

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2011.04.08	(73) Titular(es): BAYER HEALTHCARE LLC 100 BAYER BOULEVARD WHIPPANY NEW JERSEY 07981 US
(30) Prioridade(s): 2010.04.15 EP 10004022	
(43) Data de publicação do pedido: 2013.02.20	
(45) Data e BPI da concessão: 2015.05.20 170/2015	(72) Inventor(es): WERNER HEILMANN DE MICHAEL LÖGERS DE JOACHIM REHSE DE MICHAEL GOTTFRIED DE JUERGEN STIEHL DE
	(74) Mandatário: MARIA TERESA DELGADO AVENIDA DA LIBERDADE, Nº 69, 3º D 1250-140 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE 4-{4-[[[4-CLORO-3- (TRIFLUOROMETIL)-FENIL] AMINO}CARBONIL)AMINO]-3- FLUOROFENOXI} -N-METILPIRIDINA-2-CARBOXAMIDA, SEUS SAIS E MONOHDRATO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UM PROCESSO PARA PREPARAR 4-{4-[[[4-CLORO-3- (TRIFLUOROMETIL)- FENIL]AMINO}CARBONIL)AMINO]-3 FLUOROFENOXI}-NMETILPIRIDINA- 2-CARBOXAMIDA E SEUS SAIS E MONOHDRATO.

RESUMO

"PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE 4-{4-[({[4-CLORO-3-(TRIFLUOROMETIL)-FENIL] AMINO}CARBONIL)AMINO]-3-FLUOROFENOXI} -N-METILPIRIDINA-2-CARBOXAMIDA, SEUS SAIS E MONOHIDRATO"

A presente invenção refere-se a um processo para preparar 4-{4-[({[4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil]amino}carbonil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida e seus sais e monohidrato.

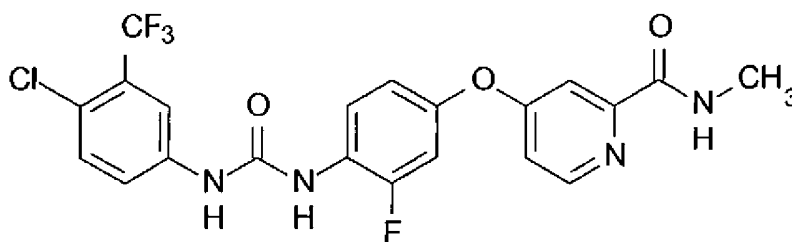
DESCRIÇÃO

"PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE 4-{4-[(4-CLORO-3-(TRIFLUOROMETIL)-FENIL] AMINO)CARBONIL)AMINO]-3-FLUOROFENOXI} -N-METILPIRIDINA-2-CARBOXAMIDA, SEUS SAIS E MONOHIDRATO"

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a um processo para preparar 4-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil]amino}carbonil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida e seu monohidrato.

O 4-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida é mencionada em WO 05/009961 e corresponde ao composto da fórmula (I):

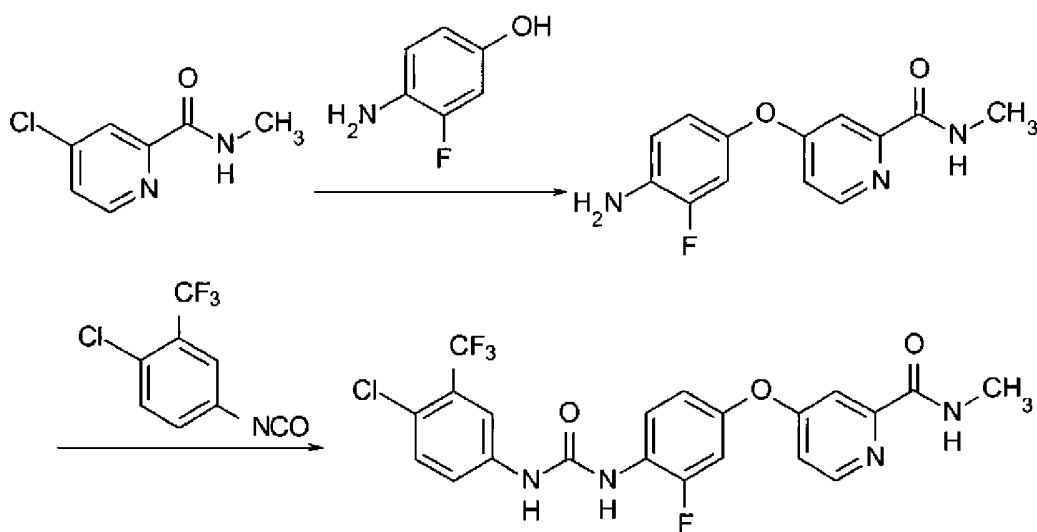


(I)

O monohidrato do composto de fórmula (I) é mencionado em WO 08/043446. Além disso, sais do composto de fórmula (I), tal como o seu cloridrato, mesilato e fenilsulfonato são mencionados em WO 05/009961 e podem ser formados pelo tratamento do composto da fórmula (I) com o ácido

correspondente. O composto de fórmula (I) é descrito para tratar disfunções hiper-proliferativas, tais como, cancros, tumores, linfomas, sarcomas e leucemias.

A WO 05/009961 descreve um processo para preparar o composto da fórmula (I), o qual se encontra ilustrado no esquema que se segue:



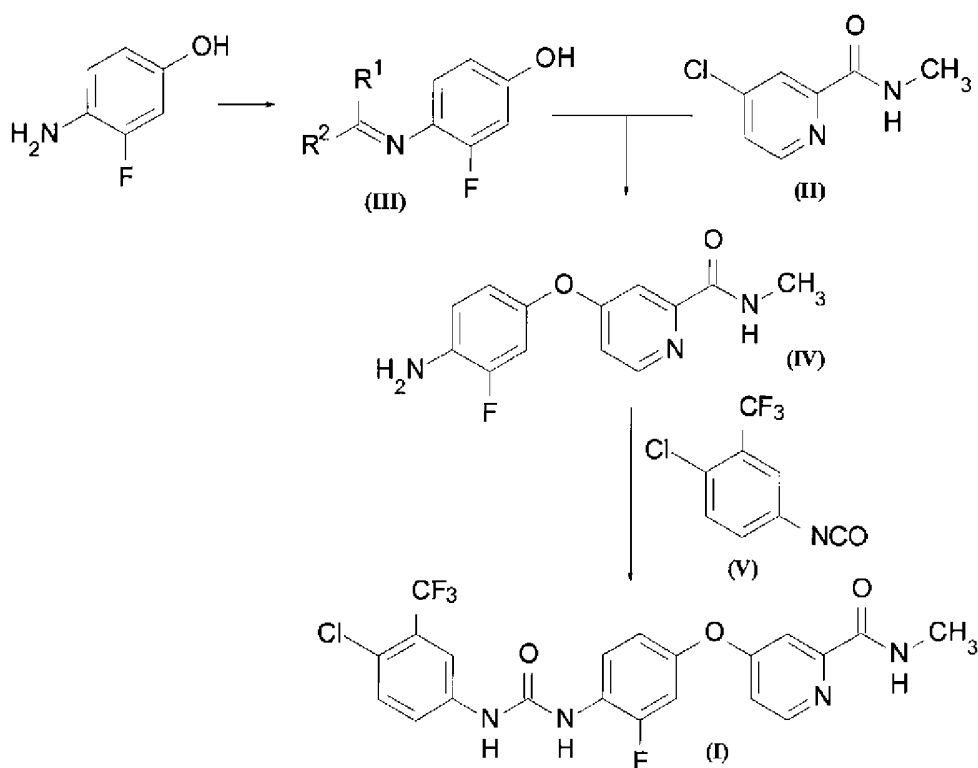
Na primeira fase, 4-amino-3-fluorofenol foi tratado com terc-butoxido de potássio e 4-cloro-N-metil-2-piridinacarboxamida foi adicionada na N,N-dimetilacetamida para formar metilamida de ácido 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridina-2-carboxílico, a qual após extracção foi finalmente tratada com isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo em tolueno para formar metilamida de ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridina-2-carboxílico que é o composto da fórmula (I).

Enquanto os processos divulgados pela técnica anterior são per se eficazes para preparar o composto da fórmula (I), o seu monohidrato, cloridrato, mesilato e fenilsulfonato, factores tais como pureza, rendimentos do produto, eficácia

do processo, segurança e economia são bastante significativos para um processo de escala industrial de um produto farmacêutico.

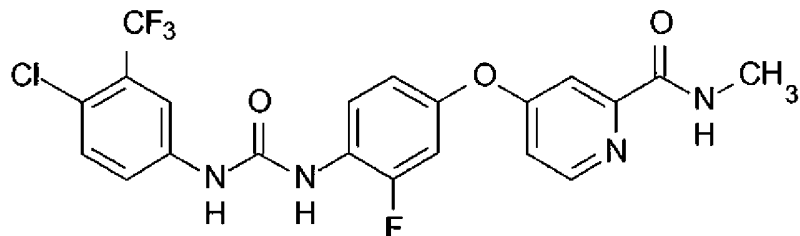
É um objecto da presente invenção apresentar um processo para preparar o composto da fórmula (I), e seu monohidrato a numa escala industrial (escala quilograma para toneladas métricas) que satisfaça os critérios que são aplicados na produção e que proporcione melhoramentos em termos de pureza, compatibilidade ambiental, empregabilidade industrial, aspectos de segurança e rendimento de volume. Os aspectos de pureza e segurança devem ser particularmente considerados para a preparação e produtos farmacêuticos. Este objectivo é atingido pela presente invenção.

A preparação da invenção do composto da fórmula (I) é apresentada no esquema que se segue:

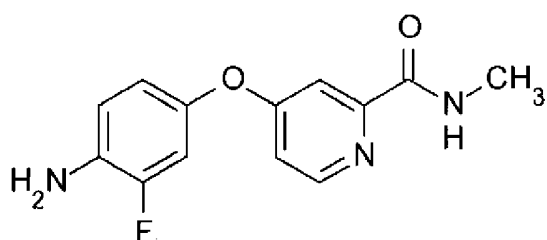


Preparação do composto da fórmula (I) ou seu monohidrato

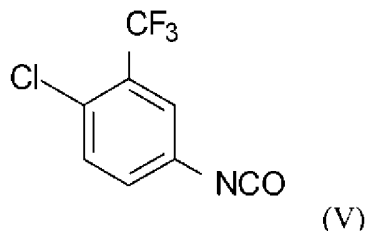
A presente invenção compreende um processo para preparar o composto da fórmula (I)



seu sal ou monohidrato ao tratar o composto da fórmula (IV)



o qual é 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida com o composto da fórmula (V)



o qual é isocianato de 4-cloro-3-trifluorometil-fenilo numa mistura de reacção e posteriormente o composto solubilizado da fórmula (I) é tratado com um ácido para formar um sal do composto da fórmula (I) que se precipita a partir da solução que contém o composto solubilizado da fórmula (I), opcionalmente o sal do composto da fórmula (I) é depois tratado com uma solução base aquosa para fazer precipitar o monohidrato do composto da fórmula (I) e, opcionalmente, o monohidrato é seco sob pressão reduzida até que o composto da fórmula (I) se forme.

O sal do composto da fórmula (I) pode ser preparado ao tratar o composto da fórmula (IV) com o composto da fórmula (V) numa mistura de reacção e posteriormente o composto dissolubilizado da fórmula (I) é tratado com um ácido para formar o sal do composto da fórmula (I) o qual se precipita a partir da solução que contém o composto solubilizado da fórmula (I).

O monohidrato do composto da fórmula (I) pode ser tratado ao se tratar o composto da fórmula (IV) com o composto da fórmula (V) numa mistura de reacção e posteriormente o composto dissolubilizado da fórmula (I) é tratado com um ácido para formar um sal do composto da fórmula (I) que se precipita a partir da solução que contém o composto dissolubilizado da fórmula (I), o sal do composto da fórmula (I) é depois tratado com uma solução básica aquosa para fazer precipitar o monohidrato do composto da fórmula (I), preferencialmente a uma temperatura de 35 °C a 45 °C, mais preferencialmente de 38 °C a 48 °C.

O composto da fórmula (I) pode ser tratado ao se tratar o composto da fórmula (IV) com o composto da fórmula (V) numa mistura de reacção e posteriormente o composto solubilizado da fórmula (I) é tratado com um ácido para formar um sal do composto da fórmula (I) que se precipita a partir da solução que contém o composto solubilizado da fórmula (I), o sal do composto da fórmula (I) é depois tratado com uma solução base aquosa para fazer precipitar o monohidrato do composto da fórmula (I) e o monohidrato é seco sob pressão reduzida até que o composto da fórmula (I) se forme, preferencialmente a uma temperatura de 85 °C a 120 °C e preferencialmente a uma pressão inferior a 30 mbar.

De acordo com os processos acima descritos, a solução que contém o composto solubilizado da fórmula (I) e o que se precipitar do sal do composto da fórmula (I) pode ser preferencialmente a mistura da reacção ou pode ser uma solução separada que contenha o composto da fórmula (I). A solução separada pode ser preparada após isolamento do composto da fórmula (I) a partir da mistura de reacção, por exemplo, por procedimentos de elaboração padrão como descrito, por exemplo, em WO 05/009961 e solvendo o composto da fórmula (I) num solvente orgânico adequado.

Numa realização preferida do processo para preparar o composto da fórmula (I) ou seu monohidrato, tal como acima descrito, o ácido é gerado *in situ* na solução que contém o composto dissolubilizado da fórmula (I) adicionando à mistura da reacção uma substância prótica e um precursor ácido.

Numa realização mais preferida do processo para preparar o composto da fórmula (I) ou seu monohidrato, o ácido é gerado *in situ* na mistura da reacção após o composto da fórmula (I) se formar pela adição de um álcool e de um ácido precursor à mistura da reacção.

Numa realização ainda mais preferida do processo para preparar o composto da fórmula (I) ou seu monohidrato, o ácido é gerado *in situ* na mistura da reacção após o composto da fórmula (I) se formar pela adição de um álcool e de um cloreto de acilo, preferencialmente um cloreto de acetilo.

No processo para preparar o composto da fórmula (I) ou seu monohidrato, a reacção do composto da fórmula (IV) com o composto da fórmula (V) é realizada num solvente orgânico adequado, por exemplo, tetra-hidrofurano, a uma temperatura

superior a 15 °C e inferior a 70 °C, preferencialmente a uma temperatura de 15 °C a 60 °C, mais preferencialmente de 15 °C a 50 °C e mais preferencialmente ainda à temperatura ambiente. É dada preferência ao se carregar inicialmente o composto da fórmula (IV) num solvente orgânico adequado, por exemplo, tetra-hidrofurano, misturando, num período de 30 a 300 minutos, preferencialmente num período de 60 a 150 minutos, mais preferencialmente dentro de 80 a 100 minutos, o composto da fórmula (V), preferencialmente dissolubilizado ou suspenso num solvente orgânico adequado, por exemplo, tolueno, o qual pode ser diferente do primeiro solvente orgânico adequado. Após formação do composto da fórmula (I), é adicionado um ácido à mistura da reacção. Preferencialmente, o ácido é gerado *in situ* na mistura da reacção ao se adicionar uma substância prótica, por exemplo, água e/ou álcool, preferencialmente um álcool e um precursor ácido, preferencialmente um cloreto de acilo, dentro de um período de 5 a 60 minutos, preferencialmente dentro de um período de 10 a 30 minutos de modo a gerar o ácido correspondente *in situ*. Preferencialmente, a substância prótica é adicionada em primeiro lugar. O sal do composto da fórmula (I) pode ser isolado por precipitação. De modo a preparar o monohidrato do composto da fórmula (I), o sal do composto da fórmula (I) é ainda tratado com uma solução base aquosa, preferencialmente com uma mistura de um solvente orgânico e uma solução base. O monohidrato do composto da fórmula (I) pode ser isolado por precipitação, preferencialmente a uma temperatura de desde 35 °C a 45 °C, mais preferencialmente de 38 °C a 42 °C. De modo a preparar o monohidrato do composto da fórmula (I), o monohidrato do composto da fórmula (I) é seco

preferencialmente a uma temperatura de 85 °C a 120 °C e sob pressão reduzida, mais preferencialmente a uma pressão inferior a 30 mbar.

Sais adequados no processo de preparação do composto da fórmula (I), seu monohidrato ou sal incluem, sem que tal constitua qualquer limitação, ácidos minerais, ácidos carboxílicos e ácidos sulfônicos, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido naftalenossulfônico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico e ácido benzóico. É dada preferência ao ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico e ácido naftalenossulfônico, mais preferencialmente ao ácido clorídrico, ácido benzenossulfônico, ácido toluenossulfônico ou ácido metanossulfônico, mais preferencialmente ao ácido clorídrico.

Sais do composto da fórmula (I), os quais são sais farmaceuticamente aceitáveis, incluem, sem que tal constitua qualquer limitação, sais de adição de ácido de ácidos minerais, ácidos carboxílicos e ácidos sulfônicos, por exemplo, sais de ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido naftalenossulfônico, ácido acético, ácido propiónico, ácido

lático, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico e ácido benzoico. É dada preferência aos sais de ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico e ácido naftalenossulfônico, mais preferencialmente aos sais de ácido clorídrico, ácido benzenossulfônico, ácido toluenossulfônico ou ácido metanossulfônico, mais preferencialmente ao sal de ácido clorídrico.

De acordo com a presente invenção, alcoóis são substâncias orgânicas que transportam, pelo menos, um grupo hidroxilo. Alcoóis incluem, sem que tal constitua qualquer limitação, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, isobutanol, n-pentanol, glicerol ou uma mistura dos mesmos. Preferencialmente, metanol, etanol e isopropanol são utilizados como alcoóis no processo presente.

De modo a preparar o ácido *in situ*, precursores ácidos adequados incluem, sem que tal constitua qualquer limitação, halogenetos de ácido orgânico, preferencialmente, halogenetos de acilo, tal como, cloretos de acilo e brometos de acilo, mais preferencialmente cloreto de acetilo, um brometo de acetilo, cloreto de propionilo ou brometo de propionilo, mais preferencialmente, cloreto de acetilo.

É dada preferência a um processo descrito acima, em que o ácido é preparado *in situ* sem água.

Solventes orgânicos adequados no processo para preparar o composto da fórmula (I), seu monohidrato ou sal incluem, sem que tal constitua qualquer limitação, tetra-

hidrofurano, tolueno, acetato de etilo, dioxano, éter metil terc-butílico, dimetoxietano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidinona ou misturas dos solventes mencionados. Mais preferencialmente, é utilizado tetra-hidrofurano, tolueno e misturas dos mesmos.

Soluções base aquosas adequadas no processo para preparar o monohidrato do composto da fórmula (I) incluem, sem que tal constitua qualquer limitação, soluções aquosas de hidróxidos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalino terroso, alcóxidos de metal alcalino, alcóxidos de metal alcalino terroso, aminas orgânicas e amônia, preferencialmente hidróxido de sódio e hidróxido de potássio, mais preferencialmente uma solução aquosa de hidróxido de sódio. A solução base aquosa pode ser misturada com um solvente orgânico, tal como, acetona, acetato de etilo, tetrahidrofurano, preferencialmente com acetona.

De acordo com o presente processo subprodutos potenciais, em particular, subprodutos anilínicos, tais como os compostos de partida 4-amino-3-fluorofenol e o composto da fórmula (IV) podem ser separados muito eficazmente do sal do composto da fórmula (I), preferencialmente o sal de ácido clorídrico, uma vez que os sais dos subprodutos anilínicos, em particular os sais do composto da fórmula (IV), preferencialmente o sal de ácido clorídrico do composto da fórmula (IV), não se precipitam sob as condições de acordo com o presente processo e mantêm-se no filtrado. Para além disso, no caso em que o ácido é gerado *in situ* pela utilização de halogenetos de acilo, os derivados acilados correspondentes dos subprodutos anilínicos, em particular do composto da fórmula (IV),

podem ser facilmente separados do sal do composto da fórmula (I), preferencialmente o sal de ácido clorídrico, uma vez que os derivados acilados não se precipitam sob as condições de acordo com o presente processo e mantêm-se no filtrado. Por conseguinte, o composto da fórmula (I), seus sais e seu monohidrato podem ser preparados numa pureza bastante elevada.

Outra realização da presente invenção é o composto da fórmula (I) ou seu monohidrato numa pureza bastante elevada que contém ou é contaminada com um ou mais substâncias anilínicas, cada uma numa quantidade igual ou inferior a 0,05%, o que significa desde 0,0001% a um máximo de 0,05%, preferencialmente cada uma numa quantidade igual ou inferior a 0,025%, o que significa desde 0,0001% a um máximo de 0,025%, mais preferencialmente cada uma numa quantidade igual ou inferior a 0,01%, o que significa desde 0,0001% a um máximo de 0,01% em peso, com base na quantidade do composto da fórmula (I). Por outras palavras, a outra realização é uma mistura do composto da fórmula (I) ou seu monohidrato com uma ou mais substâncias anilínicas, cada substância anilínica numa quantidade igual ou inferior a 0,05%, o que significa desde 0,0001% a um máximo de 0,05%, preferencialmente cada numa quantidade igual ou inferior a 0,025%, o que significa desde 0,0001% a um máximo de 0,025%, mais preferencialmente cada numa quantidade igual ou inferior a 0,01%, o que significa desde 0,0001% a um máximo de 0,01% em peso, com base na quantidade do composto da fórmula (I)

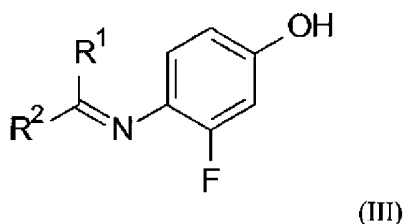
Substâncias anilínicas incluem, sem que tal constitua qualquer limitação, 4-amino-3-fluorofenol, 4-cloro-3-trifluorometilanilina,

metilamida de ácido 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridina-e-carboxílico que é o composto da fórmula (IV).

É dada preferência ao composto da fórmula (I) ou seu monohidrato que contém ou está contaminado com 4-amino-3-fluorofenol e/ou metilamida de ácido 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridina-2-carboxílico, cada um numa quantidade igual ou inferior a 0,05%, o que significa desde 0,0001% a um máximo de 0,05%, preferencialmente cada uma numa quantidade igual ou inferior a 0,025%, o que significa desde 0,0001 % a um máximo de 0,025%, mais preferencialmente cada uma numa quantidade igual ou inferior a 0,01%, o que significa desde 0.0001% a um máximo de 0,01% em peso, com base na quantidade do composto da fórmula (I). Por outras palavras, é dada preferência a uma mistura do composto da fórmula (I) ou seu monohidrato com 4-amino-3-fluorofenol e/ou metilamida de ácido 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridina-2-carboxílico, cada substância anilínica numa quantidade igual ou inferior a 0,05%, o que significa desde 0,0001% a um máximo de 0,05%, preferencialmente cada numa quantidade igual ou inferior a 0.025%, o que significa desde 0,0001% a um máximo de 0,025%, mais preferencialmente cada numa quantidade igual ou inferior a 0,01%, o que significa desde 0,0001% a um máximo de 0,01% em peso, com base na quantidade do composto da fórmula (I).

Preparação do composto da fórmula (IV):

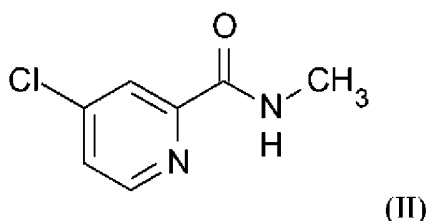
A presente invenção compreende semelhantemente um processo para preparar o composto da fórmula (IV) ao fazer reagir o composto da fórmula (III).



em que R^1 e R^2 são independentemente seleccionados do grupo que consiste de hidrogénio, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo e 3-hexilo ou

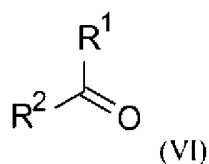
R^1 e R^2 estão ligados e juntamente com o átomo de carbono ao qual se encontram ligados, formam um anel cicloalquilo de 4 a 7 membros.

com o composto da fórmula (II)



que é 4-cloro-N-metil-2-piridinacarboxamida na presença de uma base, seguida por adição de um ácido para se obter o composto da fórmula (IV).

Numa realização preferida do processo para preparação do composto da fórmula (IV), o composto da fórmula (III) é utilizado numa solução de um solvente orgânico adequado e é formado ao fazer reagir 4-amino-3-fluorofenol com o composto da fórmula (VI)



em que R^1 e R^2 são independentemente seleccionados do grupo que consiste de hidrogénio, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo e 3-hexilo,

ou

R^1 e R^2 estão ligados e juntamente com o átomo de carbono ao qual se encontram ligados, formam um anel cicloalquilo de 4 a 7 membros.

Numa outra realização preferida do processo para preparação do composto da fórmula (IV), o composto da fórmula (II) é utilizado numa solução de um solvente orgânico adequado, cuja solução é preparada por neutralização do sal de ácido clorídrico do composto da fórmula (II) com uma base, preferencialmente com hidróxido de sódio, mais preferencialmente com uma solução aquosa de hidróxido de sódio.

No processo para preparação do composto da fórmula (IV) 4-amino-3-fluorofenol é feito reagir com o composto da fórmula (VI) a uma temperatura desde 20 °C até à temperatura de refluxo, preferencialmente desde 50 °C até à temperatura de refluxo, mais preferencialmente à temperatura de refluxo do composto da fórmula (VI), a qual pode ser utilizada em excesso e como solvente. Opcionalmente, um outro solvente diferente pode ser adicionado, tal como, tolueno, acetato de etilo, ciclohexano ou uma mistura dos mesmos. Os componentes de reacção voláteis podem ser removidos por destilação azeotrópica opcionalmente sob pressão reduzida. O composto da fórmula (III) formado pode ser utilizado numa solução de um solvente orgânico adequado, preferencialmente numa solução

de 1-metil-2-pirrolidinona e é tratado com 4-cloro-N-metil-2-piridinacarboxamida, preferencialmente utilizado numa solução com um solvente orgânico adequado, mais preferencialmente numa solução de 1-metil-2-pirrolidinona, na presença de uma base. A mistura da reacção é aquecida para uma temperatura de desde 50 °C até 150 °C, preferencialmente desde 80 °C até 120 °C. Após 1 a 5 horas, preferencialmente 2 a 4 horas, a temperatura é ajustada para desde 50 °C até 90 °C, preferencialmente desde 70 °C até 90 °C, e um ácido, preferencialmente um ácido acético em água, é adicionado. Após arrefecimento, preferencialmente para uma temperatura de desde 0 °C a 10 °C e, opcionalmente, iniciando com cristais do composto da fórmula (IV), o composto da fórmula (IV) pode ser isolado por precipitação.

E dada preferência a um composto da fórmula (VI) em que R¹ e R² são independentemente seleccionados de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo ou R¹ e R² são juntos e, juntos com o átomo de carbono ao qual se encontram ligados, formam um anel cicloalquilo de 4 a 7 membros. Mais preferencialmente, o composto da fórmula (VI) é seleccionado do grupo que consiste de 4-metil-2-pentanona, 3-metil-2-butanona, 2-butanona, 2-pentanona, 4-heptanona, 2,4-dimetil-3-pentanona e ciclohexanona.

Solventes orgânicos adequados no processo de preparação do composto da fórmula (IV) incluem, sem que tal constitua qualquer limitação, 1-metil-2-pirrolidinona, dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, sulfolano ou misturas dos solventes mencionados. Preferencialmente 1-metil-2-pirrolidinona e/ou dimetilformamida são utilizados.

No processo para preparação do composto da fórmula (IV) bases adequadas são hidróxidos de metal alcalino e alcóxidos de metal alcalino. Dá-se preferência ao terc-butóxido de potássio. Terc-butóxido de potássio é preferencialmente utilizado numa solução, mais preferencialmente numa solução de tetra-hidrofurano.

De modo a proporcionar uma versão altamente purificada do composto da fórmula (II), este é solubilizado num solvente orgânico adequado, tratado com um ácido, o qual é gerado *in situ* adicionando uma substância prótica e um precursor ácido, precipitado como um sal do composto da fórmula (II), preferencialmente um sal de ácido clorídrico do composto da fórmula (II) e neutralizado pela adição de uma solução aquosa de uma base.

Para este propósito, o composto de partida 4-cloro-N-metil-2-piridinacarboxamida é solubilizado num solvente orgânico adequado, preferencialmente em tolueno e é tratado com um ácido, o qual é gerado *in situ* adicionando uma substância prótica, por exemplo, água e/ou um álcool, preferencialmente um álcool e um precursor ácido, preferencialmente um cloreto de acilo, por exemplo, dentro de 5 a 60 minutos, preferencialmente dentro de 10 a 30 minutos de modo agerar o ácido correspondente *in situ*. Preferencialmente, a substância prótica é adicionada em primeiro lugar. O sal de 4-cloro-N-metil-2-piridinacarboxamida, preferencialmente o sal de ácido clorídrico de 4-cloro-N-metil-2-piridinacarboxamida, pode ser isolado por precipitação. Este sal purificado de 4-cloro-N-metil-2-piridinacarboxamida é solubilizado num solvente orgânico adequado, preferencialmente em tolueno e é neutralizado pela adição de uma solução aquosa de uma

base, preferencialmente uma solução aquosa de hidróxido de sódio. Após separação das fases, a fase orgânica é opcionalmente concentrada sob pressão reduzida e um solvente orgânico adequado, preferencialmente 1-metil-2-pirrolidinona, é adicionado para preparar uma solução a qual pode ser utilizada directamente para a preparação do composto da fórmula (IV) tal como acima descrito.

Solventes orgânicos adequados no processo para preparar o composto da fórmula (I), seu monohidrato ou sal incluem, sem que tal constitua qualquer limitação, tetra-hidrofurano, tolueno, acetato de etilo, dioxano, éter metil terc-butílico, dimetoxietano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidinona ou misturas dos solventes mencionados. Mais preferencialmente, é utilizado tetra-hidrofurano, tolueno e misturas dos mesmos.

De acordo com a presente invenção, alcoóis são substâncias orgânicas que transportam, pelo menos, um grupo hidroxilo. Alcoóis incluem, sem que tal constitua qualquer limitação, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, isobutanol, n-pentanol, glicerol ou uma mistura dos mesmos. Preferencialmente, metanol, etanol e isopropanol são utilizados como alcoóis no processo presente.

De modo a preparar o ácido *in situ*, precursores adequados incluem, sem que tal constitua qualquer limitação, halogenetos de ácido orgânico, preferencialmente, halogenetos de acilo, tal como, cloretos de acilo e brometos de acilo, mais preferencialmente cloreto de acetilo, um brometo de acetilo, cloreto de propionilo ou brometo de propionilo, mais preferencialmente, cloreto de acetilo.

É dada preferência a uma preparação *in situ* do ácido sem água.

Em alternativa, o composto da fórmula (II) e seu sal de ácido clorídrico podem ser preparados como descrito em WO 05/009961 ou em Bankston et al. (Organic Process Research & Development, 2002, 6, 777-781).

O composto da fórmula (V) que é isocianato de 4-cloro-3-trifluorometil-fenilo pode ser preparado como descrito em 00/42012.

Abreviaturas:

DCI ionização química directa (em MS)

DMF dimetilformamida

DMSO dimetil sulfóxido

EI ionização de impacto de electrões (em MS)

ESI ionização por electrospray (em MS)

h hora(s)

Min minuto(s)

m.p. ponto de fusão

MS espectrometria de massa

NMR espectrometria de ressonância nuclear

THF tetra-hidrofurano

Exemplos de trabalho:

Foram registados espectros ^1H -NMR à temperatura ambiente utilizando espectrómetros de Bruker. Foi utilizado dimetilsulfóxido de deutério como solvente, incluindo tetrametilsilano como modelo interno (caso não mencionado de outra forma).

Os espectros MS foram registados utilizando espectrómetros de Waters and Applied Systems. A intensidade de sinal relativa é referida (em percentagem com base no pico base).

HPLC foi realizada utilizando HP 1100 da Hewlett Packard. As condições definitivas foram mencionadas com os respectivos exemplos de trabalho.

Preparação de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil]amino}carbonil)amino]-3-fluorofenoxi)-N-metil-piridina-2-carboxamida, seu cloridrato e seu monohidrato
Fase 1

Cloridrato de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida:

420 g de uma solução de 4-cloro-N-metilpiridina-2-carboxamida (preparada de acordo com WO 2006/034796) em tolueno (aprox. 30 % p/p) e 48,8 g de etanol foram carregados para dentro de um balão de reacção. 67,2 g de cloreto de acetilo foram adicionados, por meio de agitação, a um tal grau que a temperatura da mistura da reacção não excedeu os 30 °C. Após agitar ainda à temperatura ambiente durante uma hora e meia, o produto foi filtrado, lavado com tolueno (212 g) e seco sob pressão reduzida (30 °C, 80 mbar). Desta forma, foram obtidos 156 g (rendimento quantitativo) de cloridrato de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida.

m.p. 173,5-174,5 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,93 (d, 3H), 7,79 - 7,97 (m, 1H), 8,13 - 8,26 (m, 1H), 8,71 (d, 1H), 9,03 (br. s., 1H), 13,16 (br. s., 1H).

MS [DCI, NH₃]: m/e = 171 [M+H]⁺ (M = base livre).

HPLC: fase estacionária: Gravidade Nucleodur C18 (150 mm comprimento, 3 mm ID, 3,0 mm tamanho da partícula); fase móvel A: 1,15 g hidrogenofosfato de diamónio + 0,68 ml de ácido o-fosfórico (85% em água) / 1 L água; fase móvel B: acetonitrilo; detecção UV a 254 nm; temperatura de forno: 45°C, volume de injeção: 3 µl, fluxo: 0,5 ml/min.;

gradiente linear: 5% B -> 80% B (20 min.), 10 minutos tempo de detenção a 80% B; pureza: >98% (T_R = 17,9 min.).

Fase 2

4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida

Método 2a:

Um balão de reacção com agitador foi carregado com 41,4 g de cloridrato de 4-cloro-N-metil-piridina-carboxamida.

e 100 g de tolueno como solvente. Após adição de 68,4 g de água e 19,6 g de uma solução de hidróxido de sódio aquoso (45% p/p), a mistura da reacção foi agitada durante 30 minutos. As duas fases foram separadas e a camada aquosa foi removida. A camada orgânica foi concentrada por destilação sob vácuo e tolueno foi substituído por 1-metil-2-pirrolidinona (70 g) para render uma solução de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida em 1-metil-2-pirrolidinona.

Um segundo balão de reacção com agitador foi carregado com 26,7 g de 4-amino-3-fluorofenol e 100 g de 4-metil-2-pentanona. Por aquecimento para refluxo e agitação adicional durante uma hora, a água foi removida por destilação azeotrópica. Depois o excesso de 4-metil-2-pentanona foi removido por destilação sob vácuo e substituído por 1-metil-2-pirrolidinona (70 g) para preparar uma solução contendo o composto imin de acordo com a fórmula (III). À mistura da reacção resultante, foi adicionada a solução de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida em 1-metil-2-pirrolidinona. A mistura da reacção foi aquecida para aproximadamente 100°C. 123,2 g de t-butóxido de potássio em tetrahydrofurano (20% p/p) foram adicionados gota a gota (durante aproximadamente 70 minutos) enquanto tetrahydrofurano foi removido por destilação. Posteriormente, a mistura da reacção foi

agitada durante 3 horas adicionais a 100°C para completar a reacção. Após ajuste para 80°C, foram adicionados 350 ml de tolueno de 392 ml de água e 8 g de ácido acético. A mistura foi agitada durante 10 minutos a 80°C, arrefecida para 50°C e iniciada com cristais de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida. Após arrefecimento para 0°C, a suspensão foi agitada durante aproximadamente 30 minutos. O produto foi filtrado, lavado com metanol / água (1:3 v/v, 144 ml) e seco sob pressão reduzida (30°C, 80 mbar). Desta forma, 40,7 g (78 % de teoria) de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida foram obtidos como cristais castanhos.

m.p. 140,5-141,2°C

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,86 (d, 3H), 5,24 - 5,35 (s, 2H), 6,80 - 6,86 (m, 1H), 6,89 - 6,99 (m, 1H), 7,01 - 7,09 (m, 1H), 7,09 - 7,15 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,75 - 8,85 (m, 1H). MS [ES]: m/e = 262 [M+H]⁺

HPLC: fase estacionária: Agilent Zorbax SB-AQ (150 mm comprimento, 3 mm ID, 3,5 mm tamanho da partícula); fase móvel A: 1,40 g hidrogenofosfato de potássio + 5,8 ml de ácido o-fosfórico (8,5% em água) / 1 L água; fase móvel B: acetonitrilo; detecção UV a 268 nm; temperatura de forno: 50°C, volume de injeção: 3 ml, fluxo: 0,8 ml/ min.; gradiente linear em duas etapas: 10% B -> 37% B (10 min.), 37% B - > 80% B (10 min.), 10 minutos de tempo de retenção a 80% B; pureza: >97% (Ta = 9,2 min.).

Método 2b:

Um balão de reacção com agitador foi carregado com 41,4 g cloridrato de 4-cloro-N-metil-piridina-carboxamida e 100 g de tolueno como solvente. Após adição de 68,4 g de água e

19,6 g de uma solução de hidróxido de sódio aquoso (45% p/p), a mistura da reacção foi agitada durante 30 minutos. As duas fases foram separadas e a camada aquosa foi removida. A camada orgânica foi concentrada por destilação sob vácuo e tolueno foi substituído por 1-metil-2-pirrolidinona (70 g) para render uma solução de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida em 1-metil-2-pirrolidinona.

Um segundo balão de reacção com agitador foi carregado com 26,7 g de 4-amino-3-fluorofenol e 100 g de 3-metil-2-butanona. Por aquecimento para refluxo e agitação adicional durante três horas, a água foi removida por destilação azeotrópica. Depois o excesso de 3-metil-2-butanona foi removido por destilação sob vácuo e substituído por 1-metil-2-pirrolidinona (70 g) para preparar uma solução contendo o composto imin de acordo com a fórmula (III). À mistura da reacção resultante, foi adicionada a solução de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida em 1-metil-2-pirrolidinona. A mistura da reacção foi aquecida para aproximadamente 100°C. 123,2 g de t-butóxido de potássio em tetrahidrofurano (20% p/p) foram adicionados gota a gota (durante aproximadamente 3 horas) enquanto tetrahidrofurano foi removido por destilação. Posteriormente, a mistura da reacção foi agitada durante 2,5 horas adicionais a 100°C para completar a reacção. Após ajuste para 80°C, foram adicionados 350 ml de tolueno de 392 ml de água e 8 g de ácido acético. A mistura foi agitada durante 10 minutos a 80°C, arrefecida para 50°C e iniciada com cristais de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida. Após arrefecimento para 0°C, a suspensão foi agitada durante aproximadamente 30 minutos. O produto foi filtrado, lavado com metanol / água (1:3 v/v, 144 ml) e seco sob pressão

reduzida (30°C, 80 mbar). Desta forma, 44,4 g (84 % de teoria) de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida foram obtidos como cristais castanhos claros.

m.p. 142,2-142,8°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,83 (d, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,78 - 6,85 (m, 1H), 6,86 - 6,94 (m, 1H), 7,01 - 7,07 (m, 1H), 7,09 - 7,14 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,71 - 8,87 (m, 1H). MS [ES]: m/e = 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC: fase estacionária: Agilent Zorbax SB-AQ (150 mm comprimento, 3 mm ID, 3,5 mm tamanho da partícula); fase móvel A: 1,40 g hidrogenofosfato de potássio + 5,8 ml de ácido o-fosfórico (8,5% em água) / 1 L água; fase móvel B: acetonitrilo; detecção UV a 268 nm; temperatura de forno: 50 °C, volume de injeção: 3 ml, fluxo: 0,8 ml/ min.; gradiente linear em duas etapas: 10% B -> 37% B (10 min.), 37% B - > 80% B (10 min.), 10 minutos de tempo de detenção a 80% B; pureza: >99% (T_a = 9,1 min.).

Método 2c:

Um balão de reacção com agitador foi carregado com 41,4 g de cloridrato de 4-cloro-N-metil-piridina-carboxamida.

e 100 g de tolueno como solvente. Após adição de 68,4 g de água e 19,6 g de uma solução de hidróxido de sódio aquoso (45% p/p), a mistura da reacção foi agitada durante 30 minutos. As duas fases foram separadas e a camada aquosa foi removida. A camada orgânica foi concentrada por destilação sob vácuo e tolueno foi substituído por 1-metil-2-pirrolidinona (70 g) para render uma solução de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida em 1-metil-2-pirrolidinona.

Um segundo balão de reacção com agitador foi carregado com 26,7 g de 4-amino-3-fluorofenol, 73 g de ciclohexano e 20,6 g de ciclohexanona. Por aquecimento para refluxo e agitação

adicional durante três horas, a água foi removida por destilação azeotrópica. Depois o ciclohexano solvente e o excesso de ciclohexanona foram removidos por destilação sob vácuo e substituído por 1-metil-2-pirrolidinona (70 g) para preparar uma solução contendo o composto imin de acordo com a fórmula (III). À mistura da reacção resultante, foi adicionada a solução de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida em 1-metil-2-pirrolidinona. A mistura da reacção foi aquecida para aproximadamente 100°C. 126 g de t-butóxido de potássio em tetrahydrofurano (20% p/p) foram adicionados gota a gota (durante aproximadamente 40 minutos) enquanto tetrahydrofurano foi removido por destilação. Posteriormente, a mistura da reacção foi agitada durante 3 horas adicionais a 100°C para completar a reacção. Após ajuste para 80°C, foram adicionados 350 ml de tolueno de 392 ml de água e 8 g de ácido acético. A mistura foi agitada durante 10 minutos a 80°C, arrefecida para 50°C e iniciada com cristais de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida. Após arrefecimento para 3°C, a suspensão foi agitada durante aproximadamente 30 minutos. O produto foi filtrado, lavado com metanol / água (1:3 v/v, 144 ml) e seco sob pressão reduzida (30°C, 80 mbar). Desta forma, 40,2 g (76 % de teoria) de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida foram obtidos como cristais castanhos claros.

m.p. 141°C

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ[ppm]= 2,83 (d, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,78 - 6,85 (m, 1H), 6,86 - 6,94 (m, 1H), 7,01 - 7,07 (m, 1H), 7,09 - 7,14 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,71 - 8,87 (m, 1H). MS [ES]: m/e = 262 [M+H]⁺

HPLC: fase estacionária: Agilent Zorbax SB-AQ (150 mm comprimento, 3 mm ID, 3,5 mm tamanho da partícula); fase móvel A: 1,40 g hidrogenofosfato de potássio + 5,8 ml de ácido o-fosfórico (8,5% em água) / 1 L água; fase móvel B: acetonitrilo; detecção UV a 268 nm; temperatura de forno: 50 °C, volume de injeção: 3 ml, fluxo: 0,8 ml/ min.; gradiente linear em duas etapas: 10% B -> 37% B (10 min.), 37% B - > 80% B (10 min.), 10 minutos de tempo de detenção a 80% B; pureza: >98% (Ta = 9,1 min.).

Fase 3

monohidrato de 4-{4-([4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil]amino)carbonil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida

Um balão de reação com agitador foi carregado com 20,0 g de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida e 180 g de tetrahydrofurano como solvente. Foi adicionada gota a gota uma solução de isocianato de 4-cloro-3-trifluorometil-fenilo e 21,1 g de tolueno dentro de aproximadamente 90 minutos à temperatura ambiente. A mistura da reação resultante foi agitada durante 3 horas para completar a reação. Depois foram adicionados 30 g de tetrahydrofurano e 7,6 g de metanol à mistura da reação. Seguiu-se a adição gota a gota de 9,0 g de cloreto de acetilo durante 15 minutos para a mistura da reação. Após agitação adicional durante aproximadamente 2 horas, a suspensão foi filtrada e o sólido foi lavado com tetrahydrofurano (18,2 g) e acetona (136,4 g). Foi adicionada ao sólido uma mistura de acetona (268,6 g), água (55,8 g) e uma solução de hidróxido de sódio aquoso (8,2 g, 45% p/p) a 40°C. A mistura foi agitada durante 30 minutos adicionais. Depois a cristalização foi iniciada por

iniciação de cristais de monohidrato de 4-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil]amino}carbonil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida. Após arrefecimento para 20°C, foram adicionados 31,6 g de água. A suspensão foi arrefecida para aproximadamente 3°C e agitada durante 30 minutos. O produto foi filtrado, lavado com uma mistura fria de acetona (106 g) e água (44 g) e seco sob pressão reduzida (30°C, 80 mbar). Desta forma, foram obtidos 31,8 g (83 % de teoria) de monohidrato de 4-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil]amino}carbonil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamide como cristais brancos.

¹H-NMR (500MHz, METHANOL-d₄): δ [ppm] = 2,94 (s, 3H), 6,96 - 7,01 (m, 1H), 7,05 - 7,11 (m, 2H), 7,49 - 7,53 (m, 1H), 7,56 - 7,59 (m, 1H), 7,61 - 7,65 (m, 1H), 8,00 - 8,03 (m, 1H), 8,15 - 8,20 (m, 1H), 8,46 - 8,51 (m, 1H). MS [ES]: m/e = 483 [M+H]⁺

HPLC: fase estacionária: Eclipse XDB-C8 (150 mm comprimento, 2,1 mm ID, 3,5 mm tamanho da partícula); fase móvel A: 1,0 g de sal de ácido de sódio hexano-1-sulfônico + 1,0 ml de ácido trifluoro-acético / 1 L água; fase móvel B: acetonitrilo; detecção UV a 232 nm; temperatura de forno: 43 °C, volume de injeção: 3 ml, fluxo: 0,5 ml/min.; gradiente linear em três etapas: 5% B -> 36% B (14,5 min.), 36% B -> 44% B (6 min.), 44% B (9,5 min.), 10 minutos de tempo de detenção a 80% B; pureza: >99,5% (T_a = 25,7 min.), potenciais subprodutos relevantes: 4-amino-3-fluorofenol a RRT (tempo de retenção relativo) de 0,10: tipicamente < 0,01% (2,6 min.), 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida RRT 0,37: tipicamente < 0,01% (9,5 min.); RRT 0,46 (4-(3-Fluoro-4-{[2-

(metilcarbamoil)piridin-4-il]amino}fenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida): tipicamente < 0,15% (11,7 min.); RRT 0,69 (4-(3-fluoro-4-{[(2-fluoro-4-{[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil]amino}fenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida): tipicamente < 0,15% (17,7 min.).

HPLC (método de análise de traço para quantificação de 4-amino-3-fluorofenol): fase estacionária: X-Bridge Shield C18 (150 mm comprimento, 3,0 mm ID, 3,5 mm tamanho da partícula); fase móvel A: 1,5 g dihidrogenofosfato de potássio + 0,5 ml de hidrogenofosfato de dipotássio 1 L água; fase móvel B: acetonitrilo; detecção UV a 228 nm; temperatura de forno: 50 °C, volume de injeção: 3 ml, fluxo: 1,0 ml / min; 5 minutos de tempo de detenção a 5% B, gradiente linear em uma etapa: 5% B -> 80% B (10 min.), RT de 4-amino-3-fluorofenol: 1,7 min., quantificação contra modelo externo de 4-amino-3-fluorofenol.

HPLC (método de análise de traço para quantificação de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida): fase estacionária: X-Bridge Shield C18 (150 mm comprimento, 3,0 mm ID, 3,5 mm tamanho da partícula); fase móvel A: 1,5 g dihidrogenofosfato de potássio + 0,5 ml de hidrogenofosfato de dipotássio 1 L água; fase móvel B: acetonitrilo; detecção UV a 228 nm; temperatura de forno: 50 °C, volume de injeção: 3 ml, fluxo: 1,0 ml / min.; gradiente linear em uma etapa: 8% B -> 80% B (15 min.), RT de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida: 7,0 min., quantificação contra modelo externo de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida:

Fase 4

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

10,2 g de monohidrato de 4-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil]amino}carbonil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida foram secos sob pressão reduzida (21 mbar) a 90°C durante 3 horas. Desta forma, foram obtidos 9,8 g 4-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil]amino}carbonil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida como cristais brancos.

m.p. 187-188°C

¹H-NMR (400MHz, METANOL-d₄): δ [ppm]= 2,94 (s, 3H), 6,94 - 7,13 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,61 - 7,67 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,17 (t, 1H), 8,45 - 8,53 (m, 1H). MS [ES]: m/e = 483 [M+H]⁺

HPLC: fase estacionária: Eclipse XDB-C8 (150 mm comprimento, 2,1 mm ID, 3,5 mm tamanho da partícula); fase móvel A: 1,0 g de sal de ácido de sódio hexano-1-sulfônico + 1,0 ml de ácido trifluoro-acético / 1 L água; fase móvel B: acetonitrilo; detecção UV a 232 nm; temperatura de forno: 43 °C, volume de injeção: 3 ml, fluxo: 0,5 ml/min.; gradiente linear em três etapas: 5% B -> 36% B (14,5 min.), 36% B -> 44% B (6 min.), 44% B (9,5 min.), 10 minutos de tempo de detenção a 80% B; pureza: >99,5% (Ta = 25,2 min.), potenciais subprodutos relevantes: 4-amino-3-fluorofenol a RRT (tempo de retenção relativo) de 0,10: tipicamente < 0,01% (2,5 min.), 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida RRT 0,36: tipicamente < 0,01% (9,1 min.); RRT 0,46 (4-(3-Fluoro-4-{[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]amino}fenoxi)-N-metilpiridina-

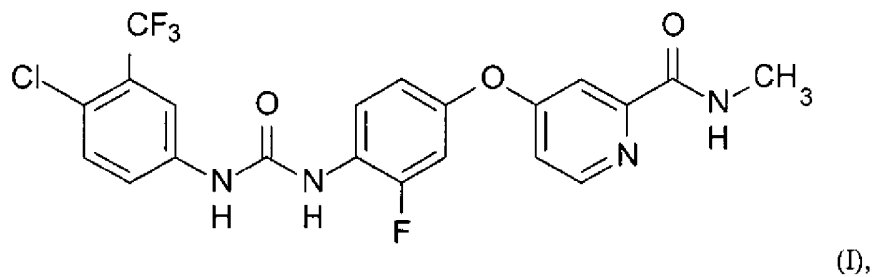
2-carboxamida): tipicamente < 0,15% (11,3 min.); RRT 0,69 (4-(3-fluoro-4-[(2-fluoro-4-([2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil)carbamoil]amino}fenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida): tipicamente < 0,15% (17,2 min.).

HPLC (método de análise de traço para quantificação de 4-amino-3-fluorofenol): fase estacionária: X-Bridge Shield C18 (150 mm comprimento, 3,0 mm ID, 3,5 mm tamanho da partícula); fase móvel A: 1,5 g dihidrogenofosfato de potássio + 0,5 ml de hidrogenofosfato de dipotássio 1 L água; fase móvel B: acetonitrilo; detecção UV a 228 nm; temperatura de forno: 50 °C, volume de injeção: 3 ml, fluxo: 1,0 ml / min; 5 minutos de tempo de detenção a 5% B, gradiente linear em uma etapa: 5% B -> 80% B (10 min.), TA de 4-amino-3-fluorofenol: 1,7 min., quantificação contra modelo externo de 4-amino-3-fluorofenol.

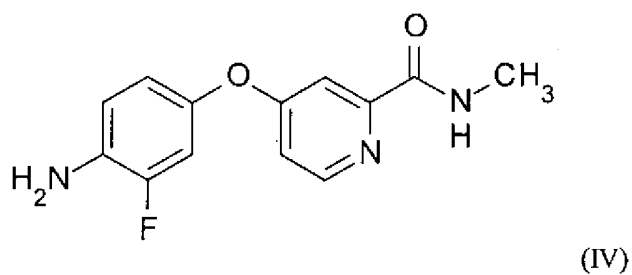
HPLC (método de análise de traço para quantificação de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida): fase estacionária: X-Bridge Shield C18 (150 mm comprimento, 3,0 mm ID, 3,5 mm tamanho da partícula); fase móvel A: 1,5 g dihidrogenofosfato de potássio + 0,5 ml de hidrogenofosfato de dipotássio 1 L água; fase móvel B: acetonitrilo; detecção UV a 228 nm; temperatura de forno: 50 °C, volume de injeção: 3 ml, fluxo: 1,0 ml/ min.; gradiente linear em uma etapa: 8% B -> 80% B (15 min.), RT de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida: 7,0 min., quantificação contra modelo externo de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida:

REIVINDICAÇÕES

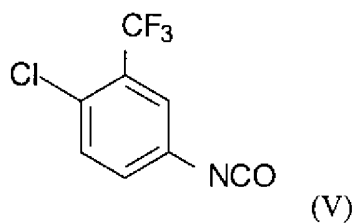
1. Processo para preparar o monohidrato do composto da fórmula (I),



tratando o composto da fórmula (IV)



com o composto da fórmula (V)



numa mistura de reacção sendo posteriormente o composto solubilizado da fórmula (I) tratado com um ácido para formar um sal do composto da fórmula (I), o qual é

precipitado a partir da solução que contém o composto da fórmula (I) e, posteriormente,

sendo então o referido sal do composto da fórmula (I) tratado com uma solução básica aquosa, para fazer precipitar o monohidrato do composto da fórmula (I).

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o monohidrato do composto da fórmula (I) ser precipitado a uma temperatura entre os 35 °C e os 45 °C.

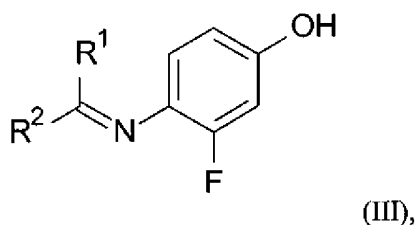
3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, incluindo ainda a etapa de secagem do monohidrato resultante sob pressão reduzida até se formar o composto da fórmula (I).

4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por o ácido ser gerado *in situ* na mistura da reacção após o composto da fórmula (I) se formar pela adição de uma substância prótica e de um ácido precursor à mistura da reacção.

5. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o ácido ser gerado *in situ* na mistura da reacção após o composto da fórmula (I) se formar pela adição de um álcool e de um cloreto de acilo à mistura da reacção.

6. Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o álcool ser etanol e o cloreto de acilo ser cloreto de acetilo.

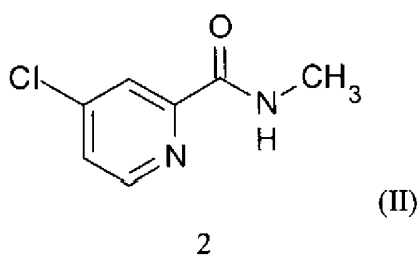
7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado por o composto da fórmula (IV) ser preparado fazendo reagir o composto da fórmula (III).



em que R^1 e R^2 são independentemente seleccionados do grupo que consiste em hidrogénio, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo e 3-hexilo ou

R^1 e R^2 estão ligados e, juntamente com o átomo de carbono ao qual se encontram ligados, formam um anel cicloalquilo de 4 a 7 membros.

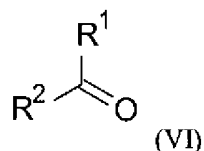
com o composto da fórmula (II)



na presença de uma base, seguida por adição de um ácido para se obter o composto da fórmula (IV).

8. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o composto da fórmula (III) ser utilizado numa solução

de um solvente orgânico adequado e ser formado ao fazer reagir 4-amino-3-fluorofenol com o composto da fórmula (VI)



em que R^1 e R^2 são independentemente seleccionados do grupo que consiste em hidrogénio, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo e 3-hexilo ou

R^1 e R^2 estão ligados e, juntamente com o átomo de carbono ao qual se encontram ligados, formam um anel cicloalquilo de 4 a 7 membros.

9. Processo de acordo com a reivindicação 7 ou 8,

caracterizado por o composto da fórmula (II) ser utilizado numa solução de um solvente orgânico adequado, cuja solução é preparada por neutralização do sal de ácido clorídrico do composto da fórmula (II) com uma base.

10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9,

caracterizado por o composto da fórmula (II) ser solubilizado num solvente orgânico adequado, tratado com um ácido, o qual é gerado *in situ* adicionando uma substância prótica e um precursor ácido, precipitado como um sal do composto da fórmula (II), e neutralizado pela adição de uma solução aquosa de uma base.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por a substância prótica ser um álcool e o precursor ácido ser um cloreto de acilo.