溶剂与四氢呋喃的重量比为5:1-1:2, 优选3:1-1:2, 更优选2.5:-1.5:1。

按照方法A, 生成式(V)化合物的本发明反应中使用的适当溶剂为偶极非质子溶剂。优选二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N-甲基吡咯烷酮、环丁砜或上述溶剂的混合物。特别优选二甲基甲酰胺。

按照方法A, 使用4-氨基苯酚生成式(V)化合物的本发明反应中使用的适当碱为碱金属氢氧化物和碱金属醇盐。优选叔丁醇钾。叔丁醇钾优选以溶液形式使用, 更优选以四氢呋喃溶液形式使用。

按照方法A, 在生成式(V)化合物的本发明反应中, 以1摩尔式(IV)化合物为基准, 4-氨基苯酚的用量为0.9-5 mol, 优选1-3 mol, 更优选1-2 mol, 且碱的用量为1-3 mol, 优选1-2 mol。反应混合物中4-氨基苯酚的浓度为1-30%重量, 优选4-15%重量。

变型方法 B

本发明同样地包括在水存在下, 由式(IV)化合物与4-氨基苯酚反应(必要时, 加入相转移催化剂)制备式(V)化合物的方法。

按照方法B, 式(IV)化合物与4-氨基苯酚生成式(V)化合物的反应是在碱、水的存在下, 必要时加入相转移催化剂, 在适当溶剂中于 25°C 至溶剂回流温度(优选从 40 至 90°C 、更优选从 50 至 80°C)下进行,

反应时间 1-24 小时，优选 2-15 小时，更优选 4-12 小时。为了获得比现有技术具有更高纯度的式(V)化合物，首先将式(V)化合物的酸式盐进行沉淀、分离、再次溶解、与碱混合等操作，然后通过结晶对式(V)化合物进行分离。

特别优选按照以下方式对式(V)化合物的酸式盐进行沉淀，即将包含式(V)化合物的反应混合物冷却到-10℃到 25℃的温度，向反应混合物中加入酸(优选加入盐酸、更优选加入盐酸水溶液)，必要时，控制加料方式使温度不超过 50℃，优选不超过 40℃，更优选不超过 30℃。继续搅拌长达 10 个小时，优选长达 5 小时，沉淀出式(V)化合物的酸式盐，优选为式(V)化合物的二盐酸盐，进而分离。将式(V)化合物的酸式盐溶解在例如水中，利用碱(优选碱金属氢氧化物水溶液，更优选氢氧化钠水溶液)调节 pH 到 2-5，优选 2.8-4，必要时，将该混合物与式(V)化合物的晶种混合。其后，通过加入碱，优选加入碱金属氢氧化物水溶液，更优选加入氢氧化钠水溶液，调节 pH 值到大约中性，优选到 6-7，并且通过结晶分离式(V)化合物。

合适的相转移催化剂是四烷基铵盐。优选四烷基溴化铵、四烷基氯化铵、四烷基碘化铵、四烷基磷酸二氢铵或四烷基硫酸氢铵。特别优选四烷基硫酸氢铵。

按照方法 B，本发明生成式(V)化合物的反应中使用的适当溶剂为烷基芳族化合物、二甲亚砜、二甲基甲酰胺、环丁砜、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃或上述溶剂的混合物。优选的适当溶剂为甲苯、二甲亚砜、二甲基甲酰胺、环丁砜、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃或这些溶剂的混合物。特别优选四氢呋喃。

按照方法 B，本发明生成式(V)化合物的反应中使用的适当碱为碱金属或碱土金属的氢氧化物或为碱金属醇盐。优选碱金属或碱土金属的氢氧化物。特别优选氢氧化钠或氢氧化钾。碱可以在无溶剂情形下单独加入和/或以水溶液形式加入。

按照方法 B，在生成式(V)化合物的本发明反应中，以 1 摩尔式(IV)化合物为基准，4-氨基苯酚的用量为 0.9-5 mol，优选 1-5 mol，更优选 1-3 mol，且碱的用量为 1-10 mol、优选 1-7 mol、更优选 2-5 mol。反应混合物中 4-氨基苯酚的浓度为 5-30%重量、优选 5-15%重量，并且反应混合物中碱的浓度为 5-30%重量、优选 5-15%重量。反应混合物中

水的含量为 1-30%重量, 优选 2-20%重量, 更优选 4-15%重量, 以所用溶剂的量为基准。存在相转移催化剂时, 相转移催化剂的用量为 0.1-1 mol, 优选 0.1-0.5 mol, 更优选 0.1-0.3 mol, 以 1 摩尔式(IV)化合物为基准。反应混合物中相转移催化剂的浓度为 1-15%重量, 优选 2-10%重量。

按照方法 B, 在生成式(V)化合物的本发明反应中使用四氢呋喃作为溶剂时, 四氢呋喃与水的重量比优选为 99:1-80:20, 适宜的为 98:2-90:10。反应溶液中的水可以是例如以碱的水溶液形式加入的。

式(IV)化合物的制备:

本发明同样也包括由式(III)化合物与甲胺水溶液反应制备式(IV)化合物的方法。

也可以使用气态甲胺替代甲胺水溶液。

与现有技术相比, 为了简化后处理与生成式(V)化合物后续反应, 一开始先加入甲胺水溶液或使用气态甲胺, 并且不分离所生成的式(IV)化合物粗产物而直接用于生成式(V)的后续反应中。

优选的是, 在-20℃至 30℃ (优选-15℃至 20℃、更优选-10℃至 10℃)的温度下, 将一开始加入的甲胺水溶液与溶解或悬浮在与水不混溶的有机溶剂中的式(III)化合物反应, 控制反应方式使反应混合物的温度不超过 60℃, 优选不超过 50℃, 更优选不超过 40℃。必要时, 在 10-30℃, 优选 15-25℃的温度下继续搅拌长达 4 小时。在完成相分离(必要时, 加入氯化钠有助于相分离)之后, 分离式(IV)化合物。

在式(III)化合物与甲胺的反应中, 优选使用溶解或悬浮在与水不混溶的有机溶剂中的式(III)化合物, 这种溶剂例如有烷基芳烃或氯芳烃, 优选二甲苯、甲苯、三氟甲基苯、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚或氯苯、二氯苯, 更优选甲苯。特别优选将式(III)溶解在甲苯中, 之后加入到甲胺水溶液中。

反应混合物中甲苯与水之间的重量比为 2:1-1:2。

甲胺的用量要过量, 优选使用 2-5 mol 量的甲胺, 以 1 摩尔式(III)化合物为基准。反应混合物中甲胺的浓度为 5-30%重量, 优选 5-15%重量。

优选在生成式(V)的后续反应中使用未经分离的式(IV)化合物, 在相分离之后, 特别优选不再通过完全除去溶剂的方式对式(IV)化合物的

粗产物进行分离，而是以其溶液形式直接用于生成式(V)化合物的后续反应中。

在适当情况下，式(IV)化合物的纯化以及生成储藏稳定形式的转化可以通过例如分离式(IV)化合物的酸式盐（例如盐酸盐）实现。为此，将包含式(IV)化合物粗品的溶液与酸（优选盐酸，更优选盐酸水溶液）按照使反应温度不超过 60℃（优选不超过 50℃、更优选不超过 40℃）的方式混合。冷却之后，通过结晶分离式(IV)化合物的酸式盐，优选盐酸盐。

式(III)化合物的制备:

本发明同样包括由 2-吡啶甲酸与亚硫酸氯反应制备式(III)化合物的方法，其中使用对亚硫酸氯呈惰性的溶剂，并且是将亚硫酸氯加到 2-吡啶甲酸中，同时不使用二甲基甲酰胺。

在式(III)化合物的制备中，开始是在 30-90℃，优选在 40-80℃ 下将 2-吡啶甲酸加到对亚硫酸氯呈惰性的溶剂中，之后与亚硫酸氯如此反应，使得气体的逸出能被有效控制。例如，在 40-110℃，优选在 50-100℃ 的温度下继续搅拌达 24 小时。必要时，反应是在溴化合物存在下进行，优选溴化氢、溴化锂、溴化钠、溴化钾、2-吡啶甲酸氢溴酸盐或亚硫酸溴，更优选溴化氢。不使用二甲基甲酰胺。在冷却到例如 10℃-40℃ 的温度后，优选通过施加真空除去挥发性组分，例如溶剂或残留的亚硫酸氯，分离式(III)化合物。

溴化合物在反应开始或亚硫酸氯加完后加入。优选在反应开始的时候就加入溴化钠、溴化钾或亚硫酸氯。溴化氢，例如气态或乙酸溶液形式的溴化氢，优选在亚硫酸氯加完之后加入到反应溶液中，加料时间 1-5 小时。

在式(III)化合物的制备中，特别优选加入气态形式或溶液形式的溴化氢。适宜的溴化氢溶液是溴化氢在乙酸中的溶液。

适用于式(III)化合物制备的溶剂是对亚硫酸氯呈惰性的溶剂，优选氯化芳烃，或高沸点的氯化脂族烃，更优选氯苯。

优选将未经分离的式(III)化合物溶解或悬浮在适当溶剂中，优先使用与水不混溶的有机溶剂，例如二甲苯、甲苯、三氟甲基苯、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚或氯苯，优选甲苯，进而用于制备式(IV)化合物的后续反应中。

使用过量的亚硫酸氯，以 1mol 的 2-吡啶甲酸为基准，优选使用 2-15mol，较优选 2-8 mol，更优选 2-6 mol。溴化氢的用量为 0.1-0.5 mol，优选 0.1-0.3 mol，均以 1 摩尔的 2-吡啶甲酸为基准。溴化钠的用量为 0.1-0.5 mol，优选 0.1-0.3 mol，均以 1 摩尔的 2-吡啶甲酸为基准。亚硫酸溴的用量为 0.01-0.2 mol，优选 0.02-0.15 mol，均以 1 摩尔的 2-吡啶甲酸为基准。反应混合物中亚硫酸氯的浓度为 30-80%重量，优选 40-70%重量，并且反应混合物中 2-吡啶甲酸的浓度为 5-40%重量，优选 10-25%重量。反应溶液中溴化氢的浓度为 0.5-10%重量，优选 0.75-5%重量，反应溶液中溴化钠的浓度为 1-10%，优选 1-5%重量，反应溶液中亚硫酸溴的浓度为 0.5-10%，优选 0.75-5%重量。

本发明包括制备式(I)化合物的方法，该方法包括，必要时，以 2-吡啶甲酸为原料按照“式(III)化合物的制备”部分所述与亚硫酸氯反应，生成式(III)化合物；必要时，随后按照“式(IV)化合物的制备”部分所述将该式(III)化合物与甲胺水溶液反应，生成式(IV)化合物；必要时，其后再按照“式(V)化合物的制备”部分所述将该式(IV)化合物与 4-氨基苯酚反应，生成式(V)化合物；然后按照“式(II)化合物的制备”部分所述，使该式(V)化合物与 4-氯-3-三氟甲基-苯基异氰酸酯反应；最后再按照“式(I)化合物的制备”部分所述，使该式(II)化合物与对甲苯磺酸反应。

对于制备式(I)化合物的方法而言，优选的是，其中的第一步是在高于 15℃ 的温度下，使式(V)化合物与 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯在对异氰酸酯呈惰性的非氯化有机溶剂中反应，得到式(II)化合物，第二步是将该式(II)化合物与对甲苯磺酸混合。

同样也优选通过以下方式获得式(I)化合物：第一步，在不加入碳酸盐的情形下使式(IV)化合物与 4-氨基苯酚反应，生成式(V)化合物，必要时，在四氢呋喃和/或水的存在下沉淀出式(V)化合物的盐酸盐，将其溶于水中，调节 pH 到 6-7，通过结晶分离式(V)化合物；第二步，使式(V)化合物与 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯在乙酸乙酯中反应，生成式(II)化合物，第三步，使式(II)化合物与对甲苯磺酸反应。

对于式(I)化合物的制备方法而言，特别优选其中的第一步是在高于 15℃ 的温度下，使式(V)化合物与 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯在对异氰酸酯呈惰性的非氯化有机溶剂中反应，生成式(II)化合物；第二步

是在 40℃ 至所用溶剂回流温度的反应温度下，使式(II)化合物与对甲苯磺酸在极性溶剂中反应。

同样也特别优选通过以下方式获得式(I)化合物：第一步，通过加入亚硫酸氯，必要时加入溴化合物，使 2-吡啶甲酸在对亚硫酸氯呈惰性的溶剂中反应，生成式(III)化合物；第二步，将未经分离的式(III)化合物（溶解在甲苯中）加到甲胺水溶液中，生成式(IV)化合物；第三步，在碱存在下使式(IV)化合物与 4-氨基苯酚反应，生成式(V)化合物，进而在四氢呋喃和/或水存在下形成式(V)化合物的盐酸盐，再将其溶于水中，调节 pH 到 6-7，通过结晶分离式(V)化合物；第四步，使式(V)化合物与 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯反应，必要时在乙酸乙酯中进行，生成式(II)化合物；第五步，使式(II)化合物与对甲苯磺酸反应。

本发明同样也包括制备式(II)化合物的方法，该方法包括，必要时，以 2-吡啶甲酸为原料按照“式(III)化合物的制备”部分所述与亚硫酸氯反应，生成式(III)化合物；必要时，其后按照“式(IV)化合物的制备”部分所述将该式(III)化合物与甲胺水溶液反应，生成式(IV)化合物；必要时，然后再按照“式(V)化合物的制备”部分所述将该式(IV)化合物与 4-氨基苯酚反应，得到式(V)化合物；尔后按照“式(II)化合物的制备”部分所述，使该式(V)化合物与 4-氯-3-三氟甲基-苯基异氰酸酯反应。

优选通过以下方式获得式(II)化合物：第一步，在不加碳酸盐的情形下使式(IV)化合物与 4-氨基苯酚反应，生成式(V)化合物，必要时，在四氢呋喃和/或水的存在下沉淀出式(V)化合物的盐酸盐，再将其溶于水中，调节 pH 到 6-7，通过结晶分离式(V)化合物；第二步，使式(V)化合物与 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯反应，必要时在乙酸乙酯中进行。

特别优选通过以下方式获得式(I)化合物：第一步，通过加入亚硫酸氯，必要时也加入溴化合物，使 2-吡啶甲酸在对亚硫酸氯呈惰性的溶剂中反应，生成式(III)化合物；第二步，将未经分离的式(III)化合物（溶解在甲苯中）加到甲胺水溶液中进行反应，生成式(IV)化合物；第三步，在碱存在下使式(IV)化合物与 4-氨基苯酚反应，生成式(V)化合物，进而在四氢呋喃和/或水存在下形成式(V)化合物的盐酸盐，再将其溶于水中，调节 pH 到 6-7，通过结晶分离式(V)化合物；第四步，使式

(V)化合物与 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯反应，必要时在乙酸乙酯中进行。

上述反应通常是在常压下进行。但也可以在高压或减压下（例如在 0.5-5 巴的范围内）进行。

本发明同样包括所有优选范围的组合。

本发明在此参照非限制性优选实施例加以详细说明。除另有说明外，所有的量均为重量百分比。

缩写

DCI	直接化学电离(MS)
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
EI	电子撞击电离(MS)
ESI	电喷雾电离(MS)
h	小时
min	分钟
m.p.	熔点
MS	质谱
NMR	核磁共振光谱
THF	四氢呋喃

实施例

¹H-NMR 光谱在室温使用 Bruker 制造的光谱仪记录。使用氘代二甲亚砜作为溶剂，其中包含四甲基硅烷作为内标(没有另有说明的话)。

MS 光谱使用 Waters 和 Applied Biosystems 制造的光谱仪记录。标出相对信号强度(以相对于基峰的百分数表示)。

HPLC 使用 Hewlett Packard 制造的 HP1100 进行。具体条件见相应的实施例描述。

4-{4-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基]苯氧基}-N-甲基吡啶-2-甲酰胺及其甲苯磺酸盐

步骤 1:

4-氯吡啶—2-碳酰氯盐酸盐

方法 1a

将 2-吡啶甲酸(60kg, 487 mol)悬浮在氯苯(85 kg)中, 加热到 70℃。加入亚硫酸氯(262.5 kg, 2206 mol), 控制加料进程以便能有效控制气体的逸出(主要是 SO₂ 和 HCl)。70℃ 搅拌 1 小时后, 向反应器中通入溴化氢气体(6 kg, 74 mol), 历时 1 小时。然后加热反应混合物到 90℃, 搅拌 13 h。冷却到 30℃ 后, 在减压下(最终真空度 50 毫巴, 夹套温度 75℃)蒸除过量的亚硫酸氯和大部分氯苯。加入甲苯(120 kg), 重复真空蒸馏(最终真空度 50 毫巴, 夹套温度 75℃)以除去仍有残留的亚硫酸氯和大部分甲苯。再次加入甲苯(225 kg), 之后将粗产物 4-氯吡啶-2-碳酰氯盐酸盐的这种甲苯溶液用于下一步骤中。

方法 1b

将 2-吡啶甲酸(60kg, 487 mol)悬浮在氯苯(85 kg)中, 加入亚硫酸溴(5.1 kg, 25 mol)。加热到 72℃ 后, 加入亚硫酸氯(200 kg, 1681 mol), 控制加料进程以便能有效控制气体的逸出(主要是 SO₂ 和 HCl)。随后加热反应混合物到 90℃, 搅拌 13 h。冷却到 20℃ 后, 在减压下(最终真空度 50 毫巴, 夹套温度 75℃)蒸除过量的亚硫酸氯和大部分氯苯。加入甲苯(120 kg), 重复真空蒸馏(最终真空度 50 毫巴, 夹套温度 75℃)以除去仍有残留的亚硫酸氯和大部分甲苯。再次加入甲苯(225 kg), 之后将粗产物 4-氯吡啶-2-碳酰氯盐酸盐的这种甲苯溶液用于下一步骤中。

方法 1c

将 2-吡啶甲酸(28.3 kg, 230 mol)和溴化钠(3.8 kg, 37 mol)悬浮在氯苯(40 kg)中。加热到 50℃ 后, 加入亚硫酸氯(94.5 kg, 794 mol), 控制加料进程以便能有效控制气体的逸出(主要是 SO₂ 和 HCl)。随后加热反应混合物到 85℃, 搅拌 19 h。冷却到 20℃ 后, 在减压下(最终真空度 50 毫巴, 夹套温度 75℃)蒸除过量的亚硫酸氯和大部分氯苯。加入甲苯(62 kg), 重复真空蒸馏(最终真空度 50 毫巴, 夹套温度 75℃)以除去仍有残留的亚硫酸氯和大部分甲苯。再次加入甲苯(80 kg), 之后将粗产物 4-氯吡啶-2-碳酰氯盐酸盐的这种甲苯溶液用于下一步骤中。

步骤 2:

4-氯-N-甲基吡啶-2-甲酰胺

在反应器中装入 40% 水溶液形式的甲胺(117kg, 1507 mol 甲胺)。加入水(97.5 kg), 将该溶液冷却到 -5℃。加入在甲苯中的 4-氯吡啶-2-碳酰

氯盐酸盐粗品(大约 330kg,包括甲苯在内,由 60 kg 2-吡啶甲酸按照步骤 1/方法 1a 详述的方法制得),控制加料进程以反应混合物的温度不超过 30℃ 为准。进一步于 20℃ 搅拌 1 小时后,从反应混合物中滤去不溶组分。在分离各相之后,将有机相用水(90 kg)洗涤。为了更好地进行相分离,加入 5 kg 氯化钠。在减压下(最终真空度 40 毫巴,夹套温度 95 ℃)蒸除有机相中的大部分甲苯。如此获得的 4-氯-N-甲基吡啶-2-甲酰胺粗品为橙色到深棕色的油体,该产物无需进一步纯化直接用于下一步骤。

上述粗产物可以形成盐酸盐进行纯化与分离:

搅拌下,向 4-氯-N-甲基吡啶-2-甲酰胺粗品(500g, 2.93 mol)的丙酮(2 kg)溶液中加入 37%的盐酸(354g, 3.59 mol),控制加料速度以反应混合物的温度不超过 40℃ 为准。冷却到大约 5℃ 后,继续搅拌 1 小时。滤出产物,以丙酮(580 g)洗涤,减压干燥(50℃,80 mbar)。由此获得 521g (理论收率的 86%)4-氯-N-甲基吡啶-2-甲酰胺盐酸盐。

m.p. 166-168°C

$^1\text{H NMR}$ (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 = 基本单体).

步骤 3

4-(4-氨基苯氧基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺

方法 3a

在反应器中,将约 93kg 的 4-氯-N-甲基吡啶-2-甲酰胺粗品(在上述反应步骤中由 60 kg 的 2-吡啶甲酸制得)与二甲基甲酰胺(445 kg)混合,依次向该溶液中加入对-氨基苯酚(50.5 kg, 463 mol)和叔丁醇钾(273 kg, 487 mol, 20%的四氢呋喃溶液)。加热反应器内容物到 90℃,在该温度下搅拌 2 h。冷却到 15℃ 后,加入四氢呋喃(212 kg),再以使反应混合物的温度不超过 30℃ 的速度加 37%的盐酸(116.5 kg, 1181 mol)。随后搅拌 1 小时,滤出沉淀产物,用四氢呋喃(每次 178 kg)洗涤两次。吹

干之后,将产物溶于蒸馏水(570 kg),先在 20℃通过加入 10%氢氧化钠溶液(193 kg, 483 mol)调节 pH 到 3.3-3.5。在该 pH 下,将溶液用标题化合物(0.5 kg)引晶,接着搅拌 30 分钟。然后,在 20℃,于 1 小时内通过进一步加入 10%的氢氧化钠溶液(118 kg, 296 mol)调节 pH 到 6-7,再搅拌混合物 30 分钟。过滤该悬浮液,固体用蒸馏水(350 kg)洗涤,于大约 60℃减压干燥,获得 92kg (三步收率:理论收率的 78%)标题化合物。

方法 3b

在反应器中,将约 93kg 的 4-氯-N-甲基吡啶-2-甲酰胺粗品(在上述反应步骤中由 60 kg 的 2-吡啶甲酸制得)依次与四氢呋喃(350 kg)、4-氨基苯酚(58.4 kg, 535 mol)、四-正丁基硫酸氢铵(33.1 kg, 97.5 mol)、固体氢氧化钠(2.1 kg, 726 mol)以及 45%的氢氧化钠溶液(65.3 kg, 734 mol)混合。加热混合物到 65℃,在该温度下搅拌 8 h。冷却到 20℃后,以使反应混合物的温度不超过 25℃的速度加入 37%的盐酸(238 kg, 2408 mol)。进一步搅拌 1 小时后,滤出沉淀产物,用四氢呋喃洗涤(300 kg)。将仍然潮湿的产物溶解在水(920 kg)中,之后在 20℃通过加入 22.5%的氢氧化钠溶液(70.7 kg, 398 mol)调节 pH 到 3-3.5。将该混合物用标题化合物(0.5 kg)引晶,继续加入 22.5%的氢氧化钠溶液(50 kg, 281 mol),直到获得 6-7 的 pH 为止。进一步搅拌所得悬浮液 1 小时,随后滤出产物,用水(150 kg)洗涤,减压干燥(50℃,最终真空度<40 mbar)。这样获得 88kg (三步收率:理论收率的 74%)标题化合物,为淡棕色结晶。

m.p. 114-116°C

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' 四重峰, *J* = 8.6 Hz, 4H, 芳族氢); 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.

HPLC: Inertsil ODS 3, 5 μm, ID 3mm, 长 25cm, (固定相); 流速: 0.5 mL/min.; 245 nm; 洗脱剂 A:中性乙酸铵缓冲液, 洗脱剂 B: 20 mL 中性乙酸铵缓冲液, 400 mL 乙腈, 400mL 甲醇; 线性梯度 12.5%B_>100%B (15 min.).

保留时间: 12.6 min.; 纯度>95%.

步骤 4:

4-{4-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基]苯氧基}-N-甲基吡啶-2-甲酰胺

将 4-(4-氨基苯氧基)-N-甲基-2-吡啶甲酰胺(52.3 kg, 215 mol)悬浮于乙酸乙酯(146 kg), 加热该悬浮液到约 40℃。然后加入溶解在乙酸乙酯(58 kg)中的 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯(50 kg, 226 mol), 控制加料速度保持温度低于 60℃。在 1 小时内冷却到 20℃, 然后进一步搅拌混合物 30 分钟, 滤出产物。用乙酸乙酯(30 kg)洗涤, 然后减压干燥(50℃, 80 mbar)。得到 93 kg (理论收率的 93%)标题化合物, 为无色到略微带棕色的结晶。

m.p. 206-208°C

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]⁺.

步骤 5:

4-{4-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基]苯氧基}-N-甲基吡啶-2-甲酰胺 甲苯磺酸盐

方法 5a:

将 4-{4-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基]苯氧基}-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(47.5kg, 100mol)悬浮在乙醇(432 kg)中, 加入对-甲苯磺酸一水合物(6.8 kg, 36 mol)。搅拌混合物 15 min, 在 0.5 h 内将该悬浮液加热到 74℃。过滤澄清混合物之后, 在 40 分钟内进一步加入对甲苯磺酸一水合物(16.8 kg, 88 mol)在乙醇(41 kg)中的过滤溶液。于 74℃用 0.63 kg 标题化合物引晶诱导产物结晶。在 120 min 内冷却到 3℃, 进一步搅拌混合物 1 小时, 滤出产物。固体用乙醇洗涤两次(每次 88 kg), 减压干燥, 得 58kg (理论收率的 91%)标题化合物, 为无色到略带棕色的结晶。

m.p. 223-231 °C (分解融化)

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, SO₂H), 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).

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

HPLC: Zorbax Eclipse XDB C-8, 3.5 μ m, ID 2.1mm, 长15cm (固定相); 流速: 0.6 mL/min.; 235 nm; 洗脱剂 A: 酸性磷酸盐缓冲液, 洗脱剂 B: 乙醇/乙腈=4/6 (V/V), 线性梯度 5%B- \rightarrow 43.5%B (22 min.), 其后线性梯度 43.5%B- \rightarrow 90%B (8 min.).

保留时间: 对-甲苯磺酸: (R_t 1.8 min.); 标题化合物: (R_t 25.5 min.)
纯度: >99%.

方法 5b:

将 4-{4-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基]苯氧基}-N-甲基吡啶-2-甲酰胺 (50 g, 0.1076 mol) 悬浮在异丙醇 (300 g) 中。随后加入对-甲苯磺酸一水合物 (7.4 g, 0.039 mol) 和 50 g 水。在 1 h 内加热悬浮液到 74 °C, 过滤, 在 74 °C 于 40 分钟内再加入对甲苯磺酸一水合物 (17.13 g, 0.09 mol) 在异丙醇 (50 g) 中的滤过溶液。于 74 °C 用标题化合物引晶, 之后在 90 min 内冷却混合物到 30 °C, 并且于 1.5-3 h 内减压 (70-100 mbar) 蒸除异丙醇与水。蒸馏期间加入异丙醇 (400 g)。随后于 20 °C 搅拌混合物 0.5 h。滤出产物, 用异丙醇 (每次 140 g) 洗涤两次, 减压干燥, 得 61.9 g (理论收率的 90%) 标题化合物, 为无色到略带棕色的结晶。

方法 5c:

将 4-{4-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基}氨基]苯氧基}-N-甲基吡啶-2-甲酰胺 (50 g, 0.1076 mol) 悬浮在乙酸乙酯 (500 g) 和水 (10 g) 中。将混合物在 0.5 h 内加热到 69 °C, 加入对-甲苯磺酸一水合物 (3.26 g, 0.017 mol) 在水 (0.65 g) 与乙酸乙酯 (7.2 g) 混合物中的过滤溶液。过滤后再加入对甲苯磺酸一水合物 (22 g, 0.11 mol) 在乙酸乙酯 (48 g) 与水 (4.34 g) 混合液中的过滤溶液。在 2 小时内冷却混合物到 23 °C。滤出产物, 用乙酸

乙酯(每次 92.5 g)洗涤两次, 减压干燥, 得 65.5 g (理论收率的 96%)标题化合物, 为无色到略带棕色的结晶。

方法 5d (步骤 4+5 作为一步法)

将 4-(4-氨基苯氧基)-N-甲基-2-吡啶甲酰胺(26.2g, 0.1077 mol)悬浮于乙酸乙酯(320 g)中, 加热该悬浮液到约 40℃。过滤之后, 加入 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯(25g, 0.113 mol)在乙酸乙酯(32g)中的过滤溶液, 保持温度低于 40℃。在 30 分钟内加热该混合物到 71℃, 加入 10g 水之后, 于 40 分钟内计量加入对甲苯磺酸一水合物(24.8 g, 0.13 mol)在乙酸乙酯(20.4)与水(6.7g)混合液中的过滤溶液。过滤之后, 于 71℃用标题化合物引晶, 在 2 小时内冷却到 25℃, 滤出产物。在用乙酸乙酯(92.5g)洗涤两次之后, 将产物减压(50℃, 125 mbar)干燥, 得 65.8 kg (理论收率的 96.0%)标题化合物, 为无色到略带棕色的结晶

方法 5e (步骤 4+5 作为一步法)

于 25℃, 将 4-(4-氨基苯氧基)-N-甲基-2-吡啶甲酰胺(10.4 g, 0.0427 mol)溶解在四氢呋喃(44.4 g)中, 加入溶解在四氢呋喃(6.8g)中的 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯(10g, 0.0448 mol), 保持温度低于 25℃。在 0.5 小时内加热混合物到 64℃, 过滤之后加入溶解在四氢呋喃(27g)中的对甲苯磺酸一水合物(9.7 g, 0.05 mol)。随后过滤混合物, 于 64℃用标题化合物引晶, 并于 3 小时内冷却到 0℃, 然后滤出产物。在用四氢呋喃(18.5g)洗涤两次之后, 将产物在减压下(50℃, 300 mbar)干燥, 得 22.2 kg (理论收率的 81.6%)标题化合物, 为无色到略带棕色的结晶。