



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-31441

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-(4-(CLORO-3-(TRIFLUOROMETIL)

FENIL) AMINO)CARBONIL)AMINO)FENOXI) N-METILPIRIDINA-2-CARBOXAMIDA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D213/81; D61K 31/16, 31/14,
31/185; D61P35/00.

71. SOLICITANTE

BAYER HEALTHCARE AG

DOMICILIO

LEVERKUSEN, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
PETITORIO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rcd: 07-031441- -00000-0000
Feb 2007-05-28 16:51:34 Dep. 3280 NUECREACIONES
Tm : 1 PATENTEN
Sic: 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION
Folios: 77
**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**
SOLICITUD DE:
1
☒ **Patente de Invención.**
☐ **Patente de Modelo de Utilidad.**
☒ **Capítulo I.**
☐ **Capítulo II.**
2
**SOLICITANTE
(71)**
Nombre: BAYER HEALTHCARE AG
sociedad constituida y existente bajo las leyes
de República Federal de Alemania.

Dirección: 51368 Leverkusen,
República Federal de Alemania

Domicilio: Leverkusen,
República Federal de Alemania

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ **NIT** ☐
C.E. ☐ **Otro** ☐
Cual _____

Número _____

3
**REPRESENTANTE
APODERADO**
Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-36

Teléfono: 347 38 11

Fax: 211 86 60

E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ **NIT** ☐
C.E. ☐ **Otro** ☐
Cual _____

Número 438.019 **T.P** 31.929
4
**INVENTOR (ES)
(72)**
1. Michael LÖGER
Niederradenberg 15,
42327 Wuppertal,
República Federal de Alemania

3. Oliver KUHN
Kopernikusstrasse 49,
47063 Ludwigshafen,
República Federal de Alemania

5. Klaus MOHR
Wildsteig 24,
42113 Wuppertal,
República Federal de Alemania

7. Jürgen STIEHL
Rosenstrasse 28,
45548 Spruckhövel,
República Federal de Alemania

9. Jans LENZ
Benzstrasse 7,
42117 Wuppertal,
República Federal de Alemania

2. Reinhold GEHRING
Wilhelm-Brock-haus-Weg 95,
42327 Wuppertal,
República Federal de Alemania

4. Mike MATTHÄUS
Fichtnerweg 60,
42328 Wuppertal,
República Federal de Alemania

6. Matthias MÖLLER-GLIEMANN
Holz 24,
42719 Solingen,
República Federal de Alemania

8. Mathias BERWE
Brunsberge 10,
45549 Spruckhövel,
República Federal de Alemania

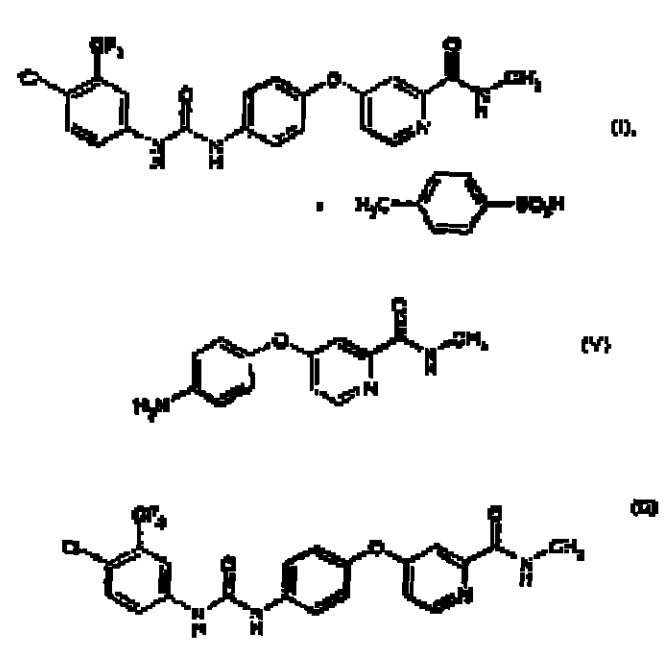
10. Werner HELMANN
Am Ringofen 21,
42327 Wuppertal,
República Federal de Alemania

5
PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/010118
Fecha: 20 de septiembre de 2005
Publicación Internacional No. WO 2006/034796 A1
Fecha: 6 de abril de 2006
6
TÍTULO (54)
**PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-{4-[CLORO-3-
(TRIFLUOROMETIL)FENIL]AMINO}CARBONILAMINO
FENOXI}N-METILPIRIDINA-2-CARBOXAMIDA**
7
Clasificación Internacional (61) C07D 213/081; A61K 31/46, 31/44, 31/455;
A61P 35/00

8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen EP	(32) Fecha 29 de septiembre de 2004	(31) Número de Solicitud 04023131.8
---	---	---------------------------	--	--

9	Comprobante de pago No.: 07-20,994	Fecha: 12 de marzo de 2007
---	------------------------------------	----------------------------

10	Anexos:
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
☐	Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
☒	Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
☒	Poderes, si fuere el caso.
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☐	Declaraciones.
☒	Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒	Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
☒	Arte final 12x12
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
☒	Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11	FIGURA CARACTERÍSTICA
 (I) <chem>CC(=O)Nc1ccc(Oc2ccc(NC(=O)c3cc(Cl)c(C(F)(F)F)c3)cc2)cc1</chem> (II) <chem>CC(=O)Nc1ccc(Oc2ccc(NC(=O)c3cc(Cl)c(C(F)(F)F)c3)cc2)cc1</chem> (III) <chem>CC(=O)Nc1ccc(Oc2ccc(NC(=O)c3cc(Cl)c(C(F)(F)F)c3)cc2)cc1</chem> (IV) <chem>CC(=O)Nc1ccc(Oc2ccc(NC(=O)c3cc(Cl)c(C(F)(F)F)c3)cc2)cc1</chem>	

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/034786 A1

Descripción:

Páginas 21 en el idioma original

Páginas 29 en español

Reivindicaciones: Número (s) 11

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (a) / (we), the undersigned

Bayer HealthCare AG

domiciliado (a) en/of

51368 Leverkusen, Germany, hereby ratify the patent

application No. 05,029,757 filed by EMILIO FERRERO on April 5, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, al primer como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia u impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y en su naturaleza de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, conferiremos (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mis (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (autorizo) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to exercise the representation through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official in the foreign country, and in case of impediment, the certificate of impediment. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all

CAVELIER ABOGADOS

WFOH:50.179 (MÓNITA 12.1.1.2.3)

10A 10 10 200

o concerniente a los siguientes asuntos. a) Obtención de
res de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el
uso de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio,
is comerciales, nombres comerciales, marcas, nombres de
vino, variedades vegetales y denominaciones de origen; su
variación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación
interior y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las
acciones de competencia desleal, protección del consumidor,
peticiones u observaciones, cancelación administrativa y judicial,
invalidez, modales cautelares, concesión de licencias, la tutela, la
protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles,
penales, administrativos o contenciosos administrativos relacionados
con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos
promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados,
puedan auxiliar este mandato, transmitir, concluir, admitir los hechos
del proceso, desistir, cancelar, renunciar, y ratificar los actos
de quienes afortunadamente.

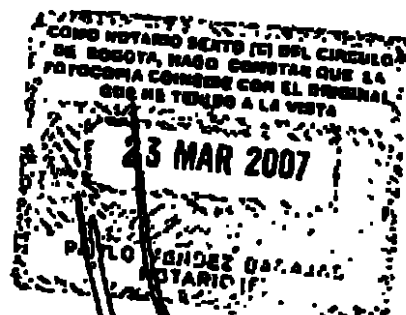
matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility
models and industrial designs; the registration of trademarks,
collective, defensive and service marks, slogans, commercial
names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and
denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or
domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of
use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection
to the consumer, appositions or observations, administrative or Court
cancellations, nullity, infringement, granting of licenses, the action for
will trademark, the protection of trade secrets, and in general the
civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions
and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the
above matters they may substitute this Power of Attorney,
comprovenza, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel,
receive, resign, and ratify acts done by representatives without a
power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/a

por/by

Firma/Signature



7

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies:

That the preceding signature of

(name of legal representative)

Dr. Ferdinand Köhler business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany
Dr. Wolfgang Ehrenstein business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

is authentic, that the signatory currently acts in the position of

(position)

of the company

Bayer HealthCare AG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is

**51368 Leverkusen,
Germany**

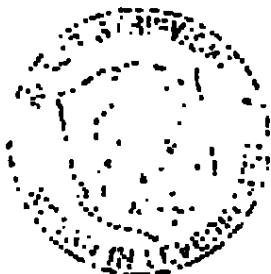
and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the Commercial Register of the legal court in Cologne, Section B 49894.

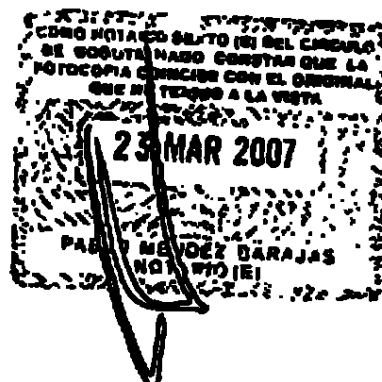
The Notary Public verifies that the company Bayer HealthCare AG, involved in this Certificate is active and exists as legal entity.

Given and signed in (City) , (Country)
Leverkusen, Germany

On (Date) 6. July 2005



A large, stylized handwritten signature in black ink, enclosed within a hand-drawn oval.



URNr. 1085/2005

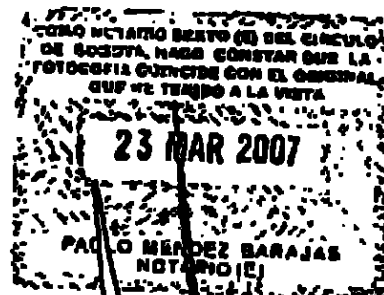
Ich beglaube die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren :

1. Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig
in D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,
2. Dr. Ferdinand Köhler, geschäftsansässig in
D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

- bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, dass die zu 1. und 2. genannten Herren berechtigt sind, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 6. Juli 2005.


 Notar


TRADUCCIÓN OFICIAL 171/2005 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL BAYER HEALTHCARE AG EMPRESA DOMICILIADA EN 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA, POR LA PRESENTE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE NÚMERO 05.029.757 PRESENTADA POR EMILIO FERRERO EL 5 DE ABRIL DE 2005 Y OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO (DATO EN BLANCO). FIRMA ILEGIBLE. CERTIFICACIÓN NOTARIAL (EMPRESA)

El notario abajo firmante certifica que la firma precedente de FERDINAND KÖHLER, DIRECCIÓN COMERCIAL : D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA Y DE WOLFGANG EHRENSTEIN, DIRECCIÓN COMERCIAL: D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA, son auténticas, y que el signatario actúa en el cargo de (dato en blanco) de la compañía BAYER HEALTHCARE AG, una empresa actualmente existente y constituida de acuerdo con las leyes de ALEMANIA y que su dirección es 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA. Además que el signatario tiene la facultad para otorgar el presente poder.

El notario público está enterado y certifica los datos anteriores Después de examinar el registro comercial del juzgado de Colombia, Sección B 49894.

El notario público certifica que la compañía BAYER HEALTHCARE AG, a que se refiere este certificado es empresa activa y es una persona jurídica actualmente existente.

Expedido y firmado en Leverkusen, Alemania, el 6 de julio de 2005. Nota de apostilla número 2507/05 del 12 de julio de 2005.

Firmado (ilegible)

COLO-14033-841-014-9

NPCL002G ID 6941

Sogotá, 22 de julio de 2005.

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
"TRADUCTOR OFICIAL"
COLOMBIA 1976
Res. Min. Justicia 541

COLOMBIA
JUZGADO DE PRIMERA INSTANCIA DEL SECTOR
DE ECONOMIA Y COMERCIO
SECCION B
23 MAR 2007
PABLO BENDEZ BARAJAS
NOTARIO

NO SE AGRADE
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 25 P 12 13

JEFE DE LEYALTADES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

1371766
Edwardo Cacerado

COPIA PARA A PARQUE EN EL
DOCUMENTO DE SEÑALAMIENTO

COPIA PARA A PARQUE EN EL
DOCUMENTO DE SEÑALAMIENTO

NOTARIA SANTA
PABLO HERNANDEZ
SANTAFE

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO DE SANTA
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
Edwardo Cacerado
CUNCIENDO LA LEY DEL CENSO PARA LA
EL CENSO EN ESTA MUNICIPIA
SANTAFE DE BOGOTA. 25 JUL 2005

TRADUCCION OFICIAL No. 10859

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

A continuación de un documento de Traspaso, Representación y Poder, escrito en español e inglés, por medio del cual Bayer HealthCare AG, domiciliada en 51388 Leverkusen, Alemania, ratifica la solicitud de patente No. 05.029.757 presentada por EMILIO FERRERO el 5 de abril 2005, y nombra a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO tpa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa 832, domiciliados en la Carrera 4. No. 72-35, Bogotá. Hay dos firmas ilegibles.

Sigue certificación en español e inglés de la existencia de la compañía y de las firmas de los señores Köhler y Ehrenstein, representantes legales de Bayer HealthCare AG, domiciliada en Leverkusen, Alemania. Dada y firmada en Leverkusen, Alemania, el 06 julio 2005 por el notario de Leverkusen, Klaus Striewski. Hilo y oblaa notarial.

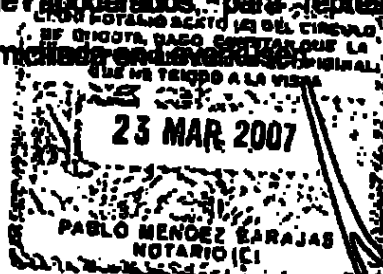
Protocolo notarial No. 1085/2005

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores

1. Wolfgang Ehrensten, con domicilio comercial en 51388 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania
2. Dr. Ferdinand Köhler, con domicilio comercial en 51388 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania

-a quienes conozco en persona-

Certifico por haber tenido a la vista el día de hoy el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894-, que los señores mencionados en los puntos 1 y 2 están facultados, en calidad de apoderados, para representar a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft domiciliada en Leverkusen, Alemania.



LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION OFICIAL
Resolución No 599 del 6 de marzo 1978

Fdo.: firma ilegible
Notario

Leverkusen, 6 de julio 2005
(hilo y oblea notarial)

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Ha sido firmado por el notario Klaus Striewski
3. Actuando en calidad de notario
4. Lleva el sello del notario Klaus Striewski, notario en Leverkusen

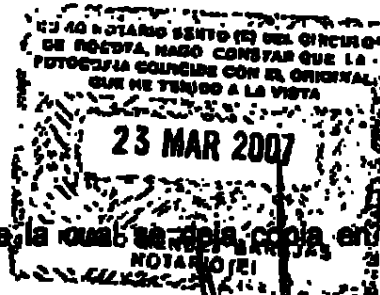
Certificado

- | | |
|--|----------------------|
| 5. en Colonia | 6. el 12.07.2005 |
| 7 por el Presidente del Tribunal Regional de Colonia | |
| 8. bajo el No 2507/05 | |
| 9. Sello | 10. Firma |
| El Presidente del Tribunal Regional de Colonia | Fdo.: firma ilegible |
| | Callebe |

Costas
(ilegible)
Total 38,28
Fdo.: Striewski

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se da copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 22 de julio 2005
C.1983



LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION FIEL Y COMPLETA
[Signature]
Resolución No 506 M. G. L. 1983

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 25 P 02:13

12005
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

1377175

Luz Amaga
BOVA FIRMADA ADECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE
[Firma]
CONCINCIA CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (S.E.L.O.S) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA. 25 JUL 2005

NOTARIA SANTA
FELIX RODRIGUEZ
BARRAJAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE
SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FIRMA DE LA BOVA FIRMADA ADECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA LAS FUNCIONES INDICADAS
23 MAR 2007
FELIX RODRIGUEZ BARRAJAS
NOTARIO

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date
6 April 2006 (06.04.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/034796 A1(51) International Patent Classification:
C07D 313/81 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2005/010118

(22) International Filing Date:

20 September 2005 (20.09.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Date:

04021131.8 20 September 2004 (29.09.2004) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): RAYKIN
HEALTHCARE AG (DE/DE); 51368 Leverkusen (DE)

(72) Inventors: and

(73) Inventors/Applicants (for US only): LÖGERS, Michael
(DE/DE); Niederradenberg 15, 42327 Wuppertal (DE).
GRÜNING, Helmut (DE/DE); Wilhelm-Brock-
haus-Weg 95, 42327 Wuppertal (DE). KUHN, Oliver
(DE/DE); Im alten Driesch 7, 51519 Odenthal (DE).
MATTILÄIN, Mike (DE/DE); Pilscheweg 60, 42329
Wuppertal (DE). MOHRS, Klaus (DE/DE); Wildsteig
24, 42113 Wuppertal (DE). MÜLLER-GRIEMANN,
Matthias (DE/DE); Hink 24, 42719 Solingen (DE).
STIEHL, Jürgen (DE/DE); Rosenstr. 28, 45549 Spröck-
hövel (DE). HENNER, Matthias (DE/DE); Brunsberg 10,

45549 Spröckhövel (DE). LENZ, Jann (DE/DE); Ben-
zstr. 7, 42117 Wuppertal (DE). HEILMANN, Werner
(DE/DE); Am Ringofen 21, 42327 Wuppertal (DE).

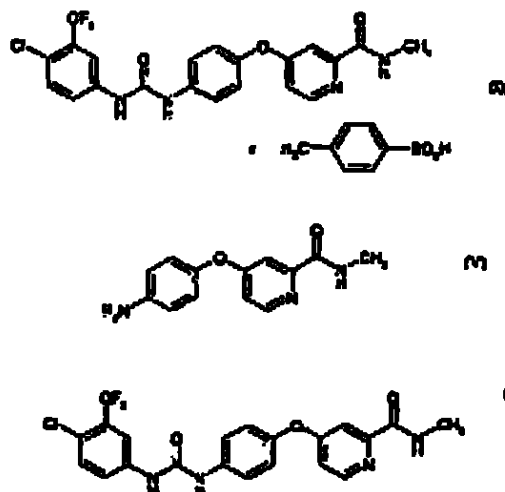
(74) Common Representative: RAYKIN HEALTHCARE
AG; Law and Patent, Patent and Licensing, 51368
Leverkusen (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GN, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, NG, SN, TD, TG).

(Continued on next page)

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF 4-[4-((4-CHLORO-3-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)AMINO)CARBONYLAMINO]PHENOXY]-N-METHYLPYRIDINE-2-CARBOXAMIDE



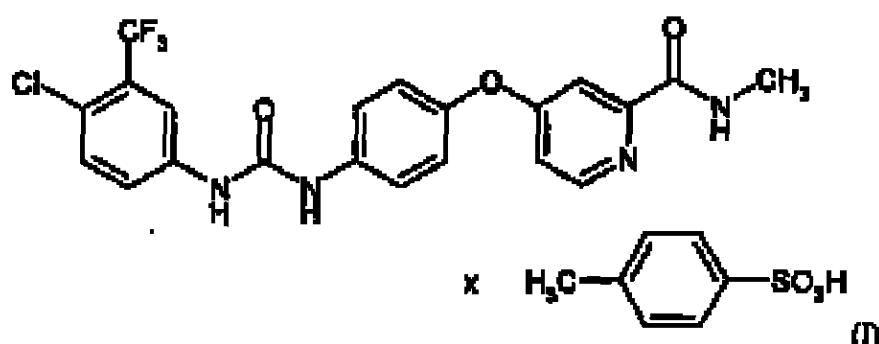
(57) Abstract: The present invention relates to a process for preparing 4-[4-((4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)amino)carbonylamino]phenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide and its tosylate salt. Formula (I), which comprises, in a first step, reacting the compound of the formula (V) with 4-chloro-3-trifluoromethylphenyl isocyanate in a nucleophilic organic solvent, inert toward isocyanates, by initially charging the compound of the formula (V) at a temperature of from 20°C to 60°C and admixing with 4-chloro-3-trifluoromethylphenyl isocyanate in such a way that the reaction temperature does not exceed 70°C to give the compound of the formula (II) and, in a second step, admixing the compound of the formula (II) with p-toluenesulfonic acid in a polar solvent at a reaction temperature of from 40°C up to the reflux temperature of the solvent used.

WO 2006/034796 A1

PROCESS FOR THE PREPARATION OF 4-(4-([4-CHLORO-3-(TRIFLUOROMETHYL) PHENYL] AMINO) CARBOXYL AMINO) PHENOXY)-N-METHYLPYRIDINE-2-CARBOXAMIDE

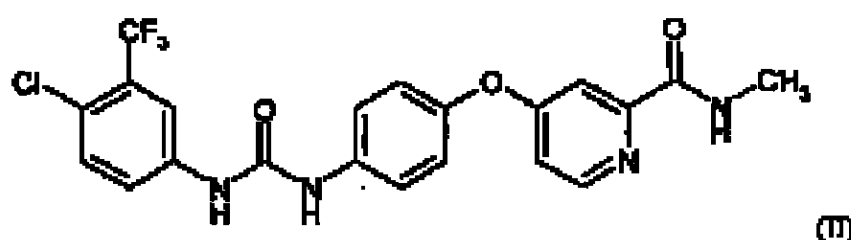
The present invention relates to a process for preparing 4-(4-([4-chloro-3-(trifluoromethyl)-phenyl]amino)carboxylamino)phenoxy)-N-methylpyridine-2-carboxamide and its tosylate salt.

The tosylate salt of 4-(4-([4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino)carboxylamino)phenoxy)-N-methylpyridine-2-carboxamide is mentioned in WO 03/068228 and WO 03/047579 and corresponds to the compound of the formula (I):



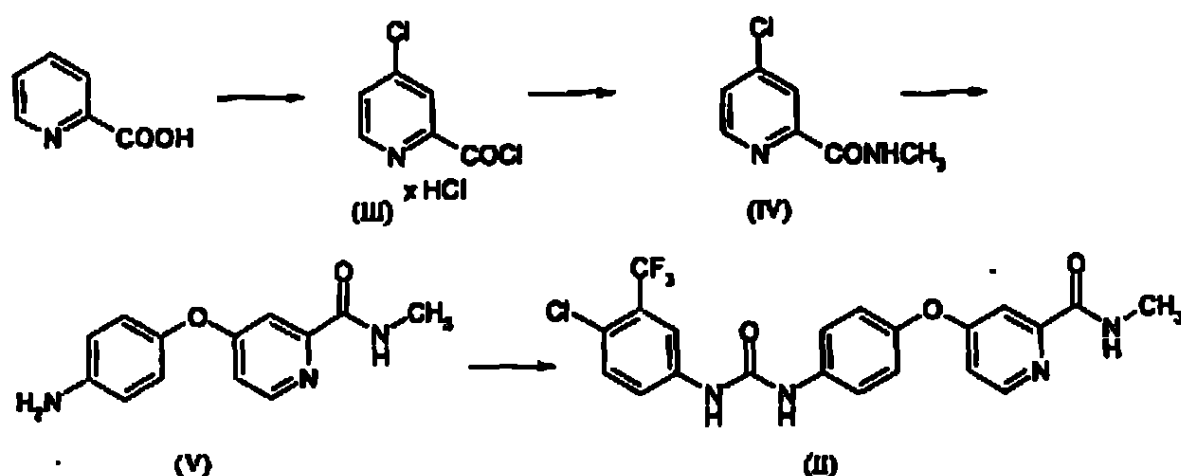
WO 03/068228 relates, inter alia, to the use of the compound of the formula (I) for treating disorders in which angiogenesis plays an important role, for example in tumor growth. WO 03/047579 relates to arylureas in combination with cytotoxic or cytostatic compounds for treating cancer.

The compound 4-(4-([4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino)carboxylamino)phenoxy)-N-methylpyridine-2-carboxamide is described in WO 00/42012 and corresponds to the compound of the formula (II):



The compounds disclosed in WO 00/42012 and salts thereof, for example nuylates, are described there as inhibitors of the enzyme Raf kinase and can be used to treat disorders, for example cancer.

Both WO 00/42012 and Bankston et al. (Organic Process Research & Development, 2002, 6, 777-781) describe a process for preparing compound (II), which is illustrated in the following scheme:



In the first step, picolinic acid is used, by reacting in thionyl chloride with addition of dimethylformamide, to prepare the acid chloride salt of the formula (III). In a second stage, this is reacted with methylamine to give the methylamide of the formula (IV), the methylamine being used dissolved in tetrahydrofuran. The subsequent reaction in dimethylformamide with 4-aminophenol with addition of potassium *tert*-butoxide and potassium carbonate affords the ether of the formula (V) which is isolated by extraction and converted by further reaction with 4-chloro-3-trifluoromethylphenyl isocyanate in methylene chloride to the compound of the formula (II).

- While the process disclosed by the prior art is effective for preparing the compound of the formula (II), when preparing this compound on an industrial scale, followed by the preparation of the compound of formula (I), factors such as product yields and process efficiency, safety and economy are very significant, as they are in any commercial process.

It is an object of the present invention to provide a process for preparing the compound of the formula (II) and its tosylate salt on the industrial scale (kilogram to metric tonnes range) which satisfies the criteria which apply in production and especially in the preparation of pharmaceuticals, and provides improvements in purity, environmental compatibility, industrial employability, safety aspects and volume yield. This object is achieved by the present invention.

In the inventive preparation of the compound of the formula (I) a high solubility of the compound of the formula (II) and therefore high volume yield is achieved by addition of water and/or by pre-charging the reaction vessel with a definite amount of *p*-toluenesulfonic acid. Thus, pursuant to GMP production a clarifying filtration is enabled.

In the inventive preparation of the compound of the formula (II) by reacting the compound of the formula (V) with 4-chloro-3-trifluoromethylphenyl isocyanate, it is possible, for example, to dispense with the methylene chloride solvent and to shorten the reaction time.

In the inventive preparation of the compound of the formula (V) by reacting the compound of the formula (IV) with 4-aminophenol, it is possible, compared to the prior art process, to avoid a technically costly and inconvenient extraction step, to distinctly increase the volume yield, to obtain the product with a higher purity by isolation and purification via its dihydrochloride salt and, if appropriate, to dispense with the use of dimethylformamide. Surprisingly, it is possible, compared to the prior art, also to dispense with the use of potassium carbonate.

In the inventive preparation of the compound of the formula (IV) by reacting the compound of the formula (III) with methylamine, surprisingly it is possible to use an aqueous solution in spite of the presence of the acid chloride of formula (III). In addition compared to the prior art process, for example, the workup is simplified.

In the inventive preparation of the compound of the formula (III) from 2-picolinic acid, it is possible, compared to the prior art process, to better control the course of the reaction and thus increase safety in this reaction, in particular on the industrial scale. Due to the addition of bromide compounds it is possible to dispense with the use of dimethylformamide in thionyl chloride which can form dimethylcarbamoyl chloride. It is possible likewise to dispense with an isolation of the corrosive product. The overall yield of the process according to the invention over three stages starting from 2-picolinic acid up to the compound of the formula (V) is increased compared to the prior art process.

The present invention provides a process for preparing the compound of the formula (I) which comprises, in a first step, reacting the compound of the formula (V) with 4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl isocyanate in a nonchlorinated organic solvent, inert toward isocyanates, at a temperature above 15°C to give the compound of the formula (II) and, in a second step, admixing the compound of the formula (II) with p-toluenesulfonic acid.

Preparation of the compound of the formula (I):

The present invention comprises a process for preparing the compound of the formula (I) by reacting the compound of the formula (II) with p-toluenesulfonic acid, wherein the reaction is effected in a polar solvent at a reaction temperature of from 40°C up to the reflux temperature of the solvent used.

The inventive preparation of the compound of the formula (I) is effected by reacting the compound of the formula (II) with p-toluenesulfonic acid in a polar solvent at a reaction temperature of, for example, from 40°C up to the reflux temperature of the solvent used, preferably at from 50°C up to the reflux temperature of the solvent used, more preferably at from 50°C to 90°C. In order to improve the solubility of the compound of the formula (II), if appropriate, to enable a clarifying

filtration and to reduce the amount of solvent, so that the compound of the formula (II) is kept in solution, the compound of the formula (II) is first reacted with less than 1 mol, preferably with from 0.10 to 0.7 mol, more preferably with from 0.13 to 0.4 mol, of p-toluenesulfonic acid, based in each case on 1 mol of the compound of the formula (II). The preferred areas of the amount of
5 firstly admixed p-toluenesulfonic acid can vary marginally dependent on the solvent used. If appropriate, water, preferably 12 to 14% water based on amount of organic solvent, can be admixed. Subsequently, the reaction mixture is brought to reaction temperature and is, if appropriate, filtered. Afterward, the remaining amount of the required amount of p-toluenesulfonic acid is added. Optionally, the reaction mixture is admixed with seed crystals of the compound of
10 the formula (I) and cooled. The compound of the formula (I) is finally isolated by crystallization and filtration. If water was added to the reaction mixture, the yield of the compound of formula (I) can be increased by removing water, for example by distillation, and/or by addition of polar solvent. Thereafter the water content in the reaction mixture is equal or less than 5%. The compound of the formula (II) may, if appropriate, be used in the form of the crude product from
15 the preceding stage or in the form of a solution or suspension, for example dissolved in ethyl acetate or tetrahydrofuran.

In the inventive preparation of the compound of the formula (I) by admixing the compound of the formula (II) with p-toluenesulfonic acid, water is added to the reaction mixture and, if appropriate, a clarifying filtration is conducted.

20 Particular preference is given to initially charging the compound of the formula (II) in a polar solvent and to adding the p-toluenesulfonic acid, if appropriate dissolved or suspended in a polar solvent.

p-Toluenesulfonic acid may be used either in anhydrous form or in the form of hydrates. Preference is given to using p-toluenesulfonic acid monohydrate.

25 The amount of p-toluenesulfonic acid required for the inventive preparation of the compound of the formula (I) is greater than or equal to 1 mol, preferably from 1 to 3 mol, more preferably from 1 to 1.5 mol, based in each case on 1 mol of the compound of the formula (II). The concentration of the compound of the formula (II) in the reaction mixture is, for example, from 5 to 30, preferably from 5 to 15, percent by weight. The concentration of p-toluenesulfonic acid in the
30 reaction mixture is, for example, from 1 to 15, preferably from 2 to 10, percent by weight.

Suitable polar solvents in the inventive preparation of the compound of the formula (I) are, for example, organic solvents containing at least one hydroxyl group, tetrahydrofuran, ethyl acetate or mixtures of the solvents mentioned. Preferred solvents are methanol, ethanol, n-propanol,

isopropanol, n-butanol, sec-butanol, isobutanol, n-pentanol, glycerol, ethylene glycol, dioxane, dimethoxyethane, tetrahydrofuran, ethyl acetate or mixtures of the solvents mentioned. Particular preference is given to ethanol, tetrahydrofuran, isopropanol, ethyl acetate or mixtures of the solvents mentioned.

- 5 In order to increase the solubility of the reaction mixture and reduce the amount of solvent and thus increase the volume yield, surprisingly it is possible to add a definite amount of water to the solvent used. This is the more surprisingly because the compound of the formula (I) and the compound of the formula (II) are both poor soluble in water alone (each <0.01 mg/100 ml at 25°C). When water is added to the solvent, preference is given to attaining a solvent/water ratio of, 10 for example, from 4:1 to 60:1, preferably from 6:1 to 55:1. However, the amount of water should not be so large that the crystallization of the compound of the formula (I) is prevented. Otherwise water can be removed, for example, by distillation. Preferably the water content at crystallization is equal or less than 5%.

Preparation of the compound of the formula (II):

- 15 The present invention additionally comprises a process for preparing the compound of the formula (II) by reacting the compound of the formula (V) with 4-chloro-3-trifluoromethylphenyl isocyanate, wherein the reaction is effected in a nonchlorinated organic solvent, inert toward isocyanates.

- The inventive reaction of the compound of the formula (V) with the commercially available 4-chloro-3-trifluoromethylphenyl isocyanate to give the compound of the formula (II) is effected at a 20 temperature above 15°C and below 70°C, for example at a temperature of from 20°C to 60°C, preferably at from 25°C to 60°C, more preferably at from 30°C to 60°C. Preference is given to initially charging the compound of the formula (V) at a temperature of from 20°C to 60°C, more preferably at from 30°C to 50°C, in a suitable organic solvent, and to admixing with 4-chloro-3-trifluoromethylphenyl isocyanate, if appropriate dissolved or suspended in a suitable solvent, in 25 such a way that the reaction temperature does not exceed 70°C, preferably 65°C, more preferably 60°C. If appropriate, the crude product of the compound of the formula (II) is used in the following stage dissolved or suspended in a suitable solvent, preferably in tetrahydrofuran or ethyl acetate. The compound of the formula (II) is isolated preferably by crystallization from the reaction mixture, by cooling the reaction mixture, for example, to a temperature of from -10 to 40°C, preferably 30 from 0 to 30°C, more preferably from 10 to 25°C.

Suitable organic solvents in the reaction of the compound of the formula (V) with 4-chloro-3-trifluoromethylphenyl isocyanate to give the compound of the formula (II) are nonchlorinated or-

ganic solvents which are inert toward isocyanates, preferably tetrahydrofuran, ethyl acetate, dioxane, methyl tert-butyl ether, dimethoxyethane or mixtures of the solvents mentioned. Particular preference is given to ethyl acetate or tetrahydrofuran.

4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl isocyanate is used in an amount of from 0.9 to 5 mol, preferably from 1 to 3 mol, more preferably from 1 to 2 mol, based in each case on 1 mole of the compound of the formula (V). The concentration of 4-chloro-3-trifluoromethylphenyl isocyanate in the reaction mixture is from 5 to 30 percent by weight, preferably from 10 to 20 percent by weight, and the concentration of the compound of the formula (V) in the reaction mixture is from 5 to 30 percent by weight, preferably from 10 to 20 percent by weight.

10 It is possible to use the compound of the formula (II) in solution in the following stage without any further work-up or isolation.

Preparation of the compound of the formula (V):

Variant A:

The present invention likewise comprises a process for preparing the compound of the formula (V) by reacting the compound of the formula (IV) with 4-aminophenol without adding a carbonate salt.

The compound of the formula (IV) is preferably reacted with 4-aminophenol to give the compound of the formula (V) in the presence of a base in a suitable solvent at a temperature of from 25°C up to the reflux temperature of the solvent, preferably at from 60 to 110°C, within from 1 to 12 hours, preferably within from 1 to 7 hours, more preferably within from 1 to 4 hours. For example, it is cooled to from 0 to 30°C, preferably to from 5 to 25°C. In order to achieve a higher purity, compared to the prior art, of the compound of the formula (V), the acid salt of the compound of the formula (V) is first precipitated, isolated, dissolved again, admixed with a base, and then the compound of the formula (V) is isolated by crystallization.

Particular preference is given to precipitating the acid salt of the compound of the formula (V) by admixing the reaction mixture comprising the compound of the formula (V) with tetrahydrofuran, cooling to a temperature of from -10°C to 25°C and adding an acid, preferably hydrochloric acid, more preferably an aqueous hydrochloric acid solution, to the reaction mixture in such a way that, if appropriate, the temperature of 50°C, preferably 40°C, more preferably 30°C, is not exceeded. Stirring is continued for up to 10 hours, preferably up to 5 hours, and the acid salt of the compound of the formula (V), preferably the dihydrochloride salt of the compound of the formula (V), is precipitated and isolated. After dissolution of the acid salt of the compound of the formula (V) in, for example, water, a pH of from 2 to 5, preferably from 2.8 to 4, is established with a base, preferably an aqueous alkali metal hydroxide solution, more preferably with an aqueous sodium

hydroxide solution, and, if appropriate, admixed with seed crystals of the compound of the formula (V). Subsequently, an approximately neutral pH, preferably a pH of from 6 to 7, is established by adding a base, preferably by adding an aqueous alkali metal hydroxide solution, more preferably by adding an aqueous sodium hydroxide solution, and isolated by crystallizing the compound of the formula (V).

In order to enable satisfactory crystallization of the acid salt of the compound of the formula (V), the weight ratio, after addition of tetrahydrofuran, between solvent used and tetrahydrofuran is from 5:1 to 1:2, preferably from 3:1 to 1:2, more preferably from 2.5:1 to 1.5:1.

A suitable solvent in the inventive reaction to give the compound of the formula (V) according to variant A is a dipolar aprotic solvent. Preference is given to dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, N-methylpyrrolidone, sulfolane or mixtures of the solvents mentioned. Particular preference is given to dimethylformamide.

Suitable bases in the inventive reaction to give the compound of the formula (V) with 4-aminophenol according to variant A are alkali metal hydroxides and alkali metal alkoxides. Preference is given to potassium *tert*-butoxide. Potassium *tert*-butoxide is preferably used in solution, more preferably in a tetrahydrofuran solution.

In the inventive reaction to give the compound of the formula (V) according to variant A, 4-aminophenol is used in an amount of from 0.9 to 5 mol, preferably from 1 to 3 mol, more preferably from 1 to 2 mol, and the base in an amount of from 1 to 3 mol, preferably from 1 to 2 mol, based in each case on 1 mole of the compound of the formula (IV). The concentration of 4-aminophenol in the reaction mixture is from 1 to 30 percent by weight, preferably from 4 to 15 percent by weight.

Variant B:

The present invention likewise comprises a process for preparing the compound of the formula (V) by reacting the compound of the formula (IV) with 4-aminophenol in the presence of water, if appropriate with addition of a phase transfer catalyst.

The reaction of the compound of the formula (IV) with 4-aminophenol to give the compound of the formula (V) according to variant B is effected in the presence of a base, in the presence of water and, if appropriate, with addition of a phase transfer catalyst, in a suitable solvent at a temperature of from 25°C up to the reflux temperature of the solvent, preferably at from 40 to 90°C, more preferably from 50 to 80°C, within from 1 to 24 hours, preferably within from 2 to 15 hours, more preferably within from 4 to 12 hours. In order to achieve a higher purity of the

compound of the formula (V) compared to the prior art, the acid salt of the compound of the formula (V) is precipitated, isolated, dissolved again, admixed with a base, and the compound of the formula (V) is isolated by crystallization.

Particular preference is given to precipitating the acid salt of the compound of the formula (V) by cooling the reaction mixture comprising the compound of the formula (V) to a temperature of from -10°C to 25°C and adding an acid, preferably hydrochloric acid, more preferably an aqueous hydrochloric acid solution, to the reaction mixture, in such a way that, if appropriate, the temperature of 50°C, preferably 40°C, more preferably 30°C, is not exceeded. Stirring is continued for up to 10 hours, preferably up to 5 hours, and the acid salt of the compound of the formula (V), preferably the dihydrochloride salt of the compound of the formula (V), is precipitated and isolated. After dissolution of the acid salt of the compound of the formula (V) in, for example, water, a pH of from 2 to 5, preferably from 2.8 to 4, is established with a base, preferably with an aqueous alkali metal hydroxide solution, more preferably with an aqueous sodium hydroxide solution, and the mixture is admixed, if appropriate, with seed crystals of the compound of the formula (V). Subsequently, an approximately neutral pH, preferably a pH of from 6 to 7, is established by adding base, preferably by adding an aqueous alkali metal hydroxide solution, more preferably by adding an aqueous sodium hydroxide solution and the compound of the formula (V) is isolated by crystallization.

Suitable phase transfer catalysts are tetraalkylammonium salts. Preference is given to tetraalkylammonium bromide, tetraalkylammonium chloride, tetraalkylammonium iodide, tetraalkylammonium dihydrogenphosphate or tetraalkylammonium hydrogensulfate. Particular preference is given to tetrabutylammonium hydrogensulfate.

Suitable solvents in the inventive reaction to give the compound of the formula (V) according to variant B are alkylaromatics, dimethyl sulfoxide, dimethylformamide, sulfolane, N-methylpyrrolidone, tetrahydrofuran or a mixture of the solvents mentioned. Suitable with preference are toluene, dimethyl sulfoxide, dimethylformamide, sulfolane, N-methylpyrrolidone, tetrahydrofuran or a mixture of the solvents mentioned. Particular preference is given to tetrahydrofuran.

Suitable bases in the inventive reaction to give the compound of the formula (V) according to variant B are alkali metal or alkaline earth metal hydroxides or alkali metal alkoxides. Preference is given to alkali metal or alkaline earth metal hydroxides. Particular preference is given to sodium hydroxide or potassium hydroxide. The base may be added without solvent and/or as an aqueous solution.

In the inventive reaction to give the compound of the formula (V) according to variant B, 4-aminophenol is used in an amount of from 0.9 to 5 mol, preferably in an amount of from 1 to 5 mol, more preferably from 1 to 3 mol, and the base in an amount of from 1 to 10 mol, preferably from 1 to 7 mol, more preferably from 2 to 5 mol, based in each case on 1 mole of the compound of the formula (IV). The concentration of 4-aminophenol in the reaction mixture is from 5 to 30 percent by weight, preferably from 5 to 15 percent by weight, and the concentration of the base in the reaction mixture is from 5 to 30 percent by weight, preferably from 5 to 15 percent by weight. The amount of water in the reaction mixture is from 1 to 30 percent by weight, preferably from 2 to 20 percent by weight, more preferably from 4 to 15 percent by weight, based on the amount of solvent used. In the presence of a phase transfer catalyst, the phase transfer catalyst is used in an amount of from 0.1 to 1 mol, preferably from 0.1 to 0.5 mol, more preferably from 0.1 to 0.3 mol, based on 1 mole of the compound of the formula (IV). The concentration of the phase transfer catalyst in the reaction mixture is from 1 to 15 percent by weight, preferably from 2 to 10 percent by weight.

When tetrahydrofuran is used as a solvent in the inventive reaction to give the compound of the formula (V) according to variant B, the weight ratio between tetrahydrofuran and water is preferably from 99:1 to 80:20, preferably from 98:2 to 90:10. The water present in the reaction solution may, for example, be added in the form of an aqueous solution of a base.

Preparation of the compound of the formula (IV):

The present invention likewise comprises a process for preparing the compound of the formula (IV) by reacting the compound of the formula (III) with an aqueous methylamine solution.

Instead of the aqueous methylamine solution, it is also possible to use gaseous methylamine.

In order to simplify the workup and the further reaction to give the compound of the formula (V) compared to the prior art, an aqueous methylamine solution is initially charged or gaseous methylamine is used and the formed crude product of the compound of the formula (IV) is used without isolation in the subsequent reaction to give the compound of the formula (V).

Preference is given to reacting initially charged methylamine in an aqueous solution at a temperature of from -20°C to 30°C, preferably at from -15°C to 20°C, more preferably at from -10°C to 10°C, with the compound of the formula (III), dissolved or suspended in a water-immiscible organic solvent, in such a way that the reaction mixture does not exceed a temperature of 60°C, preferably of 50°C, more preferably of 40°C. If appropriate, stirring is continued at a temperature of from 10°C to 30°C, preferably from 15 to 25°C, for up to 4 hours. After phase separation, which is, if appropriate, eased by adding sodium chloride, the compound of the formula (IV) is isolated.

In the reaction of the compound of the formula (III) with methylamine, the compound of the formula (III) is preferably used dissolved or suspended in a water-immiscible organic solvent, for example alkylaromatics or chloroaromatics, preferably xylene, toluene, trifluoromethylbenzene, methyltetrahydrofuran, methyl tert-butyl ether or chlorobenzene, dichlorobenzene, more preferably toluene. Particular preference is given to dissolving the compound of the formula (III) in toluene and adding it to an aqueous methylamine solution.

The weight ratio between toluene and water in the reaction mixture is from 2:1 to 1:2.

Methylamine is used in excess, preferably in an amount of from 2 to 5 mol, based in each case on 1 mole of the compound of the formula (III). The concentration of methylamine in the reaction mixture is from 5 to 30 percent by weight, preferably from 5 to 15 percent by weight.

Preference is given to using the compound of the formula (IV) without isolation in the subsequent reaction to give the compound of the formula (V). After phase separation, particular preference is given to not isolating the crude product of the compound of the formula (IV) by fully removing the solvent, but rather using it in solution in the subsequent reaction to give the compound of the formula (V).

A purification of the compound of the formula (IV) and conversion to a storage-stable form can be effected, for example, if appropriate, by isolating the acid salt, preferably the hydrochloric acid salt of the compound of the formula (IV). To this end, a solution comprising the crude compound of the formula (IV) is admixed with an acid, preferably with hydrochloric acid, more preferably with an aqueous hydrochloric acid solution, in such a way that the reaction temperature does not exceed 60°C, preferably 50°C, more preferably 40°C. After cooling, the acid salt, preferably the hydrochloric acid salt, of the compound of the formula (IV) is isolated by crystallisation.

Preparation of the compound of the formula (III):

The present invention likewise comprises a process for preparing the compound of the formula (III) by reacting 2-picolinic acid with thionyl chloride, wherein a solvent inert toward thionyl chloride is used, the thionyl chloride is added to the 2-picolinic acid and the use of dimethylformamide is avoided.

In the preparation of the compound of the formula (III), 2-picolinic acid is initially charged in a solvent inert toward thionyl chloride at from 30°C to 90°C, preferably at from 40°C to 80°C, and reacted with thionyl chloride in such a way that gas evolution can be controlled efficiently. For example, stirring is continued at a temperature of from 40 to 110°C, preferably from 50 to 100°C, for up to 24 hours. The reaction takes place, if appropriate, in the presence of a bromide com-

pound, preferably hydrogen bromide, lithium bromide, sodium bromide, potassium bromide, 2-picolinic acid hydrobromide or thionyl bromide, more preferably hydrogen bromide. The use of dimethylformamide is avoided. After cooling to a temperature of, for example, from 10°C to 40°C, the volatile constituents, for example the solvent or residues of thionyl chloride, are removed preferably by applying a vacuum, and the compound of the formula (III) is isolated.

The bromide compound is added to the reaction solution at the start of the reaction or after thionyl chloride addition. Preference is given to adding sodium bromide, potassium bromide or thionyl bromide at the start of the reaction. Hydrogen bromide, for example as a gas or as an acetic acid solution, is preferably added to the reaction solution from 1 to 5 hours, preferably from 1 to 2 hours, after addition of thionyl chloride.

In the preparation of the compound of the formula (III), particular preference is given to adding hydrogen bromide, in gaseous form or as a solution. A suitable hydrogen bromide solution is a solution of hydrogen bromide in acetic acid.

A useful solvent in the preparation of the compound of the formula (III) is a solvent inert toward thionyl chloride, preferably a chlorinated aromatic hydrocarbon, or a higher-boiling, chlorinated aliphatic hydrocarbon, more preferably chlorobenzene.

Preference is given to dissolving or suspending the compound of the formula (III) without isolation in a suitable solvent, preferably in a water-immiscible, organic solvent, for example xylene, toluene, trifluoromethylbenzene, methyltetrahydrofuran, methyl tert-butyl ether or chlorobenzene, preferably toluene, and using it in the subsequent reaction to give the compound of the formula (IV).

Thionyl chloride is used in excess, preferably in an amount of from 2 to 15 mol, preferably from 2 to 8 mol, more preferably from 2 to 6 mol, based in each case on 1 mol of 2-picolinic acid. Hydrogen bromide is used in an amount of from 0.1 to 0.5 mol, preferably from 0.1 to 0.3 mol, based in each case on 1 mole of 2-picolinic acid. Sodium bromide is used in an amount of from 0.1 to 0.5 mol, preferably from 0.1 to 0.3 mol, based in each case on 1 mole of 2-picolinic acid. Thionyl bromide is used in an amount of from 0.01 to 0.2 mol, preferably from 0.02 to 0.15 mol, based in each case on 1 mole of 2-picolinic acid. The concentration of thionyl chloride in the reaction mixture is from 30 to 80 percent by weight, preferably from 40 to 70 percent by weight, and the concentration of 2-picolinic acid in the reaction mixture is from 5 to 40 percent by weight, preferably from 10 to 25 percent by weight. The concentration of hydrogen bromide in the reaction solution is from 0.5 to 10, preferably from 0.75 to 5, percent by weight, the concentration of sodium bromide in the reaction solution is from 1 to 10, preferably from 1 to 5, percent by weight, the concentration of

thionyl bromide in the reaction solution is from 0.5 to 10, preferably from 0.75 to 5, percent by weight.

The present invention comprises a process for preparing the compound of the formula (I), if appropriate starting from 2-picolinic acid by reacting with thionyl chloride to give the compound of the formula (III) as described under "Preparation of the compound of the formula (III)", if appropriate subsequently reacting the compound of the formula (III) with an aqueous methylamine solution to give the compound of the formula (IV) as described under "Preparation of the compound of the formula (IV)", if appropriate subsequently reacting the compound of the formula (IV) with 4-aminophenol to give the compound of the formula (V) as described under "Preparation of the compound of the formula (V)", subsequently reacting the compound of the formula (V) with 4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl isocyanate as described under "Preparation of the compound of the formula (II)" and finally reacting the compound of the formula (II) with p-toluenesulfonic acid as described under "Preparation of the compound of the formula (I)".

Preference is given to a process for preparing the compound of the formula (I), wherein, in a first step, the compound of the formula (V) is reacted with 4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl isocyanate in a nonchlorinated organic solvent, inert toward isocyanates, at a temperature above 15°C to give the compound of the formula (II) and, in a second step, the compound of the formula (II) is admixed with p-toluenesulfonic acid.

Preference is likewise given to obtaining the compound of the formula (I) by first reacting the compound of the formula (IV) with 4-aminophenol without adding a carbonate salt to give the compound of the formula (V) and, if appropriate, precipitating the hydrochloric acid salt of the compound of the formula (V) in the presence of tetrahydrofuran and/or water, dissolving it in water and, by establishing a pH of from 6 to 7, isolating the compound of the formula (V) by crystallization, secondly reacting the compound of the formula (V) with 4-chloro-3-trifluoromethylphenyl isocyanate in ethyl acetate to give the compound of the formula (II), and thirdly reacting the compound of the formula (II) with p-toluenesulfonic acid.

Particular preference is given to a process for preparing the compound of the formula (I), wherein, in a first step, the compound of the formula (V) is reacted with 4-chloro-3-trifluoromethylphenyl isocyanate in a nonchlorinated organic solvent, inert toward isocyanates, at a temperature above 15°C to give the compound of the formula (II) and, in a second step, the compound of the formula (II) is reacted with p-toluenesulfonic acid in a polar solvent at a reaction temperature of from 40°C up to the reflux temperature of the solvent used.

Particular preference is likewise given to obtaining the compound of the formula (I) by first reacting 2-picolinic acid in a solvent inert toward thionyl chloride by adding thionyl chloride and, if appropriate, a bromide compound to give the compound of the formula (II), secondly adding the compound of the formula (III) without isolation, dissolved in toluene, to an aqueous methylamine solution to give the compound of the formula (IV), thirdly reacting the compound of the formula (IV) with 4-aminophenol in the presence of a base to give the compound of the formula (V), forming the hydrochloric acid salt of the compound of the formula (V) in the presence of tetrahydrofuran and/or water, dissolving it in water and, by establishing a pH of from 6 to 7, isolating the compound of the formula (V) by crystallization, fourthly reacting the compound of the formula (V) with 4-chloro-3-trifluoromethylphenyl isocyanate in, if appropriate, ethyl acetate to give the compound of the formula (II), and fifthly reacting the compound of the formula (II) with p-toluenesulfonic acid.

The present invention likewise comprises a process for preparing the compound of the formula (II), if appropriate starting from 2-picolinic acid by reacting with thionyl chloride to give the compound of the formula (II) as described under "Preparation of the compound of the formula (II)", if appropriate subsequently reacting the compound of the formula (II) with an aqueous methylamine solution to give the compound of the formula (IV) as described under "Preparation of the compound of the formula (IV)", if appropriate subsequently reacting the compound of the formula (IV) with 4-aminophenol to give the compound of the formula (V) as described under "Preparation of the compound of the formula (V)", and subsequently reacting the compound of the formula (V) with 4-chloro-3-trifluoromethylphenyl isocyanate as described under "Preparation of the compound of the formula (II)".

Preference is given to obtaining the compound of the formula (II) by firstly reacting the compound of the formula (IV) with 4-aminophenol without adding a carbonate salt to give the compound of the formula (V) and, if appropriate, precipitating the hydrochloric acid salt of the compound of the formula (V) in the presence of tetrahydrofuran and/or water, dissolving it in water and, by establishing a pH of from 6 to 7, isolating the compound of the formula (V) by crystallization, and secondly reacting the compound of the formula (V) with 4-chloro-3-trifluoromethylphenyl isocyanate in, if appropriate, ethyl acetate.

Particular preference is given to obtaining the compound of the formula (II) by firstly reacting 2-picolinic acid in a solvent inert toward thionyl chloride by adding thionyl chloride and, if appropriate, a bromide compound to give the compound of the formula (II), secondly adding the compound of the formula (III) without isolation, dissolved in toluene, to an aqueous methylamine solution and reacting it to give the compound of the formula (IV), thirdly reacting the compound of the

formula (IV) with 4-aminophenol in the presence of a base to give the compound of the formula (V), forming the hydrochloric acid salt of the compound of the formula (V) in the presence of tetrahydrofuran and/or water, dissolving it in water and, by establishing a pH of from 6 to 7, isolating the compound of the formula (V) by crystallization, fourthly reacting the compound of the formula (V) with 4-chloro-3-trifluoromethylphenyl isocyanate in, if appropriate, ethyl acetate.

The reactions are generally carried out at atmospheric pressure. However, it is also possible to work at elevated pressure or at reduced pressure (for example in a range of from 0.5 to 5 bar).

The present invention likewise includes all combinations of the areas of preference.

The present invention will now be illustrated in detail with reference to nonlimiting preferred examples. Unless stated otherwise, all amounts relate to percentages by weight.

Abbreviations:

DCI	direct chemical ionization (in MS)
DMF	dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
EI	electron impact ionization (in MS)
ESI	electrospray ionization (in MS)
h	hour(s)
min	minute(s)
m.p.	melting point
MS	mass spectrometry
NMR	nuclear resonance spectroscopy
THF	tetrahydrofuran

Working examples:

¹H-NMR spectra were recorded at room temperature using spectrometers from Bruker. Deuterium dimethylsulfoxide was used as solvent including tetramethylsilan as internal standard (if not otherwise mentioned).

MS spectra were recorded using spectrometers from Waters and Applied Biosystems. The relative signal intensity is stated (in percent based on the basis peak).

HPLC was performed using HP 1100 from Hewlett Packard. The definite conditions are stated with the respective working examples.

Preparation of 4-[4-[(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)amino]carbonyl]amino]phenyl)-N-methylpyridine-2-carboxamide and its tosylate salt

Stage I:**4-Chloropyridine-2-carbonyl chloride hydrochloride**15 **Method Ia:**

2-Picolinic acid (60 kg, 487 mol) is suspended in chlorobenzene (85 kg) and heated to 70°C. Thionyl chloride (262.5 kg, 2206 mol) is added to such a degree that the gas evolution (mainly SO₂ and HCl) can be controlled efficiently. After stirring at 70°C for 1 hour, gaseous hydrogen bromide (6 kg, 74 mol) is passed into the reaction vessel over 1 h. The reaction mixture is then heated to 90°C

and stirred for 13 h. After cooling to 30°C, excess thionyl chloride and the majority of the chlorobenzene are distilled off under reduced pressure (final vacuum 50 mbar at jacket temperature 75°C). Toluene (120 kg) is added and the vacuum distillation is repeated (final vacuum 50 mbar at jacket temperature 75°C) in order to remove thionyl chloride still remaining and the majority of the toluene. After toluene has again been added (225 kg), the crude 4-chloropyridine-2-carbonyl chloride hydrochloride is used in the next stage as the toluene solution.

Method 1b:

2-Picolinic acid (60 kg, 487 mol) is suspended in chlorobenzene (85 kg) and thionyl bromide (5.1 kg, 26 mol) is added. After heating to 72°C, thionyl chloride (200 kg, 1681 mol) is added to such a degree that the gas evolution (mainly SO₂ and HCl) can be controlled efficiently. The reaction mixture is subsequently heated to 90°C and stirred for 13 h. After cooling to 20°C, excess thionyl chloride and the majority of the chlorobenzene are distilled off under reduced pressure (final vacuum 50 mbar at jacket temperature 75°C). Toluene (120 kg) is added and the vacuum distillation is repeated (final vacuum 50 mbar at jacket temperature 75°C), in order to remove thionyl chloride still remaining and the majority of the toluene. After toluene has been added again (225 kg), the crude 4-chloropyridine-2-carbonyl chloride hydrochloride is used in the next stage as the toluene solution.

Method 1c:

2-Picolinic acid (28.3 kg, 230 mol) and sodium bromide (3.8 kg, 37 mol) are suspended in chlorobenzene (40 kg). After heating to 50°C, thionyl chloride (94.5 kg, 794 mol) is added to such a degree that the gas evolution (mainly SO₂ and HCl) can be controlled efficiently. The reaction mixture is subsequently heated to 85°C and stirred for 19 h. After cooling to 20°C, excess thionyl chloride and the majority of the chlorobenzene are distilled off under reduced pressure (final vacuum 50 mbar at jacket temperature 75°C). Toluene (62 kg) is added and the vacuum distillation is repeated (final vacuum 50 mbar at jacket temperature 75°C), in order to remove thionyl chloride still remaining and the majority of the toluene. After toluene has been added again (80 kg), the crude 4-chloropyridine-2-carbonyl chloride hydrochloride is used in the next stage as the toluene solution.

Stage 2:

4-chloro-N-methylpyridine-2-carboxamide

A reaction vessel is laden with methylamine as a 40% aqueous solution (117 kg, 1307 mol of methylamine). Water (97.5 kg) is added and the solution is cooled to -5°C. A solution of the crude 4-

chloropyridine-2-carbonyl chloride hydrochloride (approx. 330 kg, including toluene, obtained from 60 kg of 2-picolinic acid by the process detailed in stage 1 / method 1a) in toluene is added to such a degree that the temperature of the reaction mixture does not exceed 30°C. After stirring further at 20°C for 1 h, the insoluble constituents are filtered out of the reaction mixture. After the phases have been separated, the organic phase is washed with water (90 kg). For better phase separation, 5 kg of sodium chloride are added. The majority of the toluene is distilled out of the organic phase under reduced pressure (final vacuum 40 mbar at jacket temperature 95°C). The crude 4-chloro-*N*-methylpyridine-2-carboxamide is thus obtained as an orange- to dark brown-colored oil and is used in the next stage without further purification.

10 The crude product may be purified via the hydrochloride salt and isolated:

37% hydrochloric acid (354 g, 3.59 mol) is added with stirring to a solution of the crude 4-chloro-*N*-methylpyridine-2-carboxamide (500 g, 2.93 mol) in acetone (2 kg) to such a degree that the temperature of the reaction mixture does not exceed 40°C. After cooling to approx. 5°C, stirring is continued for 1 h. The product is filtered off, washed with acetone (580 g) and dried under reduced pressure (50°C, 80 mbar). In this way, 521 g (86% of theory) of 4-chloro-*N*-methylpyridine-2-carboxamide hydrochloride are obtained.

m.p. 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 = free base).

Stage 3:

4-(4-Aminophenoxy)-*N*-methylpyridine-2-carboxamide

Method 3a:

25 In a reaction vessel, approx. 93 kg of crude 4-chloro-*N*-methylpyridine-2-carboxamide (obtained starting from 60 kg of 2-picolinic acid in the abovementioned reaction steps) are admixed with dimethylformamide (445 kg) and to the solution are added successively *p*-aminophenol (50.5 kg, 463 mol) and potassium *tert*-butoxide (273 kg, 487 mol of a 20% solution in tetrahydrofuran). The vessel contents are heated to 90°C and stirred at this temperature for 2 h. After cooling to 15°C, 30 tetrahydrofuran (212 kg) is added and 37% hydrochloric acid (116.5 kg, 1181 mol) is added to such a degree that the temperature of the reaction mixture does not exceed 30°C. After subse-

quently stirring for 1 h, the precipitated product is filtered off and washed twice with tetrahydrofuran (178 kg each time). After blow-drying, the product is dissolved in distilled water (370 kg) and a pH of from 3.3 to 3.5 is established initially at 20°C by adding 10% sodium hydroxide solution (193 kg, 483 mol). At this pH, the solution is seeded with the title compound (0.5 kg) and subsequently stirred for 30 min. Afterward, addition of further 10% sodium hydroxide solution (118 kg, 296 mol) at 20°C within 1 h establishes a pH of from 6 to 7 and the mixture is stirred for a further 30 min. The suspension is filtered, the solid is washed with distilled water (350 kg) and dried at approx. 60°C under reduced pressure. 92 kg (78% of theory over three stages) of the title compound are obtained.

10 Method 3b:

In a reaction vessel, approx. 93 kg of crude 4-chloro-N-methylpyridine-2-carboxamide (obtained starting from 60 kg of 2-picolinic acid in the abovementioned reaction steps) are admixed successively with tetrahydrofuran (350 kg), 4-aminophenol (58.4 kg, 535 mol), tetra-N-butylammonium hydrogensulfate (33.1 kg, 97.5 mol), solid sodium hydroxide (29.1 kg, 726 mol) and 45% sodium hydroxide solution (65.3 kg, 734 mol). The mixture is heated to 65°C and stirred at this temperature for 8 h. After cooling to 20°C, 37% hydrochloric acid (238 kg, 2408 mol) is added to such a degree that the temperature of the reaction mixture does not exceed 25°C. After stirring further for 1 h, the precipitated product is filtered off and washed with tetrahydrofuran (300 kg). After the still-moist product has been dissolved in water (920 kg), the pH of the mixture is adjusted to from pH 3 to 3.5 at 20°C by adding 22.5% sodium hydroxide solution (70.7 kg, 394 mol). The mixture is seeded with the title compound (0.5 kg), and the addition of 22.5% sodium hydroxide solution (30 kg, 281 mol) is continued until a pH of from 6 to 7 has been attained. The suspension is stirred further for 1 h, and the product is subsequently filtered off, washed with water (150 kg) and dried under reduced pressure (50°C, final vacuum <40 mbar). In this way, 88 kg (74% of theory over three stages) of the title compound are obtained as light brown crystals.

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' quartet, *J* = 8.6 Hz, 4H, aromatic); 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)

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

HPLC: Inertsil ODS 3, 5 μ m, ID 3 mm, length 25 cm, (stationary phase); flow: 0.5 mL/min.; 245 nm; eluent A: neutral ammonium acetate buffer, eluent B: 20 mL neutral ammonium acetate buffer, 400 mL acetonitril, 400 mL methanol; linear gradient 12.5% B $\rightarrow$ 100% B (15 min.).

Retention time: 12.6 min.; purity: >95%.

5 Step 4:

4-{4-[(4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)amino]carbonylamino]phenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide

4-(4-Aminophenoxy)-N-methyl-2-pyridinecarboxamide (52.3 kg, 215 mol) is suspended in ethyl acetate (146 kg) and the suspension is heated to approx. 40°C. 4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl isocyanate (50 kg, 226 mol), dissolved in ethyl acetate (58 kg), is then added to such a degree that the temperature is kept below 60°C. After cooling to 20°C within 1 h, the mixture is stirred for a further 30 min and the product is filtered off. After washing with ethyl acetate (30 kg), the product is dried under reduced pressure (50°C, 80 mbar). 93 kg (93% of theory) of the title compound are obtained as colorless to slightly brownish crystals.

15 m.p. 206-208°C

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 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, NHCF₃); 9.05 (br. s, 1H, NHCO); 9.25 (br. s, 1H, NHCO)

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

Step 5:

4-{4-[(4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)amino]carbonylamino]phenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide tosylate

Method 5a:

25 4-{4-[(4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)amino]carbonylamino]phenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide (47.5 kg, 100 mol) is suspended in ethanol (432 kg) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (6.8 kg, 36 mol) is added. The mixture is stirred for 15 min. and the suspension has been heated to 74°C within 0.5 h. After the mixture is clarified by filtration, further p-toluenesulfonic acid monohydrate (16.8 kg, 88 mol) is added within 40 min. as a filtered solution

in ethanol (41 kg). The crystallization of the product is induced by seeding at 74°C with 0.63 kg of the title compound. After cooling to 3°C within 120 min., the mixture is stirred for a further 1 h and the product is filtered off. The solid is washed twice with ethanol (22 kg each time) and dried under reduced pressure. 58 kg (91% of theory) of the title compound are obtained as colorless to slightly brownish crystals.

m.p. 223-231°C (melting under decomposition)

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/z = 463 [M+H]⁺.

HPLC: Zorbax Eclipse XDB C-8, 3.5 μ m, ID 2.1 mm, length 15 cm (stationary phase); flow: 0.6 mL/min.; 235 nm; eluent A: acidic phosphate buffer, eluent B: ethanol/acetonitrile=4/6 (V/V), linear gradient 5% B $\rightarrow$ 43.5% B (22 min.), subsequently linear gradient 43.5% B $\rightarrow$ 90% B (6 min.).

Retention times: p-toluenesulfonic acid: (R_t 1.8 min.); title compound: (R_t 25.5 min.) purity: >99%.

20 Method 5b:

4-[4-[(4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)amino]carbonyl]amino]phenoxy)-N-methylpyridine-2-carboxamide (50 g, 0.1076 mol) are suspended in isopropanol (300 g). Subsequently, p-toluenesulfonic acid monohydrate (7.4 g, 0.039 mol) and 50 g of water are added. After the suspension has been heated to 74°C within 1 h, it is filtered and a filtered solution of p-toluenesulfonic acid monohydrate (17.13 g, 0.09 mol) in isopropanol (50 g) is added at 70°C within 40 min.. After seeding at 74 °C with the title compound the mixture is cooled to 30°C within 90 min. and isopropanol and water are distilled off under reduced pressure (70-100 mbar) within 1.5 to 3 h. During distillation isopropanol (400 g) is added. Afterward the mixture is stirred at 20°C for 0.5 h. The product is filtered off, washed twice with isopropanol (140 g each time) and dried under reduced pressure. 61.9 g (90% of theory) of the title compound are obtained as colorless to slightly brownish crystals.

Method 3c:

4-(4-(((4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)amino)carbonyl)amino)phenoxy)-N-methylpyridine-2-carboxamide (50 g, 0.1076 mol) are suspended in ethyl acetate (500 g) and water (10 g). The mixture is heated to 69°C within 0.5 h and a filtered solution of p-toluenesulfonic acid monohydrate (3.26 g, 0.017 mol) in mixture of water (0.65 g) and ethyl acetate (7.2 g) is added. After filtration a filtered solution of p-toluenesulfonic acid monohydrate (22 g, 0.11 mol) in a mixture of ethyl acetate (48 g) and water (4.34 g) is added. The mixture is cooled to 23°C within 2 h. The product is filtered off, washed twice with ethyl acetate (92.5 g each time) and dried under reduced pressure. 65.5 g (96% of theory) of the title compound are obtained as colorless to slightly brownish crystals.

Method 3d: (stage 4 + 5 as a one-stage process)

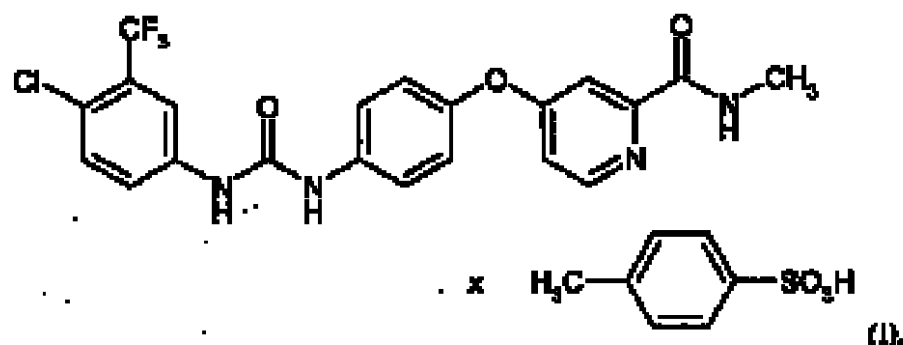
4-(4-Aminophenoxy)-N-methyl-2-pyridinecarboxamide (26.2 g, 0.1077 mol) is suspended in ethyl acetate (320 g) and the suspension is heated to approx. 40°C. After filtration a filtered solution of 4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl isocyanate (25 g, 0.113 mol) in ethyl acetate (32 g), is added to such a degree that the temperature is kept below 40°C. The mixture is heated to 71°C within 30 min. and, after addition of 10 g of water, a filtered solution of p-toluenesulfonic acid monohydrate (24.8 g, 0.13 mol), in a mixture of ethyl acetate (20.4 g) and water (6.7 g), is added in within 40 min. After filtration, seeding with the title compound at 71°C and cooling to 25°C within 2 h, the product is filtered off. After washing twice with ethyl acetate (92.5 g), the product is dried under reduced pressure (50°C, 125 mbar). 65.8 kg (96.0% of theory) of the title compound are obtained as colorless to slightly brownish crystals.

Method 3e: (stage 4 + 5 as a one-stage process)

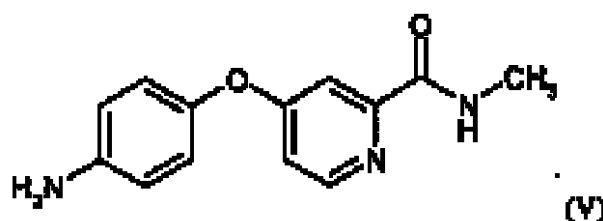
4-(4-Aminophenoxy)-N-methyl-2-pyridinecarboxamide (10.4 g, 0.0427 mol) is dissolved at 25°C in tetrahydrofuran (44.4 g) and 4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl isocyanate (10 g, 0.0448 mol), dissolved in tetrahydrofuran (6.8 g), is added to such a degree that the temperature is kept below 25°C. The mixture is heated to 64°C within 0.5 h and after filtration a filtered solution of p-toluenesulfonic acid monohydrate (9.7 g, 0.05 mol), dissolved in tetrahydrofuran (27 g), is added. Subsequently, the mixture is filtered, seeded with the title compound at 64°C and cooled to 0°C within 3 h and the product is filtered off. After washing twice with tetrahydrofuran (18.5 g), the product is dried under reduced pressure (50°C, 300 mbar). 22.2 kg (81.6% of theory) of the title compound are obtained as colorless to slightly brownish crystals.

What is claimed is:

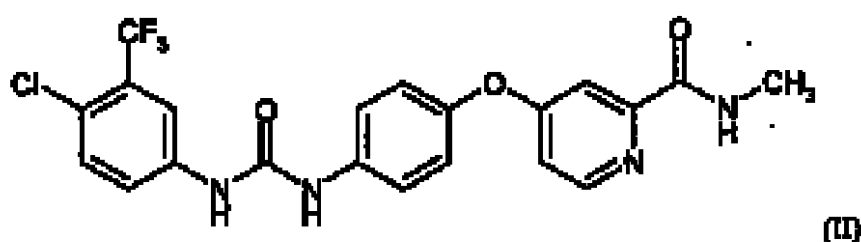
1. A process for preparing the compound of the formula (I)



which comprises, in a first step, reacting the compound of the formula (V)



with 4-chloro-3-trifluoromethylphenyl isocyanate in a nonchlorinated organic solvent, inert toward isocyanates, by initially charging the compound of the formula (V) at a temperature of from 20°C to 60°C and admixing with 4-chloro-3-trifluoromethylphenyl isocyanate in such a way that the reaction temperature does not exceed 70°C to give the compound of the formula (II)

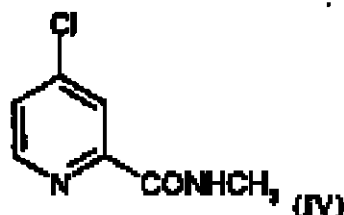


and, in a second step, admixing the compound of the formula (II) with p-toluenesulfonic acid in a polar solvent at a reaction temperature of from 40°C up to the reflux temperature of the solvent used.

2. A process for preparing the compound of the formula (II), which comprises reacting the compound of the formula (V) with 4-chloro-3-trifluoromethylphenyl in a nonchlorinated organic solvent, inert toward isocyanates, by initially charging the compound of the formula (V) at a temperature of from 20°C to 60°C and admixing with 4-chloro-3-

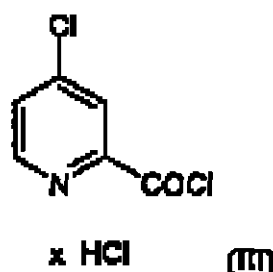
trifluoromethylphenyl isocyanate in such a way that the reaction temperature does not exceed 70°C isocyanate to give the compound of the formula (II).

3. The process of any of claims 1 to 2, wherein the compound of the formula (V) is prepared by reacting the compound of the formula (IV)



with 4-aminophenol without adding a carbonate salt.

4. The process of any of claims 1 to 3, wherein, in the preparation of the compound of the formula (V), the acid salt of the compound of the formula (V) is first precipitated, isolated, dissolved again, admixed with a base, and then the compound of the formula (V) is isolated by crystallization.
5. The process of claim 3 or 4, wherein the compound of the formula (IV) is prepared by reacting the compound of the formula (III)



with an aqueous methylamine solution.

6. The process of claim 5, wherein the compound of the formula (III) is prepared by using a solvent inert toward thionyl chloride, adding thionyl chloride to 2-picolinic acid and without using of dimethylformamide.
7. A process for preparing the compound of the formula (I) by reacting the compound of the formula (II) with p-toluenesulfonic acid, which comprises effecting the reaction in a polar solvent at a reaction temperature of from 40°C up to the reflux temperature of the solvent used and admixing of water to the mixture.
8. A process for preparing the compound of the formula (I) by

- a) reacting the compound of the formula (IV) with 4-aminophenol without adding a carbonate salt to give the compound of the formula (V),
- b) reacting the compound of the formula (V) with 4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl isocyanate to give the compound of the formula (II) and
- 5 c) reacting the compound of the formula (II) with p-toluenesulfonic acid.

9. A process for preparing the compound of the formula (I) by

- a) reacting the compound of the formula (III) with an aqueous methylamine solution to give the compound of the formula (IV),
- b) reacting the compound of the formula (IV) with 4-aminophenol to give the compound of the formula (V),
- 10 c) reacting the compound of the formula (V) with 4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl isocyanate to give the compound of the formula (II) and
- d) reacting the compound of the formula (II) with p-toluenesulfonic acid.

10. A process for preparing the compound of the formula (I) by

- 15 a) adding thionyl chloride to 2-picolinic acid in a solvent inert toward thionyl chloride without using dimethylformamide and reacting to give the compound of the formula (III),
- b) reacting the compound of the formula (III) with methylamine to give the compound of the formula (IV),
- 20 c) reacting the compound of the formula (IV) with 4-aminophenol to give the compound of the formula (V),
- d) reacting the compound of the formula (V) with 4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl isocyanate to give the compound of the formula (II) and
- e) reacting the compound of the formula (II) with p-toluenesulfonic acid.

25 11. The process of any of claims 1, or 3 to 10, wherein p-toluenesulfonic acid monohydrate is used.

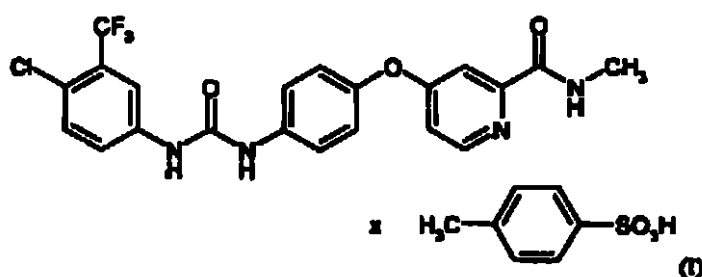
1

**Procedimiento para la preparación de 4-{4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)] fenil]
amino}carbonil)amino]fenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida**

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar 4-{4-
[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil)amino]fenoxi}-N-metilpiridina-2-
5 carboxamida y su sal tosilato.

La sal tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil)amino]fenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida se menciona en los documentos WO 03/068228 y WO 03/047579 y corresponde al compuesto de fórmula (I):

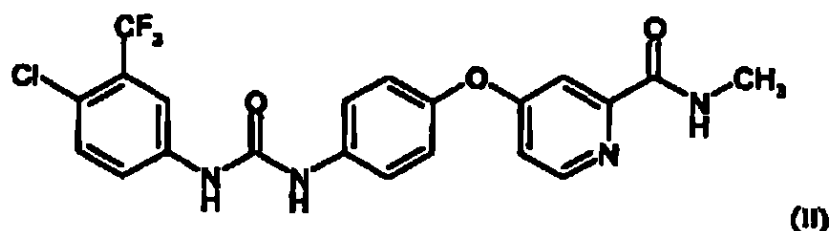
10



El documento WO 03/068228 se refiere, entre otros, al uso del compuesto de fórmula (I) para tratar trastornos en los que la angiogénesis juega un papel importante, por ejemplo en desarrollo tumoral. El documento WO 03/047579 se refiere a anilureas en combinación con compuestos citotóxicos o citostáticos para tratar cáncer.

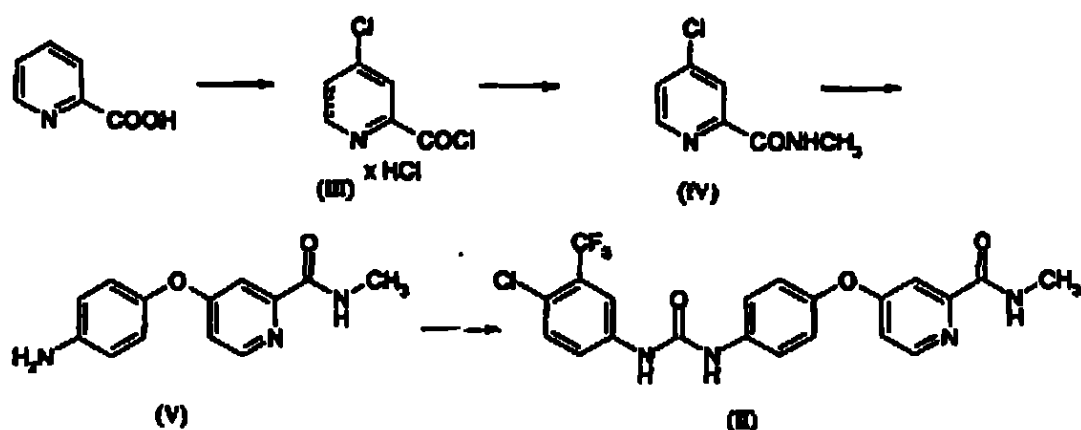
El compuesto 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil)amino]fenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida se describe en el documento WO 00/42012 y corresponde al compuesto de fórmula (II):

20



Los compuestos descritos en el documento WO 00/42012 y las sales de los mismos, por ejemplo losilatos, se describen en ese documento como inhibidores de la enzima Raf Quinasa y se pueden usar para tratar trastornos, por ejemplo, cáncer.

Tanto el documento WO 00/42012 como el de Bankston y col., (Organic Process Research & Development, 2002, 6, 777 - 781) describen un procedimiento para preparar el compuesto (II), que se ilustra en el siguiente esquema:



En la primera etapa, se usa ácido picolínico, haciendo reaccionar en cloruro de tionilo con adición de dimetilformamida, preparando la sal de cloruro de ácido de fórmula (III). En una segunda fase, éste se hace reaccionar con metilamina proporcionando la metilamida de fórmula (IV), la metilamina usándose disuelta en tetrahydrofurano. La reacción posterior en dimetilformamida con 4-aminofenol con

adición de *tert*-butoxido de potasio y carbonato de potasio produce el éter de fórmula (V) que se aísla mediante extracción y se convierte mediante reacción adicional con isocianato de 4-cloro- 3-trifluorometilfenilo en cloruro de metileno en el compuesto de fórmula (II).

5 Aunque el procedimiento descrito por la técnica anterior es eficaz para preparar el compuesto de fórmula (II), cuando se prepara este compuesto a escala industrial, seguido de la preparación del compuesto de fórmula (I), son muy significativos factores tales como rendimientos de producto y eficiencia, seguridad y economía del procedimiento, como lo son en cualquier procedimiento comercial.

10 Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (II) y su sal tosilato a escala industrial (intervalo de kilogramo a toneladas métricas) que satisfaga los criterios que se aplican en producción y especialmente en la preparación de agentes farmacéuticos, y proporcione mejoras en pureza, compatibilidad ambiental, empleabilidad industrial,
15 aspectos de seguridad y rendimiento en volumen. Este objeto se logra mediante la presente invención.

En la preparación de la invención del compuesto de fórmula (I) se logra una alta solubilidad del compuesto de fórmula (II) y por lo tanto alto rendimiento en volumen mediante la adición de agua y/o cargando previamente el recipiente de
20 reacción con una cantidad determinada de ácido p- toluenosulfónico. De este modo, conforme con la producción según las GMP se posibilita una filtración clarificadora.

En la preparación de la invención del compuesto de fórmula (II) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-
25 trifluorometilfenilo, es posible, por ejemplo, prescindir del disolvente cloruro de metileno y acortar el tiempo de reacción.

En la preparación de la invención del compuesto de fórmula (V) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol, es posible, comparado con el procedimiento de la técnica anterior, evitar una etapa de extracción

técnicamente costosa e inconveniente, incrementando de manera distinta el rendimiento en volumen, obteniendo el producto con una mayor pureza mediante aislamiento y purificación mediante su sal diclorhidrato y, si es apropiado, prescindir del uso de dimetilformamida. Sorprendentemente, es posible, comparado con la técnica anterior, también prescindir del uso de carbonato potásico.

En la preparación de la invención del compuesto de fórmula (IV) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con metilamina, sorprendentemente es posible usar una solución acuosa a pesar de la presencia del cloruro de ácido de fórmula (III). Además comparado con el procedimiento de la técnica anterior, por ejemplo, se simplifica el tratamiento.

En la preparación de la invención del compuesto de fórmula (III) a partir de ácido 2-picolínico, es posible, comparado con el procedimiento de la técnica anterior, controlar mejor el curso de la reacción y de este modo incrementar la seguridad en esta reacción, en particular a escala industrial. Debido a la adición de compuestos bromuro es posible prescindir del uso de dimetilformamida en cloruro de tionilo que puede formar cloruro de dimetilcarbamolilo. Del mismo modo es posible prescindir de un aislamiento del producto corrosivo. El rendimiento global del procedimiento de acuerdo con la invención durante las tres etapas que comienzan a partir del ácido 2-picolínico hasta el compuesto de fórmula (V) aumenta comparado con el procedimiento de la técnica anterior.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) que comprende, en una primera etapa, hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3- trifluorometilfenilo en un disolvente orgánico no clorado, inerte hacia isocianatos, a temperatura superior a 15°C proporcionando el compuesto de fórmula (II) y, en una segunda etapa, mezclando el compuesto de fórmula (II) con ácido p-toluenosulfónico.

Preparación del compuesto de fórmula (I):

La presente invención comprende un procedimiento para preparar el

compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con ácido p-toluenosulfónico, en el que la reacción se efectúa en un disolvente polar a una temperatura de reacción de entre 40°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente usado.

- 5 La preparación de la invención del compuesto de fórmula (I) se efectúa haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con ácido p-toluenosulfónico en un disolvente polar a una temperatura de reacción de, por ejemplo, entre 40°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente usado, preferiblemente a entre 50°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente usado, más preferiblemente a entre
- 10 50°C y 90°C. Con el fin de mejorar la solubilidad del compuesto de fórmula (II), si es apropiado, para permitir una filtración clarificadora y reducir la cantidad de disolvente, de manera que el compuesto de fórmula (II) se mantenga en solución, el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar primero con menos de 1 mol, preferiblemente con entre 0,10 y 0,7 moles, mas preferiblemente con entre 0,13 y
- 15 0,4 moles, de ácido p-toluenosulfónico, basándose en cada caso en 1 mol del compuesto de fórmula (II). Las áreas preferidas de la cantidad de ácido p-toluenosulfónico mezclado primeramente pueden variar marginalmente dependiendo del disolvente usado. Si es apropiado, se puede mezclar agua, preferiblemente 12 a 14% de agua basándose en la cantidad de disolvente
- 20 orgánico usado. Posteriormente, la mezcla de reacción se lleva hasta una temperatura de reacción y, si es apropiado, se filtra. Después, se añade la cantidad restante de la cantidad requerida de ácido p-toluenosulfónico. Opcionalmente, la mezcla de reacción se mezcla con cristales de siembra del compuesto de fórmula (I) y se enfría. El compuesto de fórmula (I) se aísla
- 25 finalmente mediante cristalización y filtración. Si se añadió agua a la mezcla de reacción, el rendimiento del compuesto de fórmula (I) se puede aumentar retirando agua, por ejemplo mediante destilación, y/o mediante la adición de disolvente polar. Después de eso el contenido en agua en la mezcla de reacción es igual o menor que 5%. El compuesto de fórmula (II) se puede, si es apropiado, usar en la

forma de producto bruto de la fase precedente o en la forma de una solución o suspensión, por ejemplo disuelto en acetato de etilo o tetrahidrofurano.

En la preparación de la invención del compuesto de fórmula (I) mezclando el compuesto de fórmula (II) con ácido p-toluenosulfónico, se añade agua a la
5 mezcla de reacción y, si es apropiado, se lleva a cabo una filtración clarificadora.

Se da particular preferencia a cargar inicialmente el compuesto de fórmula (II) en un disolvente polar y añadir el ácido p-toluenosulfónico, si es apropiado disuelto o suspendido en un disolvente polar.

Se puede usar ácido p-toluenosulfónico o bien en forma anhidra o en forma
10 de hidratos. Se da preferencia al uso de monohidrato de ácido p- toluenosulfónico.

La cantidad de ácido p-toluenosulfónico requerida para la preparación de la invención del compuesto de fórmula (I) es mayor o igual que 1 mol, preferiblemente entre 1 y 3 moles, más preferiblemente entre 1 y 1,5 moles, basándose en cada caso en 1 mol del compuesto de fórmula (II). La concentración
15 del compuesto de fórmula (II) en la mezcla de reacción, por ejemplo es, entre 5 y 30, preferiblemente entre 5 y 15, por ciento en peso. La concentración de ácido p-toluenosulfónico en la mezcla de reacción es, por ejemplo, entre 1 y 15, preferiblemente entre 2 y 10, por ciento en peso.

Los disolventes polares adecuados en la preparación del compuesto de
20 fórmula (I) de la invención son, por ejemplo, disolventes orgánicos que contienen al menos un grupo hidroxilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo o las mezclas de los disolventes mencionados. Los disolventes preferidos son metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, isobutanol, n-pentanol, glicerol, etilenglicol, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano, acetato de etilo o las
25 mezclas de los disolventes mencionados. Se da particular preferencia a etanol, tetrahidrofurano, isopropanol, acetato de etilo o las mezclas de los disolventes mencionados.

Con el fin de incrementar la solubilidad de la mezcla de reacción y reducir la cantidad de disolvente y de esta manera incrementar el rendimiento en volumen,

sorprendentemente es posible añadir una cantidad determinada de agua al disolvente usado. Esto es más sorprendente debido a que el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II) son ambos poco solubles sólo en agua (cada uno $< 0,01$ mg/100 ml a 25°C). Cuando se añade agua al disolvente, se da
5 preferencia a alcanzar una relación de disolvente/agua de, por ejemplo, entre 4:1 a 60:1, preferiblemente entre 6:1 a 55:1. Sin embargo, la cantidad de agua no debe ser tan grande que se evite la cristalización del compuesto de fórmula (I). De lo contrario, se puede retirar agua, por ejemplo, mediante destilación. Preferiblemente el contenido en agua en la cristalización es igual o menor que 5%.

10 Preparación del compuesto de fórmula (II):

La presente invención adicionalmente comprende un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (II) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo, en el que la reacción se efectúa en un disolvente orgánico no clorado, inerte hacia isocianatos.

- 15 La reacción de la invención del compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo disponible en el mercado proporcionando el compuesto de fórmula (II) se efectúa a una temperatura superior a 15°C e inferior a 70°C , por ejemplo a una temperatura de entre 20°C y 60°C , preferiblemente a entre 25°C y 60°C , más preferiblemente a entre 30°C y 60°C . Se da preferencia a
20 la carga inicial del compuesto de fórmula (V) a una temperatura de entre 20°C y 60°C , más preferiblemente a entre 30°C y 50°C , en un disolvente orgánico adecuado, y mezclando con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo, si es apropiado disuelto o suspendido en un disolvente adecuado, de tal forma que la temperatura de reacción no exceda de 70°C , preferiblemente 65°C , más
25 preferiblemente 60°C . Si es apropiado, el producto bruto del compuesto de fórmula (II) se usa en la siguiente fase disuelto o suspendido en un disolvente adecuado, preferiblemente en tetrahidrofurano o acetato de etilo. El compuesto de fórmula (II) se aísla preferiblemente mediante cristalización en la mezcla de reacción, enfriando la mezcla de reacción, por ejemplo, hasta una temperatura de entre -

10°C y 40°C, preferiblemente entre 0 y 30°C, más preferiblemente entre 10 y 25°C.

Los disolventes orgánicos adecuados en la reacción del compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo proporcionando el compuesto de fórmula (II) son disolventes orgánicos no clorados que son inertes
5 hacia isocianatos, preferiblemente tetrahidrofurano, acetato de etilo, dioxano, metil *tert*-butil éter, dimetoxietano o las mezclas de los disolventes mencionados. Se da particular preferencia a acetato de etilo o tetrahidrofurano.

Se usa isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en una cantidad de entre 0,9 y 5 moles, preferiblemente entre 1 y 3 moles, más preferiblemente entre 1 y 2
10 moles, basándose en cada caso en 1 mol del compuesto de fórmula (V). La concentración del isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en la mezcla de reacción está entre 5 y 30 por ciento en peso, preferiblemente entre 10 y 20 por ciento en peso, y la concentración del compuesto de fórmula (V) en la mezcla de reacción está entre 5 y 30 por ciento en peso, preferiblemente entre 10 y 20 por
15 ciento en peso.

Es posible usar el compuesto de fórmula (II) en solución en la siguiente fase sin ningún tratamiento o aislamiento adicional.

Preparación del compuesto de fórmula (V):

Variante A:

20 Del mismo modo la presente invención comprende un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (V) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol sin la adición de una sal carbonato.

El compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar preferiblemente con 4-aminofenol proporcionando el compuesto de fórmula (V) en presencia de una base
25 en un disolvente adecuado a una temperatura de entre 25°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente a entre 60 y 110°C, en entre 1 y 12 horas, preferiblemente entre 1 y 7 horas, más preferiblemente en entre 1 y 4 horas. Por ejemplo, se enfría hasta entre 0 y 30°C, preferiblemente hasta entre 5 y 25°C. Con el fin de lograr una mayor pureza, comparado con la técnica anterior,

del compuesto de fórmula (V), la sal de ácido del compuesto de fórmula (V) primero se precipita, se aísla, se disuelve de nuevo, se mezcla con una base, y después el compuesto de fórmula (V) se aísla mediante cristalización.

Se da particular preferencia a la precipitación de la sal de ácido del compuesto de fórmula (V) mezclando la mezcla de reacción que comprende el compuesto de fórmula (V) con tetrahidrofurano, enfriando hasta una temperatura de entre -10°C y 25°C y añadiendo un ácido, preferiblemente ácido clorhídrico, más preferiblemente una solución acuosa de ácido clorhídrico, a la mezcla de reacción de tal forma que no se exceda, si es apropiado, la temperatura de 50°C , preferiblemente 40°C , más preferiblemente 30°C . La agitación se continúa durante hasta 10 horas, preferiblemente hasta 5 horas, y la sal de ácido del compuesto de fórmula (V), preferiblemente la sal diclorhidrato del compuesto de fórmula (V), se precipita y se aísla. Después de la disolución de la sal de ácido del compuesto de fórmula (V) en, por ejemplo, agua, se establece con una base un pH de entre 2 y 5, preferiblemente entre 2,8 y 4, preferiblemente una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino, más preferiblemente con una solución acuosa de hidróxido sódico, y, si es apropiado, se mezcla con cristales de siembra del compuesto de fórmula (V). Posteriormente, un pH aproximadamente neutro, preferiblemente un pH de entre 6 y 7, se establece mediante la adición de una base, preferiblemente mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino, más preferiblemente mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico, y se aísla mediante cristalización del compuesto de fórmula (V).

Con el fin de permitir una cristalización satisfactoria de la sal de ácido del compuesto de fórmula (V), la relación de peso, después de la adición de tetrahidrofurano, entre el disolvente usado y tetrahidrofurano está entre 5:1 a 1:2, preferiblemente entre 3:1 y 1:2, más preferiblemente entre 2,5:1 y 1,5:1.

Un disolvente adecuado en la reacción de la invención proporcionando el compuesto de fórmula (V) de acuerdo con la variante A es un disolvente aprótico bipolar. Se da preferencia a dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N- metilpirrolidona,

sulfolano o las mezclas de los disolventes mencionados. Se da particular referencia a dimetilformamida.

Las bases adecuadas en la reacción de la invención proporcionando el compuesto de fórmula (V) con 4-aminofenol de acuerdo con la variante A son
5 hidróxidos de metales alcalinos y alcóxidos de metales alcalinos. Se da preferencia a *tert*-butoxido de potasio. Se usa preferiblemente *tert*-butoxido de potasio en solución, más preferiblemente en una solución de tetrahidrofurano.

En la reacción de la invención proporcionando el compuesto de fórmula (V) de acuerdo con la variante A, se usa 4-aminofenol en una cantidad de entre 0,9 y
10 5 moles, preferiblemente entre 1 y 3 moles, más preferiblemente entre 1 y 2 moles, y la base en una cantidad de entre 1 y 3 moles, preferiblemente entre 1 y 2 moles, basándose en cada caso en 1 mol del compuesto de fórmula (IV). La concentración de 4-aminofenol en la mezcla de reacción está entre 1 y 30 por ciento en peso, preferiblemente entre 4 y 15 por ciento en peso.

15 Variante B:

Del mismo modo la presente invención comprende un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (V) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol en presencia de agua, si es apropiado con la adición de un catalizador de transferencia de fase.

20 La reacción del compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol proporcionando el compuesto de fórmula (V) de acuerdo con la variante B se efectúa en presencia de una base, en presencia de agua y, si es apropiado, con la adición de un catalizador de transferencia de fase, en un disolvente adecuado a una temperatura de entre 25°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente,
25 preferiblemente de entre 40 y 90°C, más preferiblemente de entre 50 y 80°C, en entre 1 y 24 horas, preferiblemente en entre 2 y 15 horas, más preferiblemente en entre 4 y 12 horas. Con el fin de lograr una mayor pureza del compuesto de fórmula (V) comparado con la técnica anterior, la sal de ácido del compuesto de fórmula (V) se precipita, se aísla, se disuelve de nuevo, se mezcla con una base, y

el compuesto de fórmula (V) se aísla mediante cristalización.

Se da particular preferencia a la precipitación de la sal de ácido del compuesto de fórmula (V) enfriando la mezcla de reacción que comprende el compuesto de fórmula (V) hasta una temperatura de entre -10°C y 25°C y
5 añadiendo un ácido, preferiblemente ácido clorhídrico, más preferiblemente una solución acuosa de ácido clorhídrico, a la mezcla de reacción, de tal forma que, si es apropiado, no se exceda la temperatura de 50°C , preferiblemente 40°C , más preferiblemente 30°C . La agitación se continúa durante hasta 10 horas, preferiblemente hasta 5 horas, y la sal de ácido del compuesto de fórmula (V),
10 preferiblemente la sal diclorhidrato del compuesto de fórmula (V), se precipita y se aísla. Después de disolución de la sal de ácido del compuesto de fórmula (V) en, por ejemplo, agua, se establece un pH de entre 2 y 5, preferiblemente entre 2,8 y 4, con una base, preferiblemente con una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino, más preferiblemente con una solución acuosa de hidróxido sódico, y la
15 mezcla se mezcla, si es apropiado, con cristales de siembra del compuesto de fórmula (V). Posteriormente, se establece un pH aproximadamente neutro, preferiblemente un pH de entre 6 y 7, mediante la adición de base, preferiblemente mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino, más preferiblemente mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico y
20 el compuesto de fórmula (V) se aísla mediante cristalización.

Los catalizadores de transferencia de fase adecuados son sales de tetraalquilamonio. Se da preferencia a bromuro de tetraalquilamonio, cloruro de tetraalquilamonio, yoduro de tetraalquilamonio, fosfato diácido de tetraalquilamonio o sulfato ácido de tetraalquilamonio. Se da particular preferencia a sulfato ácido de
25 tetrabutilamonio.

Los disolventes adecuados en la reacción de la invención proporcionando el compuesto de fórmula (V) de acuerdo con la variante B son alquilaromáticos, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, sulfolano, N- metilpirrolidona, tetrahidrofurano o una mezcla de los disolventes mencionados. Con preferencia son adecuados

tolueno, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, sulfolano, N-metilpirrolidona, tetrahidrofurano o una mezcla de los disolventes mencionados. Se da particular preferencia a tetrahidrofurano.

Las bases adecuadas en la reacción de la invención proporcionando el
5 compuesto de fórmula (V) de acuerdo con la variante B son hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos o alcóxidos de metales alcalinos. Se da preferencia a hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos. Se da particular preferencia a hidróxido sódico o hidróxido potásico. La base se puede añadir sin disolvente y/o como una solución acuosa.

10 En la reacción de la invención que proporciona un compuesto de fórmula (V) de acuerdo con la variante B, se usa 4-aminofenol en una cantidad de entre 0,9 y 5 moles, preferiblemente en una cantidad de entre 1 y 5 moles, más preferiblemente entre 1 y 3 moles, y la base en una cantidad de entre 1 y 10 moles, preferiblemente entre 1 y 7 moles, más preferiblemente entre 2 y 5 moles,
15 basándose en cada caso en 1 mol del compuesto de fórmula (IV). La concentración de 4-aminofenol en la mezcla de reacción está entre 5 y 30 por ciento en peso, preferiblemente entre 5 y 15 por ciento en peso, y la concentración de la base en la mezcla de reacción está entre 5 y 30 por ciento en peso, preferiblemente entre 5 y 15 por ciento en peso. La cantidad de agua en la mezcla
20 de reacción está entre 1 y 30 por ciento en peso, preferiblemente entre 2 y 20 por ciento en peso, más preferiblemente entre 4 y 15 por ciento en peso, basándose en la cantidad de disolvente usado. En presencia de un catalizador de transferencia de fase, el catalizador de transferencia de fase se usa en una cantidad de entre 0,1 y 1 mol, preferiblemente entre 0,1 y 0,5 moles, más
25 preferiblemente entre 0,1 y 0,3 moles, basándose en 1 mol del compuesto de fórmula (IV). La concentración del catalizador de transferencia de fase en la mezcla de reacción está entre 1 y 15 por ciento en peso, preferiblemente entre 2 y 10 por ciento en peso.

Cuando se usa tetrahidrofurano como disolvente en la reacción de la

invención proporcionando el compuesto de fórmula (V) de acuerdo con la variante B, la relación de peso entre tetrahidrofurano y agua está preferiblemente entre 99:1 y 80:20, preferiblemente entre 98:2 y 90:10. El agua presente en la solución de reacción se puede, por ejemplo, añadir en la forma de una solución acuosa de una base.

Preparación del compuesto de fórmula (IV):

Del mismo modo la presente invención comprende un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (IV) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con una solución acuosa de metilamina.

10 En lugar de la solución acuosa de metilamina, también es posible usar metilamina gaseosa.

Con el fin de simplificar el tratamiento y la reacción posterior que proporciona el compuesto de fórmula (V) comparado con la técnica anterior, se carga inicialmente una solución acuosa de metilamina o se usa metilamina gaseosa y el producto bruto formado del compuesto de fórmula (IV) se usa sin aislamiento en la reacción posterior proporcionando el compuesto de fórmula (V).

Se da preferencia a hacer reaccionar metilamina inicialmente cargada en una solución acuosa a una temperatura de entre -20°C y 30°C, preferiblemente a entre -15°C y 20°C, más preferiblemente a entre -10°C y 10°C, con el compuesto de fórmula (III), disuelto o suspendido en un disolvente orgánico inmiscible en agua, de tal forma que la mezcla de reacción no exceda una temperatura de 60°C, preferiblemente de 50°C, más preferiblemente de 40°C. Si es apropiado, se continúa la agitación a una temperatura de entre 10°C y 30°C, preferiblemente entre 15°C y 25°C, durante hasta 4 horas. Después de la separación de las fases, que se facilita, si es apropiado, por la adición de cloruro sódico, se aísla el compuesto de fórmula (IV).

En la reacción del compuesto de fórmula (III) con metilamina, el compuesto de fórmula (III) se usa preferiblemente disuelto o suspendido en un disolvente orgánico inmiscible en agua, por ejemplo alquilaromáticos o cloroaromáticos,

preferiblemente xileno, tolueno, trifluorometilbenceno, metiltetrahidrofurano, metil *terc*-butil éter o clorobenceno, diclorobenceno, más preferiblemente tolueno. Se da particular preferencia a la disolución del compuesto de fórmula (III) en tolueno y añadiéndolo a una solución acuosa de metilamina.

- 5 La relación de peso entre tolueno y agua en la mezcla de reacción está entre 2:1 y 1:2.

Se usa metilamina en exceso, preferiblemente en una cantidad de entre 2 y 5 moles, basándose en cada caso en 1 mol del compuesto de fórmula (III). La concentración de metilamina en la mezcla de reacción está entre 5 y 30 por ciento en peso, preferiblemente entre 5 y 15 por ciento en peso.

Se da preferencia al uso del compuesto de fórmula (IV) sin aislamiento en la reacción posterior proporcionando el compuesto de fórmula (V). Después de la separación de fases, se da particular preferencia a no aislar el producto bruto del compuesto de fórmula (IV) retirando totalmente el disolvente, sino mejor usándolo en solución en la reacción posterior proporcionando el compuesto de fórmula (V).

Una purificación del compuesto de fórmula (IV) y conversión en una forma estable al almacenamiento se puede efectuar, por ejemplo, si es apropiado, aislando la sal de ácido, preferiblemente la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (IV). Para este fin, una solución que comprende el producto bruto de fórmula (IV) se mezcla con un ácido, preferiblemente con ácido clorhídrico, más preferiblemente con una solución acuosa de ácido clorhídrico, de tal forma que la temperatura de reacción no exceda de 60°C, preferiblemente 50°C, más preferiblemente 40°C. Después de enfriar, la sal de ácido, preferiblemente la sal de ácido clorhídrico, del compuesto de fórmula (IV) se aísla mediante cristalización.

Preparación del compuesto de fórmula (III):

Del mismo modo la presente invención comprende un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (III) haciendo reaccionar ácido 2- picolínico con cloruro de tionilo, en el que se usa un disolvente inerte hacia cloruro de tionilo, el

cloruro de tionilo se añade al ácido 2-picolínico y se evita el uso de dimetilformamida.

En la preparación del compuesto de fórmula (III), se carga inicialmente ácido 2-picolínico en un disolvente inerte hacia cloruro de tionilo a entre 30°C y 90°C, preferiblemente a entre 40°C y 80°C, y se hace reaccionar con cloruro de tionilo de tal manera que el desprendimiento de gas se puede controlar eficazmente. Por ejemplo, la agitación se continúa a una temperatura de entre 40 y 110°C, preferiblemente entre 50 y 100°C, durante hasta 24 horas. La reacción tiene lugar, si es apropiado, en presencia de un compuesto bromuro, preferiblemente bromuro de hidrógeno, bromuro de litio, bromuro de sodio, bromuro de potasio, bromhidrato de ácido 2-picolínico o bromuro de tionilo, más preferiblemente bromuro de hidrógeno. Se evita el uso de dimetilformamida. Después de enfriar hasta una temperatura de, por ejemplo, entre 10°C y 40°C, los constituyentes volátiles, por ejemplo el disolvente o restos de cloruro de tionilo, se retiran preferiblemente aplicando vacío, y se aísla el compuesto de fórmula (III).

Se añade el compuesto bromuro a la solución de reacción al comienzo de la reacción o después de la adición de cloruro de tionilo. Se da preferencia a la adición de bromuro de sodio, bromuro de potasio o bromuro de tionilo al comienzo de la reacción. Preferiblemente se añade bromuro de hidrógeno, por ejemplo en forma de un gas o como una solución en ácido acético a la solución de reacción entre 1 y 5 horas, preferiblemente entre 1 y 2 horas, después de la adición de cloruro de tionilo.

En la preparación del compuesto de fórmula (III), se da particular preferencia a la adición de bromuro de hidrógeno, en forma gaseosa o como una solución. Una solución de bromuro de hidrógeno adecuada en una solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético.

Un disolvente útil en la preparación del compuesto de fórmula (III) es un disolvente inerte hacia cloruro de tionilo, preferiblemente un hidrocarburo aromático clorado, o un hidrocarburo alifático clorado de mayor punto de

ebullición, más preferiblemente clorobenceno.

Se da preferencia a la disolución o suspensión del compuesto de fórmula (III) sin aislamiento en un disolvente adecuado, preferiblemente en un disolvente orgánico, inmiscible en agua, por ejemplo, xileno, tolueno, trifluorometilbenceno, metiltetrahidrofurano, metil *tert*-butil éter o clorobenceno, preferiblemente tolueno, y usándolo en la reacción posterior proporcionando el compuesto de fórmula (IV).

Se usa cloruro de tionilo en exceso, preferiblemente en una cantidad de entre 2 y 15 moles, preferiblemente entre 2 y 8 moles, más preferiblemente entre 2 y 6 moles, basándose en cada caso en 1 mol de ácido 2-picolínico. Se usa bromuro de hidrógeno en una cantidad de entre 0,1 y 0,5 moles, preferiblemente entre 0,1 y 0,3 moles, basándose en cada caso en 1 mol de ácido 2-picolínico. Se usa bromuro de sodio en una cantidad de entre 0,1 y 0,5 moles, preferiblemente entre 0,1 y 0,3 moles, basándose en cada caso en 1 mol de ácido 2-picolínico. Se usa bromuro de tionilo en una cantidad de entre 0,01 y 0,2 moles, preferiblemente entre 0,02 y 0,15 moles, basándose en cada caso en 1 mol de ácido 2-picolínico. La concentración de cloruro de tionilo en la mezcla de reacción está entre 30 y 80 por ciento en peso, preferiblemente entre 40 y 70 por ciento en peso, y la concentración de ácido 2-picolínico en la mezcla de reacción está entre 5 y 40 por ciento en peso, preferiblemente entre 10 y 25 por ciento en peso. La concentración de bromuro de hidrógeno en la solución de reacción está entre 0,5 y 10, preferiblemente entre 0,75 y 5, por ciento en peso, la concentración de bromuro de sodio en la solución de reacción está entre 1 y 10, preferiblemente entre 1 y 5, por ciento en peso, la concentración de bromuro de tionilo en la solución de reacción está entre 0,5 y 10, preferiblemente entre 0,75 y 5, por ciento en peso.

La presente invención comprende un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I), si es apropiado partiendo de ácido 2-picolínico haciendo reaccionar con cloruro de tionilo proporcionando el compuesto de fórmula (III) como se describe en "Preparación del compuesto de fórmula (III)", si es apropiado

posteriormente haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con una solución acuosa de metilamina proporcionando el compuesto de fórmula (IV) como se describe en "Preparación del compuesto de fórmula (IV)", si es apropiado posteriormente haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol proporcionando el compuesto de fórmula (V) como se describe en "Preparación del compuesto de fórmula (V)", posteriormente haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo como se describe en "Preparación del compuesto de fórmula (II)" y finalmente haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con ácido p-toluenosulfónico como se describe en "Preparación del compuesto de fórmula (I)".

Se da preferencia a un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I), en el que, en una primera etapa, el compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en un disolvente orgánico no clorado, inerte hacia isocianatos, a una temperatura superior a 15°C proporcionando el compuesto de fórmula (II) y, en una segunda etapa, el compuesto de fórmula (II) se mezcla con ácido p-toluenosulfónico.

De igual modo se da preferencia a la obtención del compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar primero el compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol sin añadir una sal carbonato proporcionando el compuesto de fórmula (V) y, si es apropiado, precipitando la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (V) en presencia de tetrahidrofurano y/o agua, disolviéndolo en agua y, estableciendo un pH de entre 6 y 7, aislando el compuesto de fórmula (V) mediante cristalización, en segundo lugar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en acetato de etilo proporcionando el compuesto de fórmula (II), y en tercer lugar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con ácido p-toluenosulfónico.

Se da preferencia particular a un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I), en el que, en una primera etapa, el compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en un disolvente

orgánico no clorado, inerte hacia isocianatos, a una temperatura superior a 15°C proporcionando el compuesto de fórmula (II) y, en una segunda etapa, el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con ácido p-toluenosulfónico en un disolvente polar a una temperatura de reacción de entre 40°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente usado.

De igual modo se da preferencia particular a la obtención del compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar primero ácido 2-picolínico en un disolvente inerte hacia cloruro de tionilo añadiendo cloruro de tionilo y, si es apropiado, un compuesto bromuro proporcionando el compuesto de fórmula (III), en segundo lugar añadiendo el compuesto de fórmula (III) sin aislamiento, disuelto en tolueno, a una solución acuosa de metilamina proporcionando el compuesto de fórmula (IV), en tercer lugar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol en presencia de una base proporcionando el compuesto de fórmula (V), formando la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (V) en presencia de tetrahidrofurano y/o agua, disolviéndolo en agua y, estableciendo un pH de entre 6 y 7, aislando el compuesto de fórmula (V) mediante cristalización, en cuarto lugar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en, si es apropiado, acetato de etilo proporcionando el compuesto de fórmula (II), y en quinto lugar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con ácido p-toluenosulfónico.

Del mismo modo la presente invención comprende un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (II), si es apropiado partiendo de ácido 2-picolínico haciendo reaccionar con cloruro de tionilo proporcionando el compuesto de fórmula (III) como se describe en "Preparación del compuesto de fórmula (III)", si es apropiado posteriormente haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con una solución acuosa de metilamina proporcionando el compuesto de fórmula (IV) como se describe en "Preparación del compuesto de fórmula (IV)", si es apropiado posteriormente haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol proporcionando el compuesto de fórmula (V) como se describe en

"Preparación del compuesto de fórmula (V)", y posteriormente haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo como se describe en "Preparación del compuesto de fórmula (II)".

Se da preferencia a la obtención del compuesto de fórmula (II) haciendo reaccionar en primer lugar el compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol sin añadir una sal carbonato proporcionando el compuesto de fórmula (V) y, si es apropiado, precipitando la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (V) en presencia de tetrahidrofurano y/o agua, disolviéndolo en agua y, estableciendo un pH de entre 6 y 7, aislando el compuesto de fórmula (V) mediante cristalización, y en segundo lugar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en, si es apropiado, acetato de etilo.

Se da particular preferencia a la obtención del compuesto de fórmula (II) haciendo reaccionar primero ácido 2-picolínico en un disolvente inerte hacia cloruro de tionilo añadiendo cloruro de tionilo y, si es apropiado, un compuesto bromuro proporcionando el compuesto de fórmula (III), en segundo lugar añadiendo el compuesto de fórmula (III) sin aislamiento, disuelto en tolueno, a una solución acuosa de metilamina y haciéndolo reaccionar proporcionando el compuesto de fórmula (IV), en tercer lugar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol en presencia de una base proporcionando el compuesto de fórmula (V), formando la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (V) en presencia de tetrahidrofurano y/o agua, disolviéndolo en agua y, estableciendo un pH de entre 6 y 7, aislando el compuesto de fórmula (V) mediante cristalización, en cuarto lugar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en, si es apropiado, acetato de etilo.

En general las reacciones se llevan a cabo a presión atmosférica. Sin embargo, también es posible trabajar a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo en un intervalo de entre 0,5 y 5 bares (50 - 500 kPa)).

Del mismo modo la presente invención incluye todas las combinaciones de

las áreas de preferencia.

Ahora la presente invención se ilustrará en detalle con referencia a ejemplos no limitantes preferidos. Salvo que se establezca otra cosa, todas las cantidades se refieren a porcentajes en peso.

5

Abreviaturas

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

Ejemplos de trabajo

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

Los espectros de EM se registraron usando espectrómetros de Waters y Applied Biosystems. Se establece la intensidad de señal relativa (en porcentaje basándose en el pico base)

HPLC se realizó usando HP 1100 de Hewlett Packard. Las condiciones

definitivas se establecen con los ejemplos de trabajo respectivos.

Preparación de 4-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)amino]carbonilaminofenoxi)-N-metilpiridina-2-

5 carboxamida y su sal tosilato

Fase 1

Clorhidrato de cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo

Procedimiento 1a:

Se suspende ácido 2-picolínico (60 kg, 487 moles) en clorobenceno (85 kg) y se calienta hasta 70°C. Se añade cloruro de tionilo (262,5 kg, 2206 moles) en tal grado que se controla el desprendimiento de gas (principalmente SO₂ y HCl) de manera eficaz. Después de agitar a 70°C durante 1 hora se pasa bromuro de hidrógeno gaseoso (6 kg, 74 moles) en el recipiente de reacción durante 1 hora. Después la mezcla de reacción se calienta hasta 90°C y se agita durante 13 horas. Después de enfriar hasta 30°C, se retira por destilación el exceso de cloruro de tionilo y la mayor parte del clorobenceno a presión reducida (vacío final 50 mbares (5 kPa a temperatura de camisa de 75°C)). Se añade tolueno (120 kg) y se repite la destilación a vacío (vacío final 50 mbares (5 kPa a temperatura de camisa de 75°C)) con el fin de retirar el cloruro de tionilo que queda todavía y la mayor parte del tolueno. Después de que se haya añadido otra vez tolueno (225 kg), el clorhidrato de cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo bruto se usa en la siguiente etapa como solución en tolueno.

Procedimiento 1b:

Se suspende ácido 2-picolínico (60 kg, 487 moles) en clorobenceno (85 kg) y se añade bromuro de tionilo (6,1 kg, 25 moles). Después de calentar hasta 72°C, se añade cloruro de tionilo (200 kg, 1681 moles) en tal grado que se pueda controlar el desprendimiento de gas (principalmente SO₂ y HCl) de manera eficaz. Posteriormente la mezcla de reacción se calienta hasta 90°C y se agita durante 13 horas. Después de enfriar hasta 20°C, se retiran por destilación el exceso de

cloruro de tionilo y la mayor parte del clorobenceno a presión reducida (vacío final 50 mbares (5 kPa a temperatura de camisa de 75°C)). Se añade tolueno (120 kg) y se repite la destilación a vacío (vacío final 50 mbares (5 kPa a temperatura de camisa de 75°C)) con el fin de retirar el cloruro de tionilo que queda todavía y la mayor parte del tolueno. Después de que se haya añadido otra vez tolueno (225 kg), el clorhidrato de cloruro de 4- cloropiridina-2-carbonilo bruto se usa en la siguiente fase como solución en tolueno.

Procedimiento 1c:

Se suspenden ácido 2-picolínico (28,3 kg, 230 moles) y bromuro de sodio (3,8 kg, 37 moles) en clorobenceno (40 kg). Después de calentar hasta 50°C, se añade cloruro de tionilo (94,5 kg, 794 moles) en tal grado que se pueda controlar el desprendimiento de gas (principalmente SO₂ y HCl) de manera eficaz. Posteriormente la mezcla de reacción se calienta hasta 85°C y se agita durante 19 horas. Después de enfriar hasta 20°C, se retiran por destilación el exceso de cloruro de tionilo y la mayor parte del clorobenceno a presión reducida (vacío final 50 mbares (5 kPa a temperatura de camisa de 75°C)). Se añade tolueno (62 kg) y se repite la destilación a vacío (vacío final 50 mbares (5 kPa a temperatura de camisa de 75°C)), con el fin de retirar el cloruro de tionilo que queda todavía y la mayor parte del tolueno. Después de que se haya añadido otra vez tolueno (80 kg), el clorhidrato de cloruro de 4- cloropiridina-2-carbonilo bruto se usa en la siguiente fase como solución en tolueno.

Fase 2

4-Cloro-N-metilpiridina-2-carboxamida

Se carga un recipiente de reacción con metilamina como una solución acuosa al 40% (117 Kg, 1507 moles de metilamina). Se añade agua (97,5 kg) y la solución se enfría hasta -5°C. Se añade una solución del clorhidrato de cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo bruto (aproximadamente 330 kg, incluyendo tolueno, obtenido a partir de 60 kg de ácido 2-picolínico mediante el procedimiento detallado en la etapa 1 / procedimiento 1a) en tolueno en tal grado que la

temperatura de la mezcla de reacción no exceda de 30°C. Después de agitar adicionalmente a 20°C durante 1 hora, los constituyentes insolubles se retiran por filtración de la mezcla de reacción. Después de que se hayan separado las fases, se lava la fase orgánica con agua (90 kg). Para una mejor separación de fases, se añaden 5 kg de cloruro sódico. La mayor parte del tolueno se retira por destilación de la fase orgánica a presión reducida (vacío final 40 mbares (4 kPa a temperatura de camisa de 95°C)). Se obtiene de esta manera la 4-cloro-N-metilpiridina-2-carboxamida bruta en forma de un aceite de color naranja a marrón oscuro y se usa en la siguiente fase sin purificación adicional.

10 El producto bruto se puede purificar mediante la sal clorhidrato y aislar:

Se añade ácido clorhídrico al 37% (354 g, 3,59 moles) con agitación a una solución de la 4-cloro-N-metilpiridina-2-carboxamida bruta (500 g, 2,93 moles) en acetona (2 kg) en tal grado que la temperatura de la mezcla de reacción no exceda de 40°C. Después de enfriar hasta aproximadamente 5°C, la agitación se continúa durante 1 hora. El producto se retira por filtración, se lava con acetona (580 g) y se seca a presión reducida (50°C, 80 mbares (8 kPa)). De esta forma se obtienen 521 g (86% de la teoría) de clorhidrato de 4-cloro-N-metilpiridina-2-carboxamida.

p. de f. 166 - 168°C.

20 ¹H - RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 2,83 (d, J = 4,8 Hz, 3H, NCH₃); 3,88 (s a. 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 (s a, 1H, NH);

EM [IQD, NH₃]: m/e = 188 [M + NH₄]⁺, 171 [M + H]⁺ (M = base libre).

Fase 3:

25 4-(4-Aminofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida

Procedimiento 3a:

En un recipiente de reacción, aproximadamente 93 kg de 4-cloro-N-metilpiridina-2-carboxamida bruta (obtenida a partir de 60 kg de ácido 2-picolínico en las etapas de reacción anteriormente mencionadas) se mezclan con

dimetilformamida (445 kg) y a la solución se añaden sucesivamente p- aminofenol (50,5 kg, 463 moles) y *tert*-butoxido de potasio (273 kg, 487 moles de una solución al 20% en tetrahidrofurano). El contenido del recipiente se calienta hasta 90°C y se agita a esta temperatura durante 2 horas. Después de enfriar hasta 15°C, se añade tetrahidrofurano (212 kg) y se añade ácido clorhídrico al 37% (116,5 kg, 1181 moles) en tal grado que la temperatura de la mezcla de reacción no exceda de 30°C. Después de agitar posteriormente durante 1 hora, el producto precipitado se retira por filtración y se lava dos veces con tetrahidrofurano (178 kg cada vez). Después de secar mediante inyección de aire, el producto se disuelve en agua destilada (570 kg) y se establece un pH de entre 3,3 y 3,5 inicialmente a 20°C mediante la adición de solución de hidróxido sódico al 10% (193 kg, 483 moles). A este pH, la solución se siembra con el compuesto del título (0,5 kg) y posteriormente se agita durante 30 minutos. Después, la adición de más solución de hidróxido sódico al 10% (118 kg, 296 moles) a 20°C durante 1 hora establece un pH de entre 6 y 7 y la mezcla se agita durante 30 minutos adicionales. La suspensión se filtra, el sólido se lava con agua destilada (350 kg) y se seca a aproximadamente 60°C a presión reducida. Se obtienen 92 kg (78% de la teoría en tres etapas) del compuesto del título.

Procedimiento 3b:

En un recipiente de reacción, aproximadamente 93 kg de 4-cloro-N-metilpiridina-2-carboxamida bruta (obtenida a partir de 60 kg de ácido 2-picolínico en las etapas de reacción anteriormente mencionadas) se mezclan sucesivamente con tetrahidrofurano (350 kg), 4-aminofenol (58,4 kg, 535 moles), sulfato ácido de tetra-N-butilamonio (33,1 kg, 97,5 moles), hidróxido de sodio sólido (29,1 kg, 726 moles) y solución de hidróxido sódico al 45% (65,3 kg, 734 moles). La mezcla se calienta hasta 65°C y se agita a esta temperatura durante 8 horas. Después de enfriar hasta 20°C, se añade ácido clorhídrico al 37% (238 kg, 2408 moles) en tal grado que la temperatura de la mezcla de reacción no exceda de 25°C. Después de agitar adicionalmente durante 1 hora, el producto precipitado se retira por

filtración y se lava con tetrahidrofurano (300 kg). Después de que el producto todavía húmedo se haya disuelto en agua (920 kg), el pH de la mezcla se ajusta hasta entre pH 3 y 3,5 a 20°C mediante la adición de solución de hidróxido sódico al 22,5% (70,7 kg, 398 moles). La mezcla se siembra con el compuesto del título (0,5 kg), y la adición de solución de hidróxido sódico al 22,5% (50 kg, 281 moles) se continúa hasta que se alcanza un pH de entre 6 y 7. La suspensión se agita adicionalmente durante 1 hora, y posteriormente el producto se separa por filtración, se lava con agua (150 kg) y se seca a presión reducida (50°C, vacío final < 40 mbares (4 kPa)). De esta forma, se obtienen 88 kg (74% de la teoría en tres fases) del compuesto del título en forma de cristales de color marrón claro.

p. de f. 114 - 116°C.

¹H - RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 2,78 (d, J = 4,7 Hz, 3H, NCH₃); 5,21 (s a, 2H, NH₂); 6,64, 6,86 (AA'BB' cuarteto, J = 8,6 Hz, 4H, aromático); 7,08 (dd, J = 2,4, 6,4 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 (d a, J = 4,5 Hz, 1H, NH)

EM [IE]: m/e = 243 [M]⁺, 188 [M - CONHCH₃]⁺, 109.

HPLC: Inertsil ODS 3, 5 µm, DI 3 mm, longitud 25 cm, (fase estacionaria); flujo: 0,5 ml/min.; 245 nm; eluyente A: tampón acetato amónico neutro, eluyente B: 20 ml de tampón acetato amónico neutro, 400 ml de acetonitrilo, 400 ml de metanol; gradiente lineal 12,5% de B - > 100% de B (15 minutos).

Tiempo de retención: 12,6 minutos; pureza: > 95%.

Fase 4:

4-{4-[{4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil}amino)carbonil}amino}fenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida

Se suspende 4-{4-aminofenoxi}-N-metil-2-piridinacarboxamida (52,3 kg, 215 moles) en acetato de etilo (148 kg) y la suspensión se calienta hasta aproximadamente 40°C. Después se añade isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo (50 kg, 226 moles), disuelto en acetato de etilo (58 kg), de tal manera que se mantiene la temperatura por debajo de 60°C. Después de enfriar

hasta 20°C en 1 hora, la mezcla se agita durante 30 minutos adicionales y el producto se retira por filtración. Después de lavar con acetato de etilo (30 kg), el producto se seca a presión reducida (50°C, 80 mbares (8 kPa)). Se obtienen 93 kg (93% de la teoría) del compuesto del título en forma de cristales de incoloros a de color ligeramente pardo.

p. de f. 206 - 208°C.

¹H - RMN (DMSO-d₆, 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); 8,61 (d, J = 5,6 Hz, 1H, 6-H); 8,81 (d, J = 4,5 Hz, 1H, NHCH₃); 9,05 (s a, 1H, NHCO); 9,25 (s a, 1H, NHCO)

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

Fase 5:

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

Procedimiento 5a:

Se suspende 4-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino)carbonil]amino}fenoxy]-N-metilpiridina-2-carboxamida (47,5 kg, 100 moles) en etanol (432 kg) y se añade ácido p-toluenosulfónico monohidrato (6,8 kg, 36 moles). La mezcla se agita durante 15 minutos, y la suspensión se ha calentado hasta 74°C en 0,5 horas. Después de que la mezcla se clarifique mediante filtración, se añade más ácido p-toluenosulfónico monohidrato (16,8 kg, 88 moles) en 40 minutos como una solución filtrada en etanol (41 kg). La cristalización del producto se induce mediante siembra a 74°C con 0,63 kg del compuesto del título. Después de enfriar hasta 3°C en 120 minutos, la mezcla se agita durante 1 hora adicional y se separa el producto por filtración. El sólido se lava dos veces con etanol (88 kg cada vez) y se seca a presión reducida. Se obtienen 58 kg (91% de la teoría) del compuesto del título en

forma de cristales de incoloros a de color ligeramente pardo.

p. de f. 223 - 231°C (fusión bajo descomposición).

¹H - RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 2,29 (s, 3H, CH₃); 2,79 (d, J = 4,8 Hz, 3H, NCH₃); 5,9 (s a, 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 (s a, 1H, NHCO); 9,30 (s a, 1H, NHCO)

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

10 HPLC: Zorbax Eclipse XDB C-8, 3,5 µm, DI 2,1 mm, longitud 16 cm, (fase estacionaria): flujo: 0,6 ml/min.; 235 nm; eluyente A: tampón fosfato ácido, eluyente B: etanol/acetonitrilo = 4/6 (V/V), gradiente lineal 5% de B - > 43,5% de B (22 minutos), posteriormente gradiente lineal 43,5% de B - > 90% de B (8 minutos).

15 Tiempos de retención: ácido p-toluenosulfónico: T_R 1,8 minutos); compuesto del título: (T_R 25,5 minutos) pureza: > 99%.

Procedimiento 5b:

Se suspende 4-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil]amino}fenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida (50 g, 0,1076 moles) en isopropanol (300 g). Posteriormente, se añaden ácido p-toluenosulfónico monohidrato (7,4 g, 0,039 moles) y 50 g de agua. Después de que la suspensión se haya calentado hasta 74°C en 1 hora, se filtra y se añade una solución filtrada de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (17,13 g, 0,09 moles) en isopropanol (50 g) a 70°C en 40 minutos. Después de sembrar a 74°C 25 con el compuesto del título la mezcla se enfría hasta 30°C en 90 minutos y se retiran por destilación isopropanol y agua a presión reducida (70 - 100 mbares) (7 - 10 kPa) en 1,5 a 3 horas. Durante la destilación se añade isopropanol (400 g). Después la mezcla se agita a 20°C durante 0,5 horas. El producto se retira por filtración, se lava dos veces con isopropanol (140 g cada vez) y se seca a presión

reducida. Se obtienen 61,9 g (90% de la teoría) del compuesto del título en forma de cristales de incoloros a de color ligeramente pardo.

Procedimiento 5c:

Se suspende 4-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)amino]carbonil}amino]fenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida (50 g, 0,1076 moles) en acetato de etilo (500 g) y agua (10 g). La mezcla se calienta hasta 69°C en 0,5 horas y se añade una solución filtrada de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (3,26 g, 0,017 moles) en mezcla de agua (0,65 g) y acetato de etilo (7,2 g). Después de filtración se añade una solución filtrada de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (22 g, 0,11 moles) en una mezcla de acetato de etilo (48 g) y agua (4,34 g). La mezcla se enfría hasta 23°C en 2 horas. El producto se retira por filtración, se lava dos veces con acetato de etilo (92,5 g cada vez) y se seca a presión reducida. Se obtienen 65,5 g (96% de la teoría) del compuesto del título en forma de cristales de incoloros a de color ligeramente pardo.

Procedimiento 5d: (fase 4 + 5 como un procedimiento de una fase)

Se suspende 4-{4-aminofenoxi}-N-metil-2-piridinacarboxamida (26,2 g, 0,1077 moles) en acetato de etilo (320 g) y la suspensión se calienta hasta aproximadamente 40°C. Después de filtración se añade una solución filtrada de isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo (25 g, 0,113 moles) en acetato de etilo (32 g), en tal grado que la temperatura se mantenga por debajo de 40°C. La mezcla se calienta hasta 71°C en 30 minutos y, después de la adición de 10 g de agua, se dosifica una solución filtrada de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (24,8 g, 0,13 moles), en una mezcla de acetato de etilo (20,4 g) y agua (6,7 g), en 40 minutos. Después de filtración, la siembra con el compuesto del título a 71°C y enfriamiento hasta 25°C en 2 horas, se separa el producto por filtración. Después de lavar dos veces con acetato de etilo (92,5 g), el producto se seca a presión reducida (50°C, 125 mbares (12,5 kPa)). Se obtienen 65,8 kg (96,0% de la teoría) del compuesto del título en forma de cristales de incoloros a de color ligeramente

pardo.

Procedimiento 5e: (fase 4 + 5 como un procedimiento de una fase)

Se disuelve 4-(4-aminofenoxi)-N-metil-2-piridinacarboxamida (10,4 g, 0,0427 moles) a 25°C en tetrahidrofurano (44,4 g) y se añade isocianato de 4-
5 cloro-3-trifluorometilfenilo (10 g, 0,0448 moles) disuelto en tetrahidrofurano (6,8 g).
en tal grado que la temperatura se mantenga por debajo de 25°C. La mezcla se
calienta hasta 64°C en 0,5 horas y después de filtración se añade una solución
filtrada de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (9,7 g, 0,06 moles), disuelto en
tetrahidrofurano (27 g). Posteriormente, la mezcla se filtra, se siembra con el
10 compuesto del título a 64°C y se enfría hasta 0°C en 3 horas y se retira el producto
por filtración. Después de lavar dos veces con tetrahidrofurano (18,5 g), el
producto se seca a presión reducida (50°C, 300 mbares (30 kPa)). Se obtienen
22,2 kg (81,6% de la teoría) del compuesto del título en forma de cristales de
incolores a de color ligeramente pardo.

15

20

25

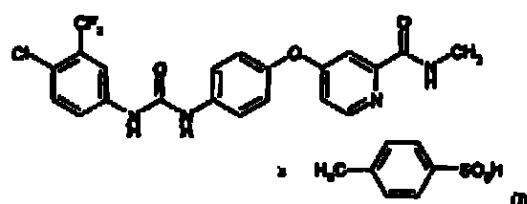
5

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

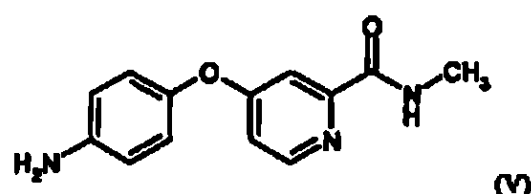
REIVINDICACIONES

10

1. Un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I)



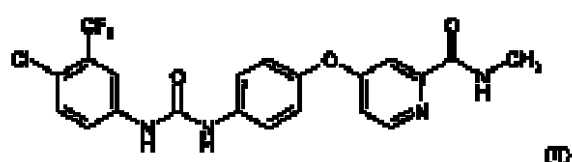
que comprende, en una primera etapa, hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V)



15

20

con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en un disolvente orgánico no clorado, inerte hacia isocianatos, inicialmente cargando el compuesto de fórmula (V) a una temperatura de entre 20°C y 60°C y mezclando con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo de tal forma que la temperatura de reacción no exceda de 70°C proporcionando el compuesto de fórmula (II)



y, en una segunda etapa, mezclando el compuesto de fórmula (II) con ácido p-toluenosulfónico en un disolvente polar a una temperatura de reacción de entre 40°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente usado.

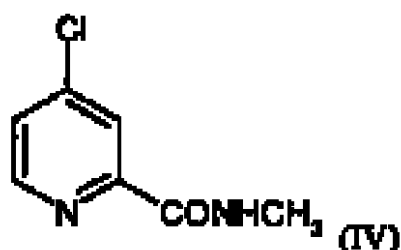
5

2. Un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (II), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en un disolvente orgánico no clorado. Inerte hacia isocianatos, cargando inicialmente el compuesto de fórmula (V) a una temperatura de entre 20°C y 60°C y mezclando con isocianato de 4-cloro- 3-trifluorometilfenilo de tal forma que la temperatura de reacción no exceda 70°C proporcionando el compuesto de fórmula (II).

10

15

3. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el compuesto de fórmula (V) se prepara haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV)



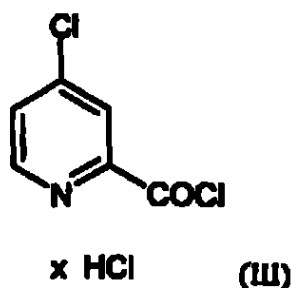
con 4-aminofenol sin la adición de una sal carbonato.

20

4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que, en la preparación del compuesto de fórmula (V), la sal de ácido del compuesto de fórmula (V) primero se precipita, se aísla, se disuelve otra

vez, se mezcla con una base, y después el compuesto de fórmula (V) se aísla mediante cristalización.

5. El procedimiento de la reivindicación 3 ó 4, en el que el compuesto de fórmula (IV) se prepara haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III)



con una solución acuosa de metilamina.

6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el compuesto de fórmula (III) se prepara usando un disolvente inerte hacia cloruro de tionilo, añadiendo cloruro de tionilo a ácido 2-picolínico y sin el uso de dimetilformamida.
7. Un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con ácido p- toluenosulfónico, que comprende efectuar la reacción en un disolvente polar a una temperatura de reacción de entre 40°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente usado y dosificando agua en la mezcla.
8. Un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) mediante
- hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con 4- aminofenol sin añadir sal carbonato proporcionando el compuesto de fórmula (V),
 - hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con isocianato de

4-cloro-3-trifluorometilfenilo proporcionando el compuesto de fórmula (II), y

- c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con ácido p-toluenosulfónico.

5

9. Un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) mediante

- a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con una solución acuosa de metilamina proporcionando el compuesto de fórmula (IV),

10

- b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol proporcionando el compuesto de fórmula (V),

- c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo proporcionando el compuesto de fórmula (II) y

15

- d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con ácido p-toluenosulfónico.

10. Un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) mediante

- a) añadir cloruro de tionilo a ácido 2-picolínico en un disolvente inerte hacia cloruro de tionilo sin usar dimetilformamida y hacer reaccionar proporcionando el compuesto de fórmula (III),

20

- b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con metilamina proporcionando el compuesto de fórmula (IV),

- c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con 4-aminofenol proporcionando el compuesto de fórmula (V),

25

- d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo proporcionando el compuesto de fórmula (II) y

- e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con ácido p-

toluenosulfónico.

11. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1, ó 3 a 10, en el que se usa ácido p-toluenosulfónico monohidrato.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
R/EP2005/010118

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D213/81

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2003/207872 A1 (RIEDL BERND ET AL) 6 November 2003 (2003-11-06) abstract page 4 pages 8,9 page 17 claims claim 50	1-11
Y	WO 03/047579 A (BAYER CORPORATION; CARTER, CHRISTOPHER, A; DUMAS, JACQUES; GIBSON, NEI) 12 June 2003 (2003-06-12) cited in the application abstract page 10, paragraph 1 claims	1-11

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Specify categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *C* earlier document(s) published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to question the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the practice or theory underlying the invention

- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 December 2005

Date of mailing of the international search report

28/12/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 16, Patentstrasse 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 360-3040, Tx, 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 360-3016

Authorized officer

Stix-Malaun, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
Q/EP2005/010118

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
P, A	WD 2005/000284 A (BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION; WILHELM, SCOTT; DUMAS, JACQUES; LAD) 6 January 2005 (2005-01-06) abstract page 18 page 20, paragraph 2 - paragraph 3 claims claim 17	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

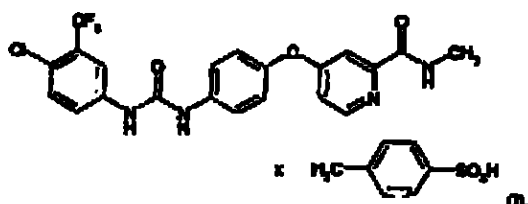
International Application No
P/EP2005/010118

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 2003207872	A1	06-11-2003	NONE		
WO 03047579	A	12-06-2003	AU	2002351196 A1	17-06-2003
			CA	2468463 A1	12-06-2003
			EP	1450799 A1	01-09-2004
			JP	2005511658 T	28-04-2005
WO 2005000284	A	06-01-2005	WO	2004113274 A2	29-12-2004

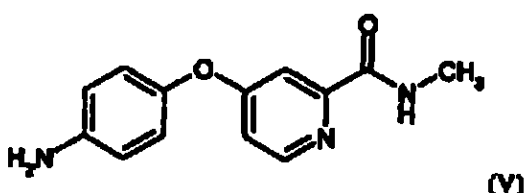
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT/03	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 04023131.8 29/04/2004 EP	(51) Int. Cl.: C07D 213/091 (71) Solicitante(s): BAYER HEALTHCARE AG (72) Inventor(es): MICHAEL LÖGERS Y OTROS (74) Apoderado: ENILIO FERRERO
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 29/04/2007 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 20/09/2005 No. de solicitud PCT/EP2005/010116	(87) Publicación internacional Fecha: 06/04/2006 N° publicación: WO 2006/034796 A1
(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-(4-(CLORO-3-(TRIFLUOROMETIL) FENIL) AMINO) CARBONIL(AMINO)FENOXI)N-METILPIRIDINA-2-CARBOXAMIDA	

REIVINDICACIONES:

1. Un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I)

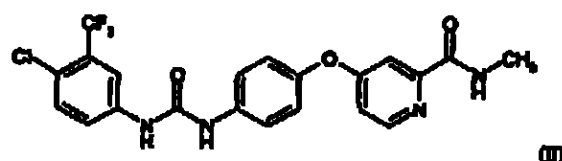


que comprende, en una primera etapa, hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V)



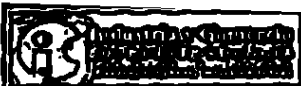
con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en un disolvente orgánico no clorado, inerte hacia isocianatos, inicialmente cargando el compuesto de fórmula (V) a una temperatura de entre 20°C y 60°C y mezclando con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo de tal forma que la temperatura de

reacción no exceda de 70°C proporcionando el compuesto de fórmula (II)



y, en una segunda etapa, mezclando el compuesto de fórmula (II) con ácido p-toluenosulfónico en un disolvente polar a una temperatura de reacción de entre 40°C hasta la temperatura de reflux del disolvente usado.

2. Un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (II), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo en un disolvente orgánico no clorado, inerte hacia isocianatos, cargando inicialmente el compuesto de fórmula (V) a una temperatura de entre 20°C y 60°C y mezclando con isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo de tal forma que la temperatura de reacción no exceda 70°C proporcionando el compuesto de fórmula (II).



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Maya
Formulaciones S.A.
Calle 10 No. 100, P.O. Box 100, Havana, Cuba

76

Expediente No		07-031441	No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	X	7
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

ALTA FINAL

77

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-031441-00000-0000
Fee: 2007-03-20 MES 31 Dep. 2020 NUEVAS REACCIONES
TRA 11 PATENTE (Y)
ENC 579 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION FOLIO 77

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 301176089-2

RECIBO OFICIAL DE CASH : 07 - 20.995
FECHA : MARZO 12 DE 2007

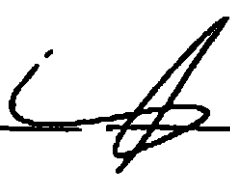
***** CONJUNCIÓN *****

DEPOSITANTE	TIPO FASE	BANCO	CLENA	Nº. PAG.	FECHA PAG	VR. PAG.
CAVELER ALZARADOS	CONJUNCIÓN	BANCO COMERCIAL	036-00110-7	55302341	12/03/2007	74,554,000.00

***** C O L O C A C I O N *****

CONTR. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL DE CREDITO
1 2005-01-01 CANCELACIONES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,600.00
	TOTAL :	482,600.00

VAL: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PPS

RECEPCIONABLE : 

RECIBO DE CASH APLICADO AL CREDITO No. _____

COLO 14033 841 040 4



78

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[4]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [4]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [4]
- ◇ Descripción de la invención [4]
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes [4]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [4]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◇ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 28 MAR 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

79

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER HEALTHCARE AG.

REFERENCIA	Radicación No.	7 11441
	Solicitud Internacional	PCT/EP2005/010118
	Fecha inicio fase nacional	29/04/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	9705

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su sucesor, (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 19 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMELA CARRERAS DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 10 AGO. 2007
adpall

22

1

