

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 34156 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 213/81**

(43) Date de publication :  
**03.04.2013**

---

(21) N° Dépôt :  
**35304**

(22) Date de Dépôt :  
**11.10.2012**

(30) Données de Priorité :  
**15.04.2010 EP 10004022.9**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/EP2011/055508 08.04.2011**

(71) Demandeur(s) :  
**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, Müller Strasse 178 13353 Berlin (DE)**

(72) Inventeur(s) :  
**STIEHL, Juergen ; HEILMANN, Werner ; LÖGERS, Michael ; REHSE, Joachim ; GOTTFRIED, Michael ; WICHMANN, Saskia**

(74) Mandataire :  
**CABINET GHARS**

---

(54) Titre : **PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DE 4-{4-[[[4-CHLORO-3-(TRIFLUOROMÉTHYL)-PHÉNYL]AMINO]CARBONYL]AMINO]-3-FLUOROPHÉNOXY}-N-ÉTHYLPYRIDINE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé de préparation de 4-{4-[[[4-chloro-3-(trifluorométhyl)-phényl]amino]carbonyl]amino]

"عملية لتحضير

4-{4-[(4-CHLORO-3-(TRIFLUOROMETHYL)-PHENYL)AMINO] CARBONYL)AMINO}-3-FLOUROPHENOXY}-N-METHYLPYRIDINE-2-CARBOXAMIDE,  
وأملح و MONOHYDRATE منه"

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بعملية (process) لتحضير:

4-{4-[(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)amino]carbonyl)amino}-3-fluorophenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide,

أملاحه و monohydrate منه.

01 AVR 2013 36156

1

بسم الله الرحمن الرحيم

"عملية لتحضير

4-{4-[(4-CHLORO-3-(TRIFLUOROMETHYL)-PHENYL)AMINO] CARBONYL)AMINO]-3-FLOUROPHENOXY}-N-METHYLPYRIDINE-2-CARBOXAMIDE, وأملاح و MONOHYDRATE منه"

الوصف التفصيليالمجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي بعملية (process) لتحضير:

4-{4-[(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)amino]carbonyl)amino]-3-fluoro phenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide,

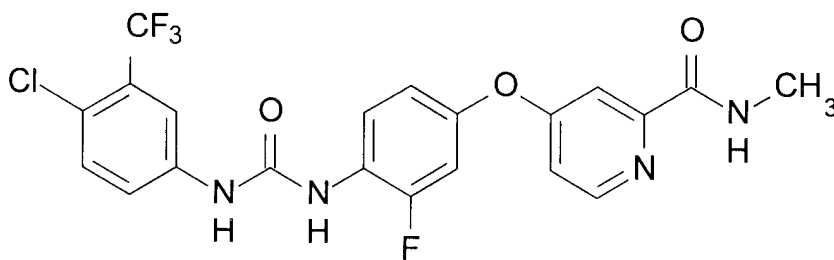
أملاحه و monohydrate منه.

الخلفية التقنية 5

يذكر:

4-{4-[(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)amino]carbonyl)amino]-3-fluoro phenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide

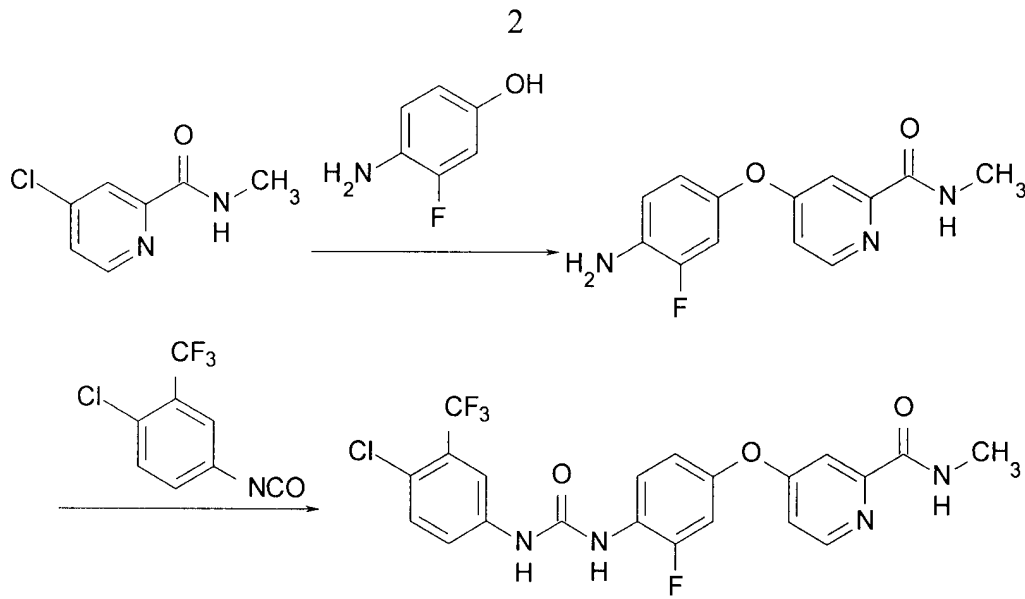
في WO 05/009961 ويقابل مركب الصيغة (I):



(I) 10

يذكر monohydrate من مركب الصيغة (I) في WO 08/043446. علاوة على هذا تذكر أملاح من مركب الصيغة (I) مثل hydrochloride، mesylate و phenylsulfonate منه في WO 05/009961 ويمكن تشكيلها بمعالجة مركب الصيغة (I) مع الحمض المقابل. يوصف مركب الصيغة (I) من أجل معالجة اضطرابات فرط الانقسام مثل السرطانات، الأورام، الليمفاوية، الأورام السرطانية وأورام سرطان الدم.

تصف WO 05/009961 عملية لتحضير مركب الصيغة (I)، المبينة في البرنامج التالي:



في الخطوة الأولى يعالج 4-amino-3-fluorophenol مع potassium tert-butoxide ويضاف N,N-dimethylacetamide في 4-chloro-N-methyl-2-pyridinecarboxamide لتشكيل 4-(4-amino-3-fluorophenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methylamide بعد الاستخلاص يعالج نهائيا مع 4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl isocyanate في toluene 5 لتشكيل 4{4-[3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)-ureido]-3-fluorophenoxy}-pyridine-2-carboxylic acid methylamide الذي هو مركب الصيغة (I).

بينما تكون العملية المكتشفة في الفن السابق فعالة بذاتها لتحضير مركب الصيغة (I)، فإن phenylsulfonate و mesylate، hydrochloride، monohydrate منه، وعوامل أخرى مثل النقاء، إنتاجية المنتج، كفاءة العملية، الأمان والاقتصادية هي عوامل جوهرية جدا في عملية على نطاق صناعي لمنتج دوائي. 10

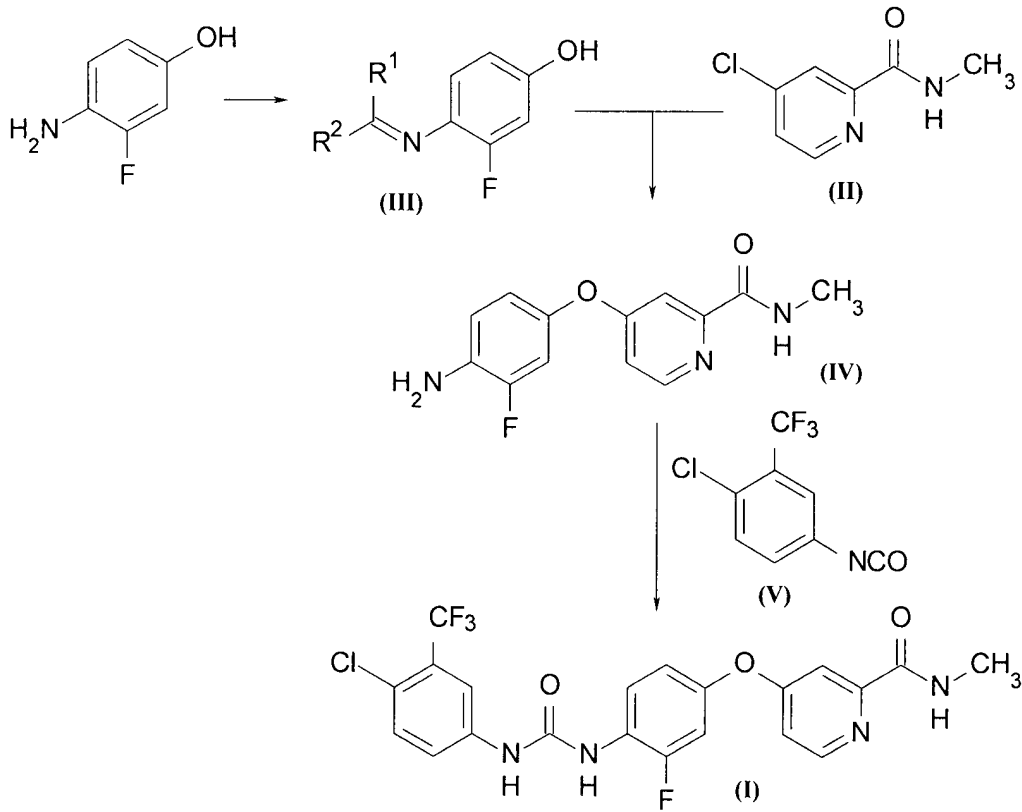
### الكشف عن الاختراع

من أغراض الاختراع الحالي توفير عملية لتحضير المركب من الصيغة (I)، أملاحه و monohydrate منه على نطاق صناعي (يتراوح من كيلوجرام إلى طن متري) والتي تلبى المعيار المنطبق في إنتاج وتوفير تحسينات للنقاء، التوافق البيئي، التطبيق الصناعي، جوانب الأمان وإنتاجية ضخمة. تعتبر بوجه خاص جوانب النقاء والأمان في تحضير الأدوية. يتحقق هذا الغرض في الاختراع الحالي. 15

### وسائل تنفيذ الاختراع

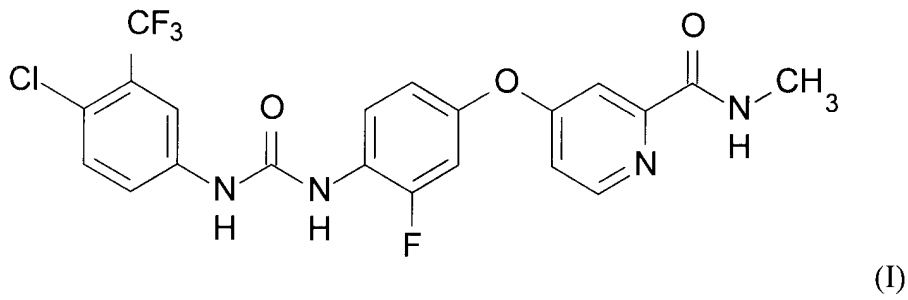
يظهر التحضير المبتكر لمركب الصيغة (I) في البرنامج التالي:

3

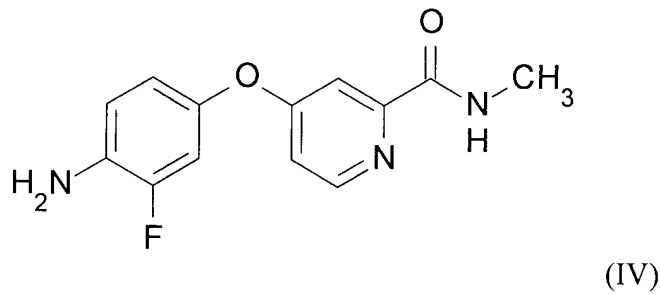


تحضير مركب الصيغة (I)، monohydrate أو أملاح منه:

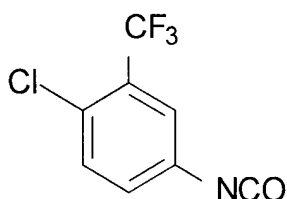
يشتمل الاختراع الحالي على عملية لتحضير مركب الصيغة (I):



ملح أو monohydrate منه عن طريق معالجة مركب الصيغة (IV):



الذي هو (4-amino-3-fluorophenoxy)-N-methylpyridine-2-carboxamide مع مركب الصيغة (V):



(V)

الذي هو 4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl isocyanate في خليط تفاعل وبعدها يعالج مركب الصيغة (I) المذاب مع حمض لتشكيل ملح من مركب الصيغة (I) الذي يترسب من المحلول المحتوي على مركب الصيغة (I) المذاب، عندئذ يعالج اختياريًا الملح من مركب الصيغة (I) مع محلول قاعدي مائي لترسيب monohydrate من مركب الصيغة (I)، ويجفف اختياريًا monohydrate تحت ضغط مخفض حتى يتشكل مركب الصيغة (I).

يمكن تحضير الملح من مركب الصيغة (I) عن طريق معالجة مركب الصيغة (IV) مع مركب الصيغة (V) في خليط تفاعل وبعدها يعالج مركب الصيغة (I) المذاب مع حمض لتشكيل ملح من مركب الصيغة (I) الذي يترسب من المحلول المحتوي على مركب من الصيغة (I) المذاب.

يمكن تحضير monohydrate من مركب الصيغة (I) عن طريق معالجة مركب الصيغة (IV) مع مركب الصيغة (V) في خليط تفاعل وبعدها يعالج مركب الصيغة (I) المذاب مع حمض لتشكيل ملح من مركب الصيغة (I) الذي يترسب من المحلول المحتوي على مركب الصيغة (I) المذاب، عندئذ يعالج الملح من مركب الصيغة (I) مع محلول قاعدي مائي لترسيب monohydrate من مركب الصيغة (I)، يفضل عند درجة حرارة من 35° مئوية إلى 45° مئوية، يفضل أكثر من 38° مئوية إلى 42° مئوية.

يمكن تحضير مركب الصيغة (I) عن طريق معالجة مركب الصيغة (IV) مع مركب الصيغة (V) في خليط تفاعل وبعدها يعالج مركب الصيغة (I) المذاب مع حمض لتشكيل ملح من مركب الصيغة (I) الذي يترسب من المحلول المحتوي على مركب الصيغة (I) المذاب، عندئذ يعالج الملح من مركب الصيغة (I) مع محلول قاعدي مائي لترسيب monohydrate من مركب الصيغة (I) ويجفف monohydrate تحت ضغط مخفض حتى يتشكل مركب الصيغة

(I)، يفضل عند درجة حرارة 85° مئوية إلى 120° مئوية، ويفضل عند ضغط أقل من 30 ملليبار.

طبقاً للعمليات الموصوفة أعلاه فإن المحلول المحتوي على مركب الصيغة (I) المذاب وترسيبات ملح من مركب الصيغة (I) يفضل أن تشكل خليط التفاعل أو قد يكون محلول منفصل محتوي على مركب الصيغة (I) المحضر بعد عزل مركب الصيغة (I) من خليط التفاعل. يمكن تحضير المحلول المنفصل بعد عزل من مركب الصيغة (I) من خليط التفاعل على سبيل المثال بإجراءات التطور القياسية كما هي موصوفة على سبيل المثال في WO 05/009961 وبإذابة مركب الصيغة (I) في مذيب عضوي مناسب.

في تجسيد مفضل من العملية لتحضير مركب الصيغة (I)، monohydrate أو ملح منه كما هو موصوف أعلاه، يتولد الحمض في موقع التفاعل في المحلول المحتوي على مركب الصيغة (I) المذاب عن طريق إضافة إلى خليط التفاعل مادة بروتونية ونذير حمض.

في تجسيد مفضل أكثر من العملية لتحضير مركب الصيغة (I)، monohydrate أو ملح منه، يتولد الحمض في موقع التفاعل في خليط التفاعل بعد تشكيل مركب الصيغة (I) عن طريق إضافة إلى خليط التفاعل alcohol ونذير حمض.

في تجسيد أكثر تفضيلاً من العملية لتحضير مركب الصيغة (I)، monohydrate أو ملح منه، يتولد الحمض في موقع التفاعل في خليط التفاعل بعد تشكيل مركب الصيغة (I) عن طريق إضافة إلى خليط التفاعل alcohol و acylchloride، يفضل acetylchloride.

في العملية لتحضير مركب الصيغة (I)، monohydrate أو ملح منه، يحدث تفاعل مركب الصيغة (IV) مع مركب الصيغة (V) في مذيب عضوي مناسب، على سبيل المثال في tetrahydrofuran، عند درجة حرارة فوق 15° مئوية وتحت 70° مئوية، يفضل عند درجة حرارة من 15° مئوية إلى 60° مئوية، يفضل أكثر من 15° مئوية إلى 50° مئوية، الأكثر تفضيلاً عند درجة حرارة الغرفة. يفضل أن يشحن ابتدائياً مركب الصيغة (IV) في مذيب عضوي مناسب،

على سبيل المثال في tetrahydrofuran، ويخلط خلال 30 إلى 300 دقيقة، يفضل خلال 60 إلى 150 دقيقة، الأكثر تفضيلاً خلال 80 إلى 100 دقيقة مع مركب الصيغة (V)، يفضل مذاباً أو معلقاً في مذيب عضوي مناسب، على سبيل المثال toluene، الذي يكون مختلفاً عن المذيب العضوي المناسب الأول. بعد تشكيل مركب الصيغة (I) يضاف حمض إلى خليط التفاعل. يفضل توليد الحمض في موقع التفاعل في خليط التفاعل عن طريق إضافة مادة

بروتونية على سبيل المثال ماء و/أو alcohol، يفضل alcohol، ونذير حمض، يفضل acylchloride، خلال على سبيل المثال 5 إلى 60 دقيقة، يفضل خلال 10 إلى 30 دقيقة، من أجل توليد الحمض المقابل في موقع التفاعل. يفضل أولاً إضافة المادة البروتونية. يمكن عزل الملح من مركب الصيغة (I) عن طريق الترسيب.

5 من أجل تحضير monohydrate من مركب الصيغة (I) يعالج إضافياً الملح من مركب الصيغة (I) مع محلول قاعدي مائي، يفضل مع خليط من مذيب عضوي ومحلول قاعدي مائي. يمكن عزل monohydrate من مركب الصيغة (I) عن طريق الترسيب، يفضل عند درجة حرارة من 35° مئوية إلى 45° مئوية، الأكثر تفضيلاً من 38° مئوية إلى 42° مئوية.

10 من أجل تحضير مركب الصيغة (I) يفضل تجفيف monohydrate من مركب الصيغة (I) عند درجة حرارة 85° مئوية إلى 120° مئوية وتحت ضغط مخفض، يفضل أكثر عند ضغط أقل من 30 ملليبار.

15 إن أحماض مناسبة في العملية لتحضير مركب الصيغة (I)، monohydrate أو ملح منه تتضمن لكن لا تقتصر على أحماض معدنية، carboxylic acids و sulfonic acids، على سبيل المثال hydrochloric acid، hydrobromic acid، sulfuric acid، phosphoric acid، ethanesulfonic acid، trifluoromethanesulfonic acid، methanesulfonic acid، acetic acid، naphthalenedisulfonic acid، benzenesulfonic acid، toluenesulfonic acid، fumaric acid، citric acid، malic acid، tartaric acid، lactic acid، propionic acid، maleic acid و benzoic acid. يفضل ملح hydrochloric acid، hydrobromic acid، sulfuric acid، phosphoric acid، methanesulfonic acid، trifluoromethanesulfonic acid، ethanesulfonic acid، toluenesulfonic acid، benzenesulfonic acid 20 و naphthalenedisulfonic acid، hydrochloric acid، benzenesulfonic acid، toluenesulfonic acid أو methanesulfonic acid، الأكثر تفضيلاً hydrochloric acid.

25 إن أملاح من مركب الصيغة (I) التي هي أملاح مقبولة دوائياً تتضمن لكن لا تقتصر على أملاح إضافة حمض من أحماض معدنية، carboxylic acids و sulfonic acids، على سبيل المثال hydrochloric acid، hydrobromic acid، sulfuric acid، phosphoric acid، ethanesulfonic acid، trifluoromethanesulfonic acid، methanesulfonic acid، acetic acid، naphthalenedisulfonic acid، benzenesulfonic acid، toluenesulfonic acid



- ،fumaric acid ،citric acid ،malic acid ،tartaric acid ،lactic acid ،propionic acid ،hydrobromic acid ،hydrochloric acid يفضل ملح وbenzoic acid و maleic acid ،trifluoromethanesulfonic acid ،methanesulfonic acid ،phosphoric acid ،sulfuric acid benzenesulfonic acid ،toluenesulfonic acid ،ethanesulfonic acid ،benzenesulfonic acid ،hydrochloric acid ملح أكثر و naphthalenedisulfonic acid و 5  
 ،hydrochloric acid أو methanesulfonic acid الأكثر تفضيلاً ملح hydrochloric acid .  
 طبقاً للاختراع الحالي فإن alcohols هي مواد عضوية تحمل على الأقل مجموعة hydroxyl واحدة. تتضمن alcohols، لكن لا تقتصر على، ethanol ،methanol ،glycerol ،n-pentanol ،isobutanol ،sec-butanol ،n-butanol ،isopropanol ،n-propanol أو خلطات منها. يفضل استخدام ethanol ،methanol و isopropanol مثل alcohols في العملية الحالية. 10  
 من أجل تحضير الحمض في موقع التفاعل تتضمن نذائر حمض مناسبة، لكن لا تقتصر على، halogenides حمض عضوي، يفضل acylhalogenides مثل acylchlorides و acylbromides ، يفضل أكثر acetylchloride ،acetyl bromide ،propionylchloride أو acetyl bromide ،الأكثر تفضيلاً acetylchloride . 15  
 تفضل العملية الموصوفة أعلاه حيث يحضر الحمض في موقع التفاعل بدون ماء.  
 إن مذيبيات عضوية مناسبة في العملية لتحضير مركب الصيغة (I)، monohydrate أو ملح منه تتضمن، لكن لا تقتصر على، ethyl acetate ،toluene ،tetrahydrofuran ،dimethylsulfoxid ،dimethoxyethane ،methyl tert-butyl ether ،dioxane و 1-methyl-2-pyrrolidinone ،dimethylformamid أو خلطات من المذيبيات المذكورة. يفضل أكثر استخدام toluene ،tetrahydrofuran و خلطات منها. 20  
 إن محاليل قاعدية مائية مناسبة في العملية لتحضير monohydrate من مركب الصيغة (I) تتضمن، لكن لا تقتصر على، محاليل مائية من hydroxides فلز قلوي، hydroxides فلز أرضي قلوي، alkoxides فلز قلوي، amines عضوية و ammonia ، يفضل sodium hydroxide و potassium hydroxide ، يفضل أكثر محلول مائي من sodium hydroxide . يمكن خلط المحلول القاعدي المائي مع مذيب عضوي مثل acetone ،ethyl acetate ،tetrahydrofuran ، يفضل مع acetone . 25

طبقا لعملية الاختراع يمكن فصل منتجات جانبية، خصوصا منتجات جانبية anilinic مثل المركبات البادئة 4-amino-3-fluorophenol ومركب الصيغة (IV) بكفاءة جدا لتشكيل الملح من مركب الصيغة (I)، يفضل ملح hydrochloric acid، لأن الأملاح من المنتجات الجانبية anilinic خصوصا الأملاح من مركب الصيغة (IV)، يفضل ملح hydrochloric acid من مركب الصيغة (IV)، لا تترسب تحت شروط العملية الحالية وتظل في المادة المرشحة. علاوة 5 على هذا في حالة توليد الحمض في موقع التفاعل عن طريق استخدام acylhalogenides يمكن فصل مشتقات acylated المقابلة من المنتجات الجانبية anilinic، خصوصا مركب الصيغة (IV)، بسهولة من الملح من مركب الصيغة (I)، يفضل ملح hydrochloric acid، لأن المشتقات acylated لا تترسب تحت شروط العملية الحالية وتظل في المادة المرشحة. لذلك 10 يمكن تحضير مركب الصيغة (I)، أملاحه و monohydrate منه في نقاء عالي جدا.

إن تجسيد آخر من الاختراع الحالي هو مركب الصيغة (I)، monohydrate أو ملح منه في نقاء عالي جدا محتوي على أو ملوث مع واحد أو أكثر من مواد anilinic كل منها في كمية مساوية أو أقل من 0.05%، يعني هذا من 0.0001% إلى 0.05% بحد أقصى، يفضل كل منها في كمية مساوية أو أقل من 0.025%، يعني هذا من 0.0001% إلى 0.025% بحد أقصى، الأكثر تفضيلا كل منها في كمية مساوية أو أقل من 0.01%، يعني هذا من 0.0001% إلى 0.01% بحد أقصى بالوزن على أساس كمية مركب الصيغة (I). 15

بمعنى آخر يكون التجسيد الآخر هو خليط من مركب الصيغة (I)، monohydrate أو ملح مع واحد أو أكثر من مواد anilinic كل منها في كمية مساوية أو أقل من 0.05، يعني هذا من 0.0001% إلى 0.05% بحد أقصى، يفضل كل منها في كمية مساوية أو أقل من 0.025%، يعني هذا من 0.0001% إلى 0.025% بحد أقصى، الأكثر تفضيلا كل منها في كمية مساوية 20 أو أقل من 0.01%، يعني هذا من 0.0001% إلى 0.01% بحد أقصى بالوزن على أساس كمية مركب الصيغة (I).

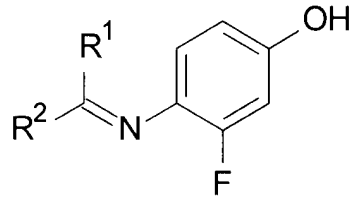
تتضمن مواد anilinic، لكن لا تقتصر على، 4-amino-3-fluorophenol، 4-chloro-3-، trifluoromethylaniline، 4-(4-amino-3-fluorophenoxy)pyridine-2-carboxylic acid، methylamide التي تشكل مركب الصيغة (IV). 25

يفضل مركب الصيغة (I)، monohydrate أو ملح منه محتوي على أو ملوث مع 4-amino-3-fluorophenol و/أو 4-(4-amino-3-fluorophenoxy)pyridine-2-carboxylic

acid methylamide كل منهما في كمية مساوية أو أقل من 0.05%، يعني هذا من 0.0001% إلى 0.05% كحد أقصى، يفضل كل منهما في كمية مساوية أو أقل من 0.025%، يعني هذا من 0.0001% إلى 0.025% كحد أقصى، الأكثر تفضيلاً كل منهما في كمية مساوية أو أقل من 0.01%، يعني هذا من 0.0001% إلى 0.01% كحد أقصى بالوزن على أساس كمية مركب الصيغة (I). من جهة أخرى يفضل أن يعطى خليط من مركب الصيغة (I)، monohydrate أو ملح 4-amino-3-fluorophenol و/أو 4-(4-amino-3-fluoro phenoxy) pyridine-2-carboxylic acid methylamide كل مادة anilinic في كمية مساوية أو أقل من 0.05%، يعني هذا من 0.0001% إلى 0.05% كحد أقصى، يفضل كل منها في كمية مساوية أو أقل من 0.025%، يعني هذا من 0.0001% إلى 0.025% كحد أقصى، الأكثر تفضيلاً كل منها في كمية مساوية أو أقل من 0.01%، يعني هذا من 0.0001% إلى 0.01% كحد أقصى بالوزن على أساس كمية مركب الصيغة (I).

#### تحضير مركب الصيغة (IV):

بطريقة مماثلة يشتمل الاختراع الحالي على عملية لتحضير مركب الصيغة (IV) عن طريق تفاعل مركب الصيغة (III):

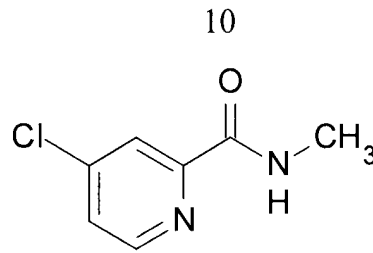


(III)

15

حيث ينتقى  $R^1$  و  $R^2$  كل على حدة من المجموعة المتكونة من ethyl، methyl، hydrogen، n-pentyl، iso-propyl، n-propyl، 2-pentyl، tert-butyl، sec-butyl، iso-butyl، n-butyl، 3-pentyl، 2-hexyl، n-hexyl، neopentyl، 3-hexyl أو

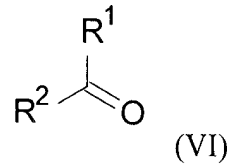
يتصل  $R^1$  و  $R^2$  و، يؤخذان معا مع ذرة carbon المرتبطة معهما، لتشكيل حلقة cycloalkyl ذات 4 إلى 7 أعضاء، مع مركب الصيغة (II):



(II)

الذي هو 4-chloro-N-methyl-2-pyridinecarboxamide في وجود قاعدة، ثم يضاف حمض لإعطاء مركب الصيغة (IV).

5 في محلول من مذيب عضوي مناسب ويتشكل عن طريق تفاعل 4-amino-3-fluorophenol مع مركب الصيغة (VI):



حيث ينتقى  $R^1$  و  $R^2$  كل على حدة من المجموعة المتكونة من ethyl، methyl، hydrogen، 2-pentyl، n-pentyl، tert-butyl، sec-butyl، iso-butyl، n-butyl، iso-propyl، n-propyl، 3-pentyl، 2-hexyl، n-hexyl، neopentyl، 3-hexyl أو

يتصل  $R^1$  و  $R^2$ ، يؤخذان معا مع ذرة carbon المرتبطة معهما، لتشكيل حلقة cycloalkyl ذات 4 إلى 7 أعضاء.

15 في تجسيد مفضل إضافي من العملية لتحضير مركب الصيغة (IV) يستخدم مركب الصيغة (II) في محلول من مذيب عضوي مناسب فيه يحضر المحلول عن طريق تعادل ملح hydrochloric acid من مركب الصيغة (II) مع قاعدة، يفضل مع sodium hydroxide، يفضل أكثر مع محلول مائي من sodium hydroxide.

20 في العملية لتحضير مركب الصيغة (IV) يتفاعل 4-amino-3-fluorophenol مع مركب الصيغة (VI) عند درجة حرارة من 20° مئوية إلى درجة حرارة إعادة تكثيف البخار، يفضل من 50° مئوية إلى درجة حرارة إعادة تكثيف البخار، الأكثر تفضيلا عند درجة حرارة إعادة تكثيف بخار مركب الصيغة (VI) الذي يمكن أن يستخدم بإفراط وكمذيب. اختياريا يمكن إضافة مذيب مختلف إضافي مثل toluene، ethyl acetate، cyclohexane أو خليط منها. يمكن إزالة مكونات التفاعل المتطايرة عن طريق التقطير عند درجة غليان ثابتة اختياريا تحت ضغط

- مخفض. يمكن استخدام مركب الصيغة (III) المتشكل في محلول من مذيب عضوي مناسب، يفضل في محلول من 1-methyl-2-pyrrolidinone، ويعالج مع 4-chloro-N-methyl-2-pyridinecarboxamide، يستخدم بصورة مفضلة في محلول مع مذيب عضوي مناسب، يفضل أكثر في محلول من 1-methyl-2-pyrrolidinone، في وجود قاعدة. يسخن خليط التفاعل إلى درجة حرارة من 50° مئوية إلى 150° مئوية، يفضل من 80° مئوية إلى 120° مئوية. بعد 1 إلى 5 ساعات، يفضل 2 إلى 4 ساعات، تضبط درجة الحرارة إلى من 50° مئوية إلى 90° مئوية، يفضل من 70° مئوية إلى 90° مئوية، ويضاف حمض، يفضل acetic acid في ماء. بعد التبريد، يفضل إلى درجة حرارة من صفر° مئوية إلى 10° مئوية، واختياريا البذر مع بلورات من مركب الصيغة (IV)، يمكن عزل مركب الصيغة (IV) عن طريق الترسيب.
- 10 يفضل مركب الصيغة (VI) حيث ينتقى  $R^1$  و  $R^2$  كل على حدة من ethyl، methyl، n-propyl، iso-propyl، n-butyl، iso-butyl، sec-butyl أو يتصل  $R^1$  و  $R^2$  و، يؤخذان معا مع ذرة carbon المرتبطة معهما، لتشكيل حلقة cycloalkyl ذات 4 إلى 7 أعضاء. يفضل أكثر أن ينتقى مركب الصيغة (VI) من المجموعة المتكونة من 4-methyl-2-pentanone، 2,4-dimethyl-3-pentanone، 2-butanone، 3-methyl-2-butanone، 4-heptanone، و cyclohexanone و pentanone.
- 15 إن مذيبات عضوية مناسبة في العملية لتحضير مركب الصيغة (IV) تتضمن لكن لا تقتصر على 1-methyl-2-pyrrolidinone، dimethylformamide، N,N-dimethylacetamide، dimethyl sulfoxide، sulfolane أو خلطات من المذيبات المذكورة. يفضل استخدام 1-methyl-2-pyrrolidinone و/أو dimethylformamide.
- 20 في العملية لتحضير مركب الصيغة (IV) تكون القواعد المناسبة هي hydroxides فلز قلوي و alkoxides فلز قلوي. يفضل potassium tert-butoxide. يستخدم بصورة مفضلة potassium tert-butoxide في محلول، يفضل أكثر في محلول tetrahydrofuran.
- 25 من أجل توفير نموذج عالي النقاء من مركب الصيغة (II) تتم إذابته في مذيب عضوي مناسب، يعالج مع حمض متولد في موقع التفاعل عن طريق إضافة مادة بروتونية ونذير حمض، يترسب كملح من مركب الصيغة (II)، يفضل ملح hydrochloric acid من مركب الصيغة (II)، ويتعادل بإضافة محلول مائي من قاعدة.

- لهذا الغرض يذاب المركب البادئ 4-chloro-N-methyl-2-pyridinecarboxamide في مذيب عضوي مناسب، يفضل في toluene، ويعالج مع حمض متولد في موقع التفاعل بإضافة مادة بروتونية، على سبيل المثال ماء و/أو alcohol، يفضل alcohol، ونذير حمض، يفضل acylchloride، على سبيل المثال خلال 5 إلى 60 دقيقة، يفضل خلال 10 إلى 30 دقيقة، من أجل توليد الحمض المقابل في موقع التفاعل. يفضل أن تضاف المادة البروتونية أولاً. يمكن عزل الملح من 4-chloro-N-methyl-2-pyridinecarboxamide، يفضل ملح hydrochloric acid من 4-chloro-N-methyl-2-pyridinecarboxamide، عن طريق الترسيب. يذاب الملح النقي من 4-chloro-N-methyl-2-pyridinecarboxamide في مذيب عضوي مناسب، يفضل في toluene، ويتعادل بإضافة محلول مائي من قاعدة، يفضل محلول مائي من sodium hydroxide. بعد فصل الأطوار يركز اختياريًا الطور العضوي تحت ضغط مخفض ويضاف مذيب عضوي مناسب، يفضل 1-methyl-2-pyrrolidinone، لتحضير محلول يمكن استخدامه مباشرة لتحضير مركب الصيغة (IV) كما هو موصوف أعلاه.
- إن المذيبات العضوية المناسبة في العملية لتحضير 4-chloro-N-methyl-2-pyridine carboxamide تتضمن لكن لا تقتصر على tetrahydrofuran، toluene، ethyl acetate، dimethylsulfoxid، dimethoxyethane، methyl tert-butyl ether، dioxane، 1-methyl-2-pyrrolidinone، أو خلطات من المذيبات المذكورة. يفضل أكثر استخدام tetrahydrofuran، toluene و خلطات منها.
- طبقًا للاختراع الحالي تكون alcohols هي مواد عضوية تحمل على الأقل مجموعة hydroxyl واحدة. إن alcohols تتضمن لكن لا تقتصر على ethanol، methanol، glycerol، n-propanol، isopropanol، n-butanol، sec-butanol، isobutanol، n-pentanol، أو خليط منها. يفضل استخدام methanol، ethanol، isopropanol مثل alcohols في العملية الحالية.
- من أجل تحضير الحمض في موقع التفاعل فإن نذائر مناسبة تتضمن لكن لا تقتصر على halogenides حمض عضوي، يفضل acylhalogenides مثل acylchlorides و acylbromides، يفضل أكثر acetylchloride، acetyl bromide، propionylchloride أو propionylbromide، الأكثر تفضيلاً acetylchloride.
- يفضل تحضير الحمض في موقع التفاعل بدون ماء.

بطريقة بديلة يمكن تحضير مركب الصيغة (II) وملح hydrochloric acid منه كما هو موصوف في WO 05/009961 أو في:

Bankston et al. (Organic Process Research & Development, 2002, 6, 777-781).

يمكن تحضير مركب الصيغة (V) الذي هو 4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl isocyanate كما هو موصوف في WO 00/42012. 5

### الاختصارات

تأين كيميائي مباشر (direct chemical ionization) (في MS)	DCI
dimethylformamide	DMF
dimethyl sulfoxide	DMSO
تأين بتأثير إلكتروني (electron impact ionization) (في MS)	EI
تأين رش إلكتروني (electrospray ionization) (في MS)	ESI
ساعة (ساعات)	h
دقيقة (دقائق)	min
نقطة الانصهار	m.p.
مقياس طيف كتلة (mass spectrometry)	MS
فحص طيفي رنين نووي (nuclear resonance spectroscopy)	NMR
tetrahydrofuran	THF

### طرق تطبيق الاختراع صناعيا

#### أمثلة التشغيل:

يتم تسجيل أطياف <sup>1</sup>H-NMR عند درجة حرارة الغرفة باستخدام مقاييس طيف من Bruker. يستخدم Deuterium dimethylsulfoxide كمذيب متضمنا tetramethylsilan كمقياس داخلي (مالم يذكر خلاف ذلك). 10

يتم تسجيل أطياف MS باستخدام مقاييس طيف من Waters و Biosystems. تسجل شدة الإشارة النسبية (بالنسبة المئوية اعتمادا على الذروة الأساسية).

يتم إجراء تحليل HPLC باستخدام HP 1100 من Hewlett Packard. تتحدد الشروط المعينة المتعلقة بأمثلة التشغيل. 15

تحضير 4-[[4-[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)-phenyl]amino]carbonyl]amino]-3-  
hydrochloride و fluorophenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide منه  
monohydrate  
المرحلة 1:

4-chloro-N-methyl-pyridine-2-carboxamide hydrochloride: 5  
 يشحن في دورق التفاعل 420 جم من محلول من 4-chloro-N-methylpyridine-2-  
 carboxamide (المحضر طبقا إلى WO2006/034796) في toluene (تقريبا 30% وزن/ وزن)  
 و 48.8 جم من ethanol. يضاف 67.2 جم من acetyl chloride مع التقليب إلى الدرجة التي  
 عندها لا تزيد درجة حرارة خليط التفاعل عن 30° مئوية. بعد التقليب إضافيا عند درجة حرارة  
 10 الغرفة لمدة ساعة ونصف يزال المنتج بالترشيح، يغسل مع toluene (212 جم) ويجفف تحت  
 ضغط مخفض (30° مئوية، 80 مللي بار). بهذه الطريقة يتم الحصول على 156 جم (إنتاجية  
 كمية) من 4-chloro-N-methyl-pyridine-2-carboxamide hydrochloride  
 نقطة الانصهار: 173.5-174.5° مئوية

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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). 15  
 MS [DCI, NH<sub>3</sub>]: m/e = 171 [M+H]<sup>+</sup> (M = free base).

free base: قاعدة حرة

تحليل HPLC: طور ثابت: C18 Nucleodur Gravity (150 ملليمتر الطول، 3 ملليمتر  
 القطر الداخلي، 3 ميكرومتر مقاس الجسيم)؛ الطور المتحرك A: 1.15 جم di-ammonium-  
 20 phosphate + 0.68 ملليلتر o-phosphoric acid (85% في ماء) / 1 لتر ماء؛  
 الطور المتحرك B: acetonitrile؛ UV كاشف عند 254 نانومتر؛ درجة حرارة الفرن:  
 45° مئوية، حجم الحقن: 2 ميكرو لتر، التدفق: 0.5 ملليلتر / الدقيقة؛ تدرج خطي: 5% B ->  
 80% B (20 دقيقة)، 10 دقائق زمن الاحتفاظ عند 80% B؛ نسبة النقاء: < 98% (Rt =  
 17.9 دقيقة).

المرحلة 2: 25

4-(4-amino-3-fluorophenoxy)-N-methylpyridine-2-carboxamide

الطريقة 2a



يشحن ورق التفاعل مع قلاب مع 41.4 جم من 4-chloro-N-methyl-pyridine-2- مع 100 جم من toluene كمذيب. بعد إضافة 68.4 جم من الماء و 19.6 جم من محلول sodium hydroxide مائي (45% وزن/وزن) يقلب خليط التفاعل لمدة 30 دقيقة. ينفصل الطورين ويتم طرح الطبقة المائية. تركز الطبقة العضوية بالتقطير بالشفط ويستبدل toluene مع 1-methyl-2-pyrrolidinone (70 جم) لإنتاج محلول من 4- chloro-N-methyl-pyridine-2-carboxamide في 1-methyl-2-pyrrolidinone.

يشحن ورق التفاعل الثاني مع قلاب مع 26.7 جم من 4-amino-3-fluorophenol و 100 جم من 4-methyl-2-pentanone. بالتسخين مع إعادة تكثيف البخار والتقليب إضافيا لمدة ساعة واحدة يزال الماء بواسطة التقطير في خليط له نقطة غليان ثابتة. بعدئذ يزال الفائض من 4-methyl-2-pentanone بالتقطير بالشفط ويستبدل مع 1-methyl-2-pyrrolidinone (70 جم) لتحضير محلول يحتوي على مركب imin طبقا للصيغة (III). إلى خليط التفاعل الناتج يضاف محلول من 4-chloro-N-methyl-pyridine-2-carboxamide في 1-methyl-2-pyrrolidinone. يسخن خليط التفاعل إلى 100° مئوية تقريبا. يضاف بالتدريج 123.2 جم من potassium-t-butoxide في tetrahydrofuran (20% وزن/وزن) (خلال حوالي 70 دقيقة) بينما يزال tetrahydrofuran بالتقطير. بعد ذلك يقلب خليط التفاعل لمدة 3 ساعات إضافية عند 100° مئوية لاكمال التفاعل. بعد الضبط إلى 80° مئوية يضاف 350 مليلتر من toluene، 392 مليلتر ماء و 8 جم acetic acid. يقلب الخليط لمدة 10 دقائق عند 80° مئوية، يبرد إلى 50° مئوية ويبدنر مع بلورات من 4-(4-amino-3-fluorophenoxy)-N-methylpyridine-2-carboxamide. بعد التبريد إلى صفر° مئوية يقلب المعلق لمدة حوالي 30 دقيقة. يزال المنتج بالترشيح، يغسل مع methanol/ ماء (3:1 حجم/ حجم، 144 مليلتر) ويجفف تحت ضغط مخفف (30° مئوية، 80 ملي بار). بهذه الطريقة يتم الحصول على 40.7 جم (78% نظريا) من 4-(4-amino-3-fluorophenoxy)-N-methylpyridine-2-carboxamide كبلورات بلون بني.

نقطة الانصهار: 140.5-141.2° مئوية

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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]:  $m/e = 262 [M+H]^+$

تحليل HPLC: طور ثابت: Agilent Zorbax SB-AQ (150 ملليمتر الطول، 3 ملليمتر القطر الداخلي، 3.5 ميكرومتر مقياس الجسيم)؛ الطور المتحرك A: 1.4 جم من o-phosphoric acid (8.5% في ماء) / 1 لتر ماء؛ الطور المتحرك B: acetonitrile؛ UV كاشف عند 268 نانومتر؛ درجة حرارة الفرن: 50° مئوية، حجم الحقن: 3 ميكرو لتر، التدفق: 0.8 ملليلتر / الدقيقة؛ تدرج خطي في خطوتين: 10% B <- 37% B (10 دقائق)، 37% B <- 80% B (10 دقائق)، زمن الاحتفاظ 10 دقائق عند 80% B؛ نسبة النقاء: < 97% ( $R_t = 9.2$  دقيقة).

### الطريقة 2b:

10 يشحن ورق التفاعل مع قلاب مع 41.4 جم من 4-chloro-N-methyl-pyridine-2- carboxamide hydrochloride و 100 جم من toluene كمذيب. بعد إضافة 68.4 جم من الماء و 19.6 جم من محلول sodium hydroxide مائي (45% وزن/وزن) يقلب خليط التفاعل لمدة 30 دقيقة. يفصل الطورين ويتم طرح الطبقة المائية. تركز الطبقة العضوية بالتقطير بالشفط ويستبدل toluene مع 1-methyl-2-pyrrolidinone (70 جم) لإنتاج محلول من 4-chloro-N-methyl-pyridine-2-carboxamide في 1-methyl-2-pyrrolidinone 15

يشحن ورق التفاعل الثاني مع قلاب مع 26.7 جم من 4-amino-3-fluorophenol و 100 جم من 4-methyl-2-pentanone. بالتسخين مع إعادة تكثيف البخار والتقليب إضافيا لمدة 3 ساعات يزال الماء بواسطة التقطير في خليط له نقطة غليان ثابتة. بعدئذ يزال الفائض من 3-methyl-2-pentanone بالتقطير بالشفط ويستبدل مع 1-methyl-2-pyrrolidinone (70 جم) لتحضير محلول يحتوي على مركب imin طبقا للصيغة (III). إلى خليط التفاعل الناتج يضاف محلول من 4-chloro-N-methyl-pyridine-2-carboxamide في 1-methyl-2-pyrrolidinone 20 يسخن خليط التفاعل إلى 100° مئوية تقريبا. يضاف بالتقطير 123.2 جم من potassium-t-butoxide في tetrahydrofuran (20% وزن/وزن) (خلال حوالي 3 ساعات) بينما يزال tetrahydrofuran بالتقطير. بعد ذلك يقلب خليط التفاعل لمدة ساعتان ونصف إضافية عند 100° مئوية لاكمال التفاعل. بعد الضبط إلى 80° مئوية يضاف 350 ملليلتر من toluene، 392 ملليلتر ماء و 8 جم acetic acid. يقلب الخليط لمدة 10 دقائق عند 80° مئوية، 25 يبرد إلى 50° مئوية ويبيذر مع بلورات من 4-(4-amino-3-fluorophenoxy)-N-

44.4 جم (84% نظريا) من 4-(4-amino-3-fluorophenoxy)-N-methylpyridine-2-carboxamide كبلورات بلون بني فاتح. 5  
نقطة الانصهار: 142.2-142.8° مئوية

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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]<sup>+</sup> 10

تحليل HPLC: طور ثابت: Agilent Zorbax SB-AQ (150 ملليمتر الطول، 3 ملليمتر القطر الداخلي، 3.5 ميكرومتر مقاس الجسيم)؛ الطور المتحرك A: 1.4 جم من o-phosphoric acid (8.5% في ماء) / 1 لتر ماء؛ الطور المتحرك B: acetonitrile؛ UV كاشف عند 268 نانومتر؛ درجة حرارة الفرن: 50° مئوية، حجم الحفن: 3 ميكرو لتر، التدفق: 0.8 ملليلتر / الدقيقة؛ تدرج خطي في خطوتين: 10% B <- 37% B (10 دقائق)، 37% B <- 80% B (10 دقائق)، زمن الاحتفاظ 10 دقائق عند 80% B؛ نسبة النقاء: < 99% (Rt = 9.1 دقيقة).

#### الطريقة 2c:

يشحن ورق التفاعل مع قلاب مع 41.4 جم من 4-chloro-N-methyl-pyridine-2-carboxamide hydrochloride و 100 جم من toluene كمذيب. بعد إضافة 68.4 جم من الماء و 19.6 جم من محلول sodium hydroxide مائي (45% وزن/وزن) يقلب خليط التفاعل لمدة 30 دقيقة. ينفصل الطورين ويتم طرح الطبقة المائية. تركز الطبقة العضوية بالتقطير بالشفط ويستبدل toluene مع 1-methyl-2-pyrrolidinone (70 جم) لإنتاج محلول من 4-chloro-N-methyl-pyridine-2-carboxamide في 1-methyl-2-pyrrolidinone.

يشحن ورق التفاعل الثاني مع قلاب مع 26.7 جم من 4-amino-3-fluorophenol و 73 جم من cyclohexane و 20.6 جم من cyclohexanone. بالتسخين مع إعادة تكثيف البخار والتقليب إضافيا لمدة 3 ساعات يزال الماء بواسطة التقطير في خليط له نقطة غليان ثابتة.

- بعدئذ يزال المذيب cyclohexane والفائض من cyclohexanone بالتقطير بالشفط ويستبدل مع 1-methyl-2-pyrrolidinone (70 جم) لتحضير محلول يحتوي على مركب imin طبقا للصيغة (III). إلى خليط التفاعل الناتج يضاف محلول من 4-chloro-N-methyl-pyridine-2-carboxamide في 1-methyl-2-pyrrolidinone. يسخن خليط التفاعل إلى 100° مئوية تقريبا.
- 5 يضاف بالتقطيط 126 جم من potassium-t-butoxide في tetrahydrofuran (20% وزن/ وزن) (خلال حوالي 40 دقيقة) بينما يزال tetrahydrofuran بالتقطير. بعد ذلك يقلب خليط التفاعل لمدة 3 ساعات إضافية عند 100° مئوية لاكتمال التفاعل. بعد الضبط إلى 80° مئوية يضاف 350 مليلتر من toluene، 392 مليلتر ماء و 8 جم acetic acid. يقلب الخليط لمدة 10 دقائق عند 80° مئوية، يبرد إلى 50° مئوية ويبدنر مع بلورات من 4-amino-3-fluorophenoxy-N-methylpyridine-2-carboxamide (3% مئوية يقلب المعلق لمدة حوالي 30 دقيقة. يزال المنتج بالترشيح، يغسل مع methanol / ماء (3:1 حجم/ حجم، 144 مليلتر) ويجفف تحت ضغط مخفف (30° مئوية، 80 ملي بار). بهذه الطريقة يتم الحصول على 40.2 جم (76% نظريا) من 4-amino-3-fluorophenoxy-N-methylpyridine-2-carboxamide كبلورات بلون بني فاتح.
- 15 نقطة الانصهار: 141° مئوية
- <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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]<sup>+</sup>
- 20 تحليل HPLC: طور ثابت: Agilent Zorbax SB-AQ (150 ملليمتر الطول، 3 ملليمتر القطر الداخلي، 3.5 ميكرومتر مقاس الجسيم)؛ الطور المتحرك A: 1.4 جم من o-phosphoric acid (8.5% في ماء) / 1 لتر ماء؛ الطور المتحرك B: acetonitrile؛ UV كاشف عند 268 نانومتر؛ درجة حرارة الفرن: 50° مئوية، حجم الحقن: 3 ميكرو لتر، التدفق: 0.8 مليلتر/ الدقيقة؛ تدرج خطي في خطوتين: 10% B <- 37% B (10 دقائق)، 37% B <- 80% B (10 دقائق)، زمن الاحتفاظ 10 دقائق عند 80% B؛ نسبة النقاء: < 98% (Rt = 9.1 دقيقة).
- 25 المرحلة 3:

4-{4-[(4-chloro-3-(trifluoromethyl)-phenyl)amino]carbonyl}amino]-3-fluorophenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate

- يشحن ورق التفاعل مع قلاب مع 20 جم من 4-(4-amino-3-fluorophenoxy)-N-methylpyridine-2-carboxamide و 180 جم من tetrahydrofuran كمذيب. يضاف بالتدريج محلول من 18.7 جم من 4-chloro-3-trifluoromethyl-phenylisocyanate و 21.1 جم من toluene خلال حوالي 90 دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. يقلب المحلول الناتج لمدة 3 ساعات لاكتمال التفاعل. بعدئذ يضاف 30 جم من tetrahydrofuran و 7.8 جم من methanol إلى خليط التفاعل. بعد ذلك يضاف 9 جم من acetyl chloride بالتدريج خلال 15 دقيقة إلى خليط التفاعل. بعد التقليب إضافيا لمدة ساعتين تقريبا يرشح المعلق وتغسل المادة الصلبة مع tetrahydrofuran (18.2 جم) و acetone (136.4 جم). تضاف المادة الصلبة إلى خليط من acetone (268.6 جم)، ماء (55.8 جم) ومحلول sodium hydroxide مائي (8.2 جم، 45% وزن/وزن) عند 40° مئوية. يقلب الخليط لمدة 30 دقيقة إضافية. بعدئذ يبدأ التبلور بواسطة التبريد مع بلورات من 4-{4-[(4-chloro-3-(trifluoromethyl)-phenyl) amino] carbonyl} amino]-3-fluoro phenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate. بعد التبريد إلى 20° مئوية يضاف 31.6 جم ماء. يبرد المعلق إلى 3° مئوية تقريبا ويقلب لمدة 30 دقيقة. يزال المنتج بالترشيح، يغسل مع خليط مبرد من acetone (106 جم) وماء (44 جم) ويجفف تحت ضغط مخفض (30° مئوية، 80 مللي بار). بهذه الطريقة يتم الحصول على 31.8 جم (83% نظريا) من 4-{4-[(4-chloro-3-(trifluoro methyl)-phenyl)amino]carbonyl}amino]-3-fluorophenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate كبلورات بلون أبيض.

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>): 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]<sup>+</sup>

- تحليل HPLC: طور ثابت: Eclipse XDB-C8 (150 ملليمتر الطول، 2.1 ملليمتر القطر الداخلي، 3.5 ميكرومتر مقاس الجسيم)؛ الطور المتحرك A: 1 جم hexane-1-sulfonic acid ملح sodium + 1 ملليتر trifluoro acetic acid / لتر ماء؛ الطور المتحرك B:

- 3 UV كاشف عند 232 نانومتر؛ درجة حرارة الفرن: 43° مئوية، حجم الحقن: 3 ميكرو لتر، التدفق: 0.5 ملليلتر / الدقيقة؛ تدرج خطي في ثلاث خطوات: B %36 <- B %5 (14.5 دقائق)، B %36 <- B %44 (6 دقائق)، B %44 <- B %80 (9.5 دقيقة)، زمن الاحتفاظ 10 دقائق عند B %80؛ نسبة النقاء: < 99.5 % (Rt = 25.7 دقيقة)، المنتجات الثانوية المحتملة ذات الصلة: 4-amino-3-fluorophenol عند RRT (زمن الاستبقاء المناسب (relative retention time)) من 0.1: نموذجيا > 0.01 % (2.6 دقيقة)، 4-(4-amino-3-fluorophenoxy)-N-methylpyridine-2-carboxamide عند RRT 0.37: نموذجيا > 0.01 % (9.5 دقيقة)؛ 4-(3-Fluoro-4-{[2-(methylcarbamoyl) pyridin-4-yl]amino}phenoxy)-N-methylpyridine-2-carboxamide عند RRT 0.46: نموذجيا > 0.15 % (11.7 دقيقة)؛ 4-(3-fluoro-4-{[2-fluoro-4-{[2-(methylcarbamoyl) pyridin-4-yl]oxy}phenyl]carbamoyl]amino}phenoxy)-N-methylpyridine-2-carboxamide عند RRT 0.69: نموذجيا > 0.15 % (17.7 دقيقة).
- 5 تحليل HPLC (طريقة تحليل كمية ضئيلة لتحديد كمية 4-amino-3-fluorophenol): الطور الثابت: X-Bridge Shield C18 (150 ملليمتر الطول، 3 ملليمتر القطر الداخلي، 3.5 ميكرومتر مقاس الجسيم)؛ الطور المتحرك A: 1.5 جم potassium dihydrogenphosphate + 0.5 جم dipotassium hydrogenphosphate 1 لتر ماء؛ الطور المتحرك B: acetonitrile؛ كاشف UV عند 228 نانومتر؛ درجة حرارة الفرن: 50° مئوية، حجم الحقن: 3 ميكرو لتر، التدفق: 1 ملليلتر / الدقيقة؛ زمن الاحتفاظ 5 دقائق عند B %5، تدرج خطي في خطوة واحدة: B %5 <- B %80 (10 دقائق)، RT من 4-amino-3-fluorophenol: 1.7 دقيقة، تحديد الكمية مقابل المقياس الخارجي من 4-amino-3-fluorophenol.
- 10 تحليل HPLC (طريقة تحليل كمية ضئيلة لتحديد كمية 4-(4-amino-3-fluorophenoxy)-N-(methylpyridine-2-carboxamide): الطور الثابت: X-Bridge Shield C18 (150 ملليمتر الطول، 3 ملليمتر القطر الداخلي، 3.5 ميكرومتر مقاس الجسيم)؛ الطور المتحرك A: 1.5 جم potassium dihydrogenphosphate + 0.5 جم dipotassium hydrogenphosphate 1 لتر ماء؛ الطور المتحرك B: acetonitrile؛ كاشف UV عند 228 نانومتر؛ درجة حرارة الفرن: 50° مئوية، حجم الحقن: 3 ميكرو لتر، التدفق: 1 ملليلتر / الدقيقة؛ تدرج خطي في خطوة واحدة: B %8 <- B %80 (15 دقيقة)، RT من 4-(4-amino-3-fluorophenoxy)-N-
- 15
- 20
- 25

methylpyridine-2-carboxamide : 7 دقائق، تحديد الكمية مقابل المقياس الخارجي من  
4-(4-amino-3-fluorophenoxy)-N-methylpyridine-2-carboxamide

المرحلة 4:

4-{4-[(4-chloro-3-(trifluoromethyl)-phenyl)amino]carbonyl}amino]-3-fluorophenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide 5

يجفف تحت ضغط مخفض (21 مللي بار) عند 90° مئوية لمدة 3 ساعات 10.2 جم من

4-{4-[(4-chloro-3-(trifluoromethyl)-phenyl)amino]carbonyl}amino]-3-fluorophenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate  
الحصول على 9.8 جم من 4-{4-[(4-chloro-3-(trifluoromethyl)-phenyl)amino]carbonyl}amino]-3-fluorophenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide كبلورات بلون أبيض. 10

نقطة الانصهار: 187-188° مئوية

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>): 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). 15

MS [ES]: m/e = 483 [M+H]<sup>+</sup>

تحليل HPLC: طور ثابت: Eclipse XDB-C8 (150 ملليمتر الطول، 2.1 ملليمتر القطر الداخلي، 3.5 ميكرومتر مقاس الجسيم)؛ الطور المتحرك A: 1 جم hexane-1-sulfonic acid ملح sodium + 1 ملليلتر trifluoro acetic acid / لتر ماء؛ الطور المتحرك B: acetonitrile UV كاشف عند 232 نانومتر؛ درجة حرارة الفرن: 43° مئوية، حجم الحقن: 3 ميكرو لتر، التدفق: 0.5 ملليلتر / الدقيقة؛ تدرج خطي في ثلاث خطوات: B %5 - B %36 (14.5 دقيقة)، B %36 - B %44 (6 دقائق)، B %44 - B %80 (9.5 دقيقة)، زمن الاحتفاظ 10 دقائق عند B %80؛ نسبة النقاء: < 99.5% (Rt = 25.2 دقيقة)، المنتجات الثانوية المحتملة المناسبة: 4-amino-3-fluorophenol عند RRT (زمن الاستبقاء المناسب (relative retention time)) من 0.1: نموذجيا > 0.01% (2.5 دقيقة)، 4-(4-amino-3-fluorophenoxy)-N-methylpyridine-2-carboxamide عند RRT 0.36: نموذجيا > 0.01% (9.1 دقيقة)؛ 0.46 RRT (4-(3-Fluoro-4-{2-(methylcarbamoyl)pyridin-4-

11.3)  $> 0.15\%$  نموذجياً: yl]amino}phenoxy)-N-methylpyridine-2-carboxamide)  
 دقيقة)؛ (4-(3-fluoro-4-{{(2-fluoro-4-{{[2-(methylcarbamoyl)pyridin-4- 0.69 RRT  
 :yl]oxy}phenyl)carbamoyl]amino}phenoxy)-N-methylpyridine-2-carboxamide)  
 نموذجياً  $> 0.15\%$  (17.2 دقيقة).

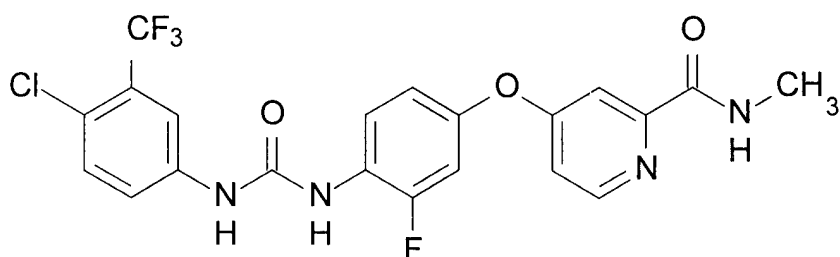
5 تحليل HPLC (طريقة تحليل كمية ضئيلة لتحديد كمية 4-amino-3-fluorophenol): الطور  
 الثابت: X-Bridge Shield C18 (150 ملليمتر الطول، 3 ملليمتر القطر الداخلي، 3.5  
 ميكرومتر مقاس الجسيم)؛ الطور المتحرك A: 1.5 جم potassium dihydrogenphosphate  
 + 0.5 جم dipotassium hydrogenphosphate 1 لتر ماء؛ الطور المتحرك B: acetonitrile؛  
 كاشف UV عند 228 نانومتر؛ درجة حرارة الفرن: 50° مئوية، حجم الحقن: 3 ميكرو لتر،  
 التدفق: 1 ملليلتر / الدقيقة؛ زمن الاحتفاظ 5 دقائق عند 5% B، تدرج خطي في خطوة واحدة:  
 10 5% B <- 80% B (10 دقائق)، RT من 4-amino-3-fluorophenol: 1.7 دقيقة، تحديد  
 الكمية مقابل المقياس الخارجي من 4-amino-3-fluorophenol.

15 تحليل HPLC (طريقة تحليل كمية ضئيلة لتحديد كمية 4-(4-amino-3-fluorophenoxy)-N-  
 (methylpyridine-2-carboxamide): الطور الثابت: X-Bridge Shield C18 (150 ملليمتر  
 الطول، 3 ملليمتر القطر الداخلي، 3.5 ميكرومتر مقاس الجسيم)؛ الطور المتحرك A:  
 1.5 جم potassium dihydrogenphosphate + 0.5 جم dipotassium hydrogenphosphate  
 1 لتر ماء؛ الطور المتحرك B: acetonitrile؛ كاشف UV عند 228 نانومتر؛ درجة حرارة  
 الفرن: 50° مئوية، حجم الحقن: 3 ميكرو لتر، التدفق: 1 ملليلتر / الدقيقة؛ تدرج خطي في خطوة  
 واحدة: 8% B <- 80% B (15 دقيقة)، RT من 4-(4-amino-3-fluorophenoxy)-N-  
 20 methylpyridine-2-carboxamide: 7 دقائق، تحديد الكمية مقابل المقياس الخارجي من  
 4-(4-amino-3-fluorophenoxy)-N-methylpyridine-2-carboxamide



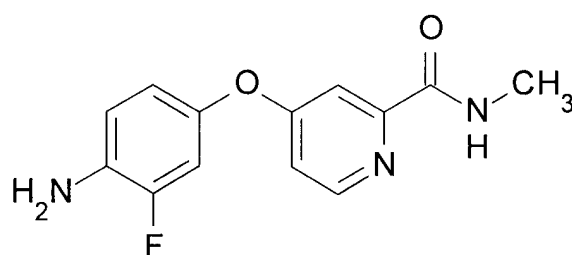
عناصر الحماية

1 - عملية (process) لتحضير مركب الصيغة (I):



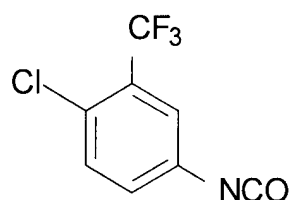
(I) 2

3 ملح أو monohydrate منه عن طريق معالجة مركب الصيغة (IV):



(IV) 4

5 مع مركب الصيغة (V):



(V) 6

7 في خليط تفاعل وبعدها يعالج مركب الصيغة (I) المذاب مع حمض لتشكيل ملح من

8 مركب الصيغة (I) الذي يترسب من المحلول المحتوي على مركب الصيغة (I) المذاب.

1 -2 العملية (process) من عنصر الحماية 1 لتحضير monohydrate من مركب الصيغة (I)

2 حيث يعالج عندئذ الملح من مركب الصيغة (I) مع محلول قاعدي مائي لترسيب

3 monohydrate من مركب الصيغة (I).

1 -3 العملية (process) من عنصر الحماية 2 حيث يترسب monohydrate من مركب الصيغة

2 (I) عند درجة حرارة من 35° مئوية إلى 45° مئوية.

1 -4 العملية (process) من عنصر الحماية 2 أو 3 لتحضير مركب الصيغة (I) حيث يجفف

2 monohydrate تحت ضغط منخفض حتى يتشكل مركب الصيغة (I).

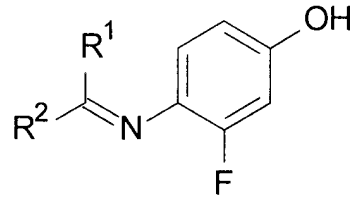
5- العملية (process) من أي من عناصر الحماية 1 إلى 3 حيث يكون المحلول المشتمل  
 2 على مركب الصيغة (I) المذاب وترسيبات ملح من مركب الصيغة (I) هو خليط التفاعل أو هو  
 3 محلول منفصل من مركب الصيغة (I) المحضر بعد عزل مركب الصيغة (I) من خليط  
 4 التفاعل.

6- العملية (process) من أي من عناصر الحماية 1 إلى 5 حيث يتولد الحمض في موقع  
 2 التفاعل في خليط التفاعل بعد تشكيل مركب الصيغة (I) عن طريق إضافة إلى خليط التفاعل  
 3 مادة بروتونية (protic substance) ونذير حمض (acid precursor).

7- العملية (process) من عنصر الحماية 6 حيث يتولد الحمض في موقع التفاعل في خليط  
 2 التفاعل بعد تشكيل مركب الصيغة (I) عن طريق إضافة إلى خليط التفاعل alcohol  
 3 و acylchloride.

8- العملية (process) من عنصر الحماية 7 حيث يكون alcohol هو ethanol ويكون  
 2 acylchloride هو acetylchloride.

9- العملية (process) من أي من عناصر الحماية 1 إلى 8 حيث يحضر مركب الصيغة  
 2 (IV) عن طريق تفاعل مركب الصيغة (III):

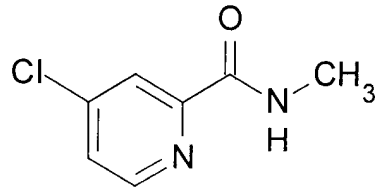


(III)

3  
 4 حيث ينتقى  $R^1$  و  $R^2$  كل على حدة من المجموعة المتكونة من ethyl، methyl، hydrogen،  
 5 2-pentyl، n-pentyl، tert-butyl، sec-butyl، iso-butyl، n-butyl، iso-propyl، n-propyl  
 6 3-pentyl، n-hexyl، 2-hexyl و 3-hexyl،  
 7 أو

8 يتصل  $R^1$  و  $R^2$  و، يؤخذان معا مع ذرة carbon المرتبطة معهما، لتشكيل حلقة cycloalkyl  
 9 ذات 4 إلى 7 أعضاء،  
 10 مع مركب الصيغة (II):

26



(II)

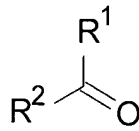
11

12 في وجود قاعدة، ثم يضاف حمض لإعطاء مركب الصيغة (IV).

1 10- العملية (process) من عنصر الحماية 9 حيث يستخدم مركب الصيغة (III) في محلول

2 من مذيب عضوي مناسب ويتشكل عن طريق تفاعل 4-amino-3-fluorophenol مع مركب

3 الصيغة (VI):



(VI)

4

5 حيث ينتقى R<sup>1</sup> و R<sup>2</sup> كل على حدة من المجموعة المتكونة من ethyl، methyl، hydrogen

6 2-pentyl، n-pentyl، tert-butyl، sec-butyl، iso-butyl، n-butyl، iso-propyl، n-propyl

7 3-pentyl، 2-hexyl، n-hexyl، neopentyl، 3-hexyl، أو

8 أو

9 يتصل R<sup>1</sup> و R<sup>2</sup> و، يؤخذان معا مع ذرة carbon المرتبطة معهما، لتشكيل حلقة cycloalkyl

10 ذات 4 إلى 7 أعضاء.

1 11- العملية (process) من عنصر الحماية 9 أو 10 حيث يستخدم مركب الصيغة

2 (II) في محلول من مذيب عضوي مناسب فيه يحضر المحلول عن طريق تعادل ملح

3 hydrochloric acid من مركب الصيغة (II) مع قاعدة.

1 12- العملية (process) من أي من عناصر الحماية 9 إلى 11 حيث أن مركب الصيغة (II)

2 تتم إذابته في مذيب عضوي مناسب، يعالج مع حمض متولد في موقع التفاعل عن طريق

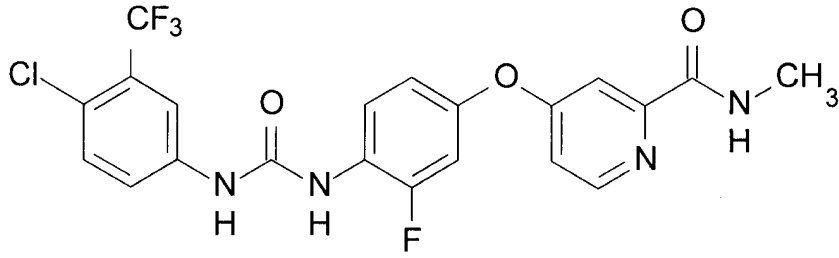
3 إضافة مادة بروتونية (protic substance) ونذير حمض (acid precursor)، يترسب كملح من

4 مركب الصيغة (II)، ويتعادل بإضافة محلول مائي من قاعدة.

1 13- العملية (process) من عنصر الحماية 12 حيث تكون المادة البروتونية

2 (protic substance) هي alcohol ويكون نذير حمض (acid precursor) هو acylchloride.

1 14- مركب (compound) الصيغة (I):



(I) 2

3 monohydrate أو ملح منه في شكل نقاء عالي حيث يكون مركب الصيغة (I)،

4 monohydrate أو ملح منه ملوث مع واحد أو أكثر من مواد anilinic كل منها في كمية من

5 0.0001% إلى 0.05% بحد أقصى بالوزن على أساس كمية مركب الصيغة (I).

1 15- المركب (compound) من عنصر الحماية 14 حيث يكون مركب الصيغة (I)،

2 monohydrate أو ملح منه ملوث مع 4-amino-3-fluorophenol و/أو 4-(4-amino-3-fluoro

3 phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methylamide كل منهما في كمية من 0.0001%

4 إلى 0.05% كحد أقصى بالوزن على أساس كمية مركب الصيغة (I).