

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 872**

51 Int. Cl.:
C07D 295/12 (2006.01)
C07C 237/40 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07C 233/80 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03737319 .8**
96 Fecha de presentación: **06.02.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1474408**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.11.2004**

54 Título: **Derivados de N-fenil-2-pirimidin-amina**

30 Prioridad:
07.02.2002 GB 0202873

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.07.2012

73 Titular/es:
Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:
LOISELEUR, Olivier;
KAUFMANN, Daniel;
ABEL, Stephan;
BUERGER, Hans Michael;
MEISENBACH, Mark;
SCHMITZ, Beat y
SEDELMEIER, Gottfried

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 384 872 T3

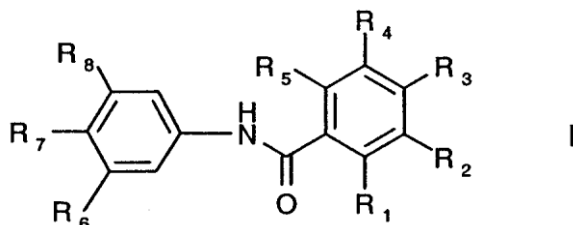
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de N-fenil-2-pirimidin-amina.

La presente invención proporciona amidas novedosas, un procedimiento para preparar estas amidas y el uso de estas amidas.

5 En particular, la presente invención proporciona amidas novedosas de fórmula I



en la que

R₃ es (4-metil-piperazinil)-metilo y

10 R₁, R₂, R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con hidroxilo o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxilo inferior; alcanoiloxilo inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono o di-alquilamino inferior; alcanoilamino inferior; benzoilamino; carboxilo libre o esterificado; alcoxycarbonilo inferior y halógeno; R₆ es halógeno, NH₂, NO₂, NHC(O)CF₃, NHC(O)CH₃ o NHC(O)NH₂, R₇ es metilo y R₈ es hidrógeno;

en la que el término "inferior" indica radicales que tienen hasta e incluyendo 7 átomos de carbono,

15 o una forma de sal o cristal de las mismas.

Los compuestos de fórmula I pueden estar en forma de una sal preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable.

20 Tales sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, de compuestos de fórmula I o IV con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados, por ejemplo, ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos son, por ejemplo, ácido carboxílico, fosfónico, sulfónico o sulfámico, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantancarboxílico, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metan o etansulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 1,5-naftalenodisulfónico, ácido 2, 3 ó 4-metilbencensulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil, N-etil o N-propil-sulfámico u otros ácidos protónicos orgánicos, tal como ácido ascórbico.

25 Para propósitos de aislamiento o purificación también es posible usar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, sólo se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando son aplicables en forma libre de preparaciones farmacéuticas), y estos por lo tanto son preferidos.

35 Las sales preferidas de fórmula I, son cloruro, bromuro, mesilato, acetato y trifluoroacetato.

El término "inferior" dentro del alcance de esta solicitud indica radicales que tienen hasta e incluyendo 7, preferiblemente hasta e incluyendo 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo o etilo.

El halógeno es especialmente flúor, bromo o yodo, especialmente flúor, cloro o bromo.

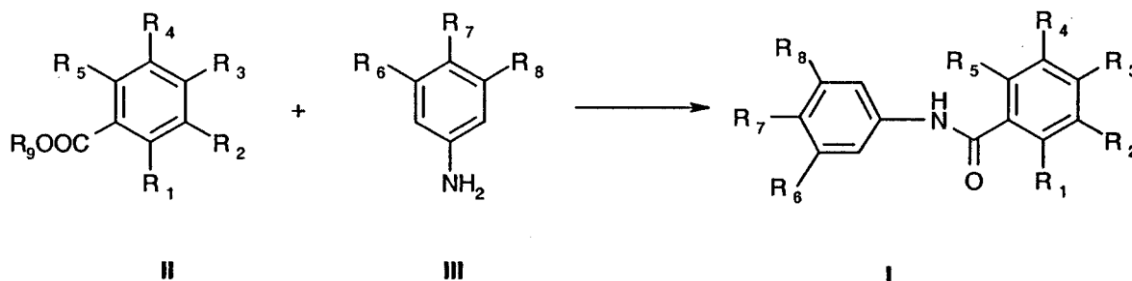
40 El hidroxilo eterificado es preferiblemente alcoxilo inferior. El hidroxilo esterificado es preferiblemente hidroxilo esterificado mediante un ácido carboxílico orgánico, tal como ácido alcanóico inferior, o ácido mineral, tal como ácido hidrogenado, por ejemplo alcanoiloxilo inferior o especialmente halógeno, tal como yodo, bromo o especialmente flúor o cloro.

El amino alquilado es, por ejemplo, alquilamino inferior, tal como metilamino, o di-alquilamino inferior, tal como dimetilamino. El amino acilado es, por ejemplo, alcanoilamino inferior o benzoilamino.

El carboxilo esterificado es por ejemplo, alcoxicarbonilo inferior, tal como metoxicarbonilo.

Preferiblemente, R₁, R₂, R₄, R₅ y R₈ son hidrógeno.

Las amidas de fórmula I pueden prepararse mediante un procedimiento tal como se describe a continuación:



5 en las que R₁ a R₈ son tal como se definieron anteriormente y R₉ es hidrógeno, metilo, etilo o arilo.

10 Sin embargo, la conversión directa de ácidos carboxílicos inactivados o ésteres en amidas, tal como los compuestos de fórmula II, con aminas es difícil y típicamente requiere de alta temperatura de reacción, por ejemplo, de aproximadamente 200°C, o el uso de bases fuertes, tal como metóxido de sodio, amida de sodio, n-butil-litio, hidruro de sodio o reactivo de Grignard. Por tanto existe una necesidad de un procedimiento de amidación más eficaz según los hasta ahora conocidos.

Los presentes solicitantes han encontrado que la conversión directa de ácidos carboxílicos inactivados o ésteres de los compuestos de fórmula II con compuestos de fórmula III en amidas de fórmula I puede realizarse con éxito en condiciones suaves.

A) cuando R₉ es metilo, etilo o arilo:

15 en presencia de

1) un ácido de Lewis, seleccionado de Al(alquilo inferior)₃, AlCl₃, EtAlCl₂, MeAlCl₂, Me₂AlCl, Et₂AlCl o los sesquicloruros correspondientes

2) un disolvente orgánico, y opcionalmente

3) una base,

20 a una temperatura de entre 20°C y 80°C, preferiblemente de alrededor de 40°C, durante un período de entre 1 hora y 1 día, preferiblemente 8 horas, preferiblemente bajo atmósfera inerte, preferiblemente a presión atmosférica, e hidrólisis del producto resultante; o

B) cuando R₉ es hidrógeno:

en presencia de

25 1) cloruro de tionilo,

2) un disolvente orgánico, y opcionalmente

3) una base,

a una temperatura de entre 20°C y 70°C, preferiblemente de alrededor de 45°C, durante un período de entre 1 hora y 1 día, preferiblemente 6 horas, preferiblemente bajo atmósfera inerte, preferiblemente a presión atmosférica.

30 Por tanto, la presente invención proporciona en otro aspecto procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula I haciendo reaccionar compuestos de fórmula II con compuestos de fórmula III

A) cuando R₉ es metilo, etilo o arilo;

en presencia de

35 1) un ácido de Lewis, seleccionado de Al(alquilo inferior)₃, AlCl₃, EtAlCl₂, MeAlCl₂, Me₂AlCl, Et₂AlCl o los sesquicloruros correspondientes

2) un disolvente orgánico, y opcionalmente

3) una base,

a una temperatura de entre 20°C y 80°C, preferiblemente de alrededor de 40°C, durante un período de entre 1 hora y 1 día, preferiblemente 8 horas, preferiblemente bajo atmósfera inerte, preferiblemente a presión atmosférica, y se hidroliza el producto resultante; o

B) cuando R₉ es hidrógeno:

5 en presencia de

- 1) cloruro de tionilo,
- 2) un disolvente orgánico, y opcionalmente
- 3) una base,

10 a una temperatura de entre 20°C y 70°C, preferiblemente de alrededor de 45°C, durante un período de entre 1 hora y 1 día, preferiblemente 6 horas, preferiblemente bajo una atmósfera inerte, preferiblemente a presión atmosférica.

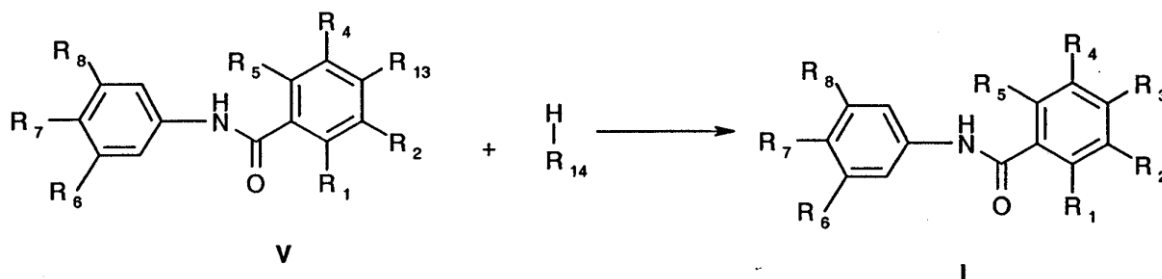
15 Los ácidos de Lewis adecuados para el procedimiento A) incluyen Al(alquilo inferior)₃ (por ejemplo, AlMe₃, AlEt₃, Al(*i*Bu)₃), AlCl₃, AlBR₃, EtAlCl₂, MeAlCl₂, Me₂AlCl, Et₂AlCl y los sesquicloruros correspondientes. Preferiblemente, el ácido de Lewis se selecciona de AlCl₃, EtAlCl₂ o Et₂AlCl, aún más preferiblemente es AlCl₃. Típicamente, el ácido de Lewis está presente en una cantidad de 1 a 4 equivalentes molares. En el caso de AlMe₃, AlEt₃, y Al(*i*Bu)₃, por ejemplo, de 2 a 3 equivalentes molares, preferiblemente alrededor de 2,5 equivalentes molares están presentes; en el caso de AlCl₃, AlBR₃, EtAlCl₂, MeAlCl₂, Me₂AlCl, Et₂AlCl y los sesquicloruros correspondientes preferiblemente de 1,5 a 3,5, preferiblemente 2,5 equivalentes molares están presentes.

El cloruro de tionilo preferiblemente está presente en el procedimiento B) en una cantidad de 1,5 a 10 equivalentes molares, preferiblemente 1,5 equivalentes molares.

20 Los disolventes orgánicos adecuados para llevar a cabo el procedimiento A) y B) incluyen tolueno/acetonitrilo, tolueno, benceno, clorobenceno, diclorobenceno, acetonitrilo, mesitileno y piridina.

Una base preferida para el procedimiento A) o B) es N,N-diisopropiletilamina, lutidina, piridina o aminas terciarias.

En un aspecto alternativo, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I haciendo reaccionar compuestos de fórmula V con compuestos de fórmula R₁₄-H.



25

en las que,

R₁₃ es un metilo sustituido con un halógeno,

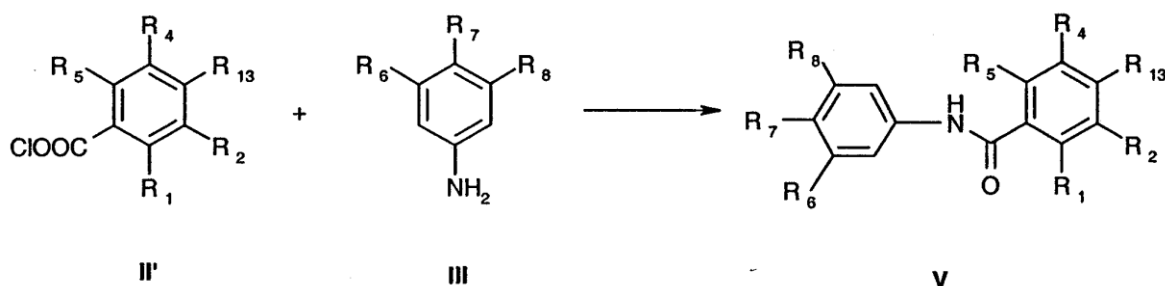
R₁₄-H es N-metilpiperazina, y

R₃ es (4-metil-piperazinil)-metilo.

30 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico, tal como THF (tetrahidrofurano) o directamente en la disolución de amina R₁₄-H.

R₁, R₂, R₄ y R₅ son todos hidrógeno

Los compuestos de fórmula V pueden obtenerse haciendo reaccionar compuesto de fórmula II' con compuestos de fórmula III,



en presencia de

- 1) un disolvente orgánico tal como THF (tetrahidrofurano)
- 2) una base tal como N,N-diisopropiltilamina, lutidina, piridina o aminas terciarias.

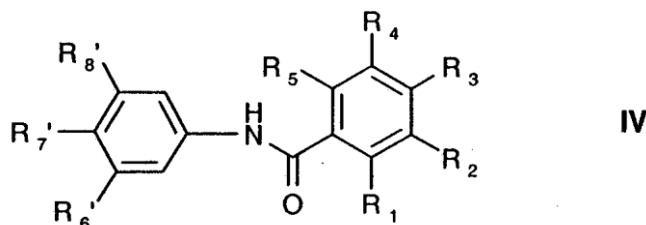
- 5 Alternativamente, R₁₄-H se añade directamente en el medio de reacción sin purificación adicional con el fin de reaccionar con el compuesto resultante de fórmula V.

THF puede usarse solo o en mezclas con otros disolventes para incrementar la energía global del disolvente.

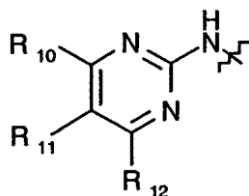
- 10 Las amidas de fórmula I pueden formarse y aislarse de la mezcla de reacción, por ejemplo, como convencionales, por ejemplo, mediante la eliminación del disolvente a partir de la mezcla de reacción, por ejemplo, mediante concentración, tal como evaporación; por ejemplo a sequedad o casi sequedad, por ejemplo, hasta que se produzca la cristalización o precipitación de la amida de fórmula I; o mediante extracción, por ejemplo, como una sal, o en otro disolvente el cual puede ser el mismo o diferente a partir de aquel usado en la amidación; y precipitación o cristalización de una amida de fórmula I. Las amidas de fórmula I pueden purificarse mediante técnicas convencionales tales como recristalización o cromatografía.

- 15 Los compuestos de fórmula II o II' pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los compuestos de fórmula III están comercialmente disponibles por ejemplo, de Fluka, Aldrich o Acros, o pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula I pueden usarse para la preparación de compuesto de fórmula IV,



- 20 en la que R₁ a R₅ son como se definió anteriormente y el radical R₆' es



- 25 en el que R₁₀ es 4-piperazinilo, 1-metil-1H-pirrolilo, fenilo sustituido con amino o alquilamino inferior, en el que el grupo amino es cada caso está libre, alquilado o acilado, 1H-indolilo o 1H-imidazolilo unido a un átomo de carbono de anillo de 5 miembros, o piridilo no sustituido o sustituido con alquilo inferior unido a un átomo de carbono de anillo y no sustituido o sustituido en el átomo de nitrógeno por oxígeno, y R₁₁ y R₁₂ son cada uno independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo inferior;

R₇' es metilo y R₈' es hidrógeno;

o una forma de sal o cristal farmacéuticamente aceptable del mismo.

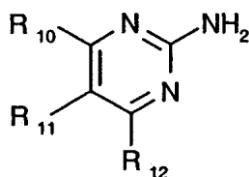
Los compuestos de fórmula IV pueden estar en forma de sal, preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable, tal como se describió anteriormente.

Las sales preferidas son por ejemplo, cloro, bromo, mesilato, acetato, trifluoroacetato.

5 Los compuesto de fórmula IV inhiben la actividad tirosina cinasa del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y son útiles, entre otros, para el tratamiento de tumores benignos o malignos. Pueden efectuar la regresión de tumor y prevenir la extensión de metástasis y el crecimiento de micrometástasis. En particular, pueden usarse para tratar hiperproliferación epidérmica (psoriasis), para tratar neoplasmas de carácter epitelial, por ejemplo, mastocarcinoma y leucemia. Además, los compuestos de fórmula IV son útiles para tratar enfermedades del sistema inmunitario e inflamaciones, sujetas al involucramiento de proteínas cinasas. Los compuestos de fórmula IV también
10 pueden usarse para tratar enfermedades del sistema nervioso central o periférico, sujetas al involucramiento de transmisión de señales a través de proteínas cinasas.

Por tanto, en otro aspecto la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula IV a partir de compuestos de fórmula I y el uso de compuestos de fórmula I para la preparación de compuestos de fórmula IV en la que R₁ a R₈' son tal como se describieron anteriormente.

15 Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula IV o una forma de sal o cristal farmacéuticamente aceptable del mismo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, con un compuesto de fórmula VII



VII

20 en la que R₁₀ es 4-pirazinilo, 1-metil-1H-pirrolilo, fenilo sustituido con amino o amino-alquilo inferior en la que el grupo amino en cada caso está libre, alquilado o acilado, 1H-indolilo o 1H-imidazolilo unido a un átomo de carbono de anillo de 5 miembros, o piridilo no sustituido o sustituido con alquilo inferior unido a un átomo de carbono de anillo, por ejemplo, 3-piridilo y sustituido o no sustituido en el átomo de nitrógeno mediante oxígeno, y R₁₁ y R₁₂ cada uno es independientemente del otro hidrógeno o alquilo inferior, mediante métodos convencionales.

25 Preferiblemente en la primera etapa, el compuesto de fórmula I se prepara a partir de compuestos de fórmula II y III tal como se describe en el presente documento.

En una realización, un compuesto de fórmula I en la que R₆ es -NHC(NH)NH₂, R₇ es metilo y R₈ es hidrógeno puede, por ejemplo tratarse con 3-dimetilamino-1-(3-piridil)-2-propen-1-ona a un compuesto de fórmula IV en la que R₆' es 4-(3-piridil)-2-pirimidinamino, R₇' es metilo y R₈' es hidrógeno, correspondiente al compuesto de fórmula IV tal como se describe en el ejemplo 21 del documento EP 564 409. Un compuesto de fórmula I en la que R₆ es Br, R₇ es metilo y R₈ es hidrógeno puede, por ejemplo, tratarse con 4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina, por ejemplo, según disponible de Chempacific, en presencia de Pd(0) o Pd(II) en presencia de un ligando de fosfina para dar el compuesto de fórmula IV en la que R₆' es 4-(3-piridil)-2-pirimidinamino, R₇' es metilo y R₈' es hidrógeno.

35 En otra realización, los compuestos de fórmula I en la que R₆ es NO₂, R₇ es metilo y R₈ es hidrógeno puede, por ejemplo, transformarse en un compuesto de fórmula I en la que R₆ es NH₂, R₇ es metilo y R₈ es hidrógeno usando métodos convencionales conocidos por un experto. Los compuestos de fórmula I en la que R₆ es halógeno, NHC(O)CF₃ o NHC(O)CH₃, preferiblemente Br, R₇ es metilo y R₈ es hidrógeno, pueden por ejemplo transformarse en un compuesto en el que R₆ es NH₂, R₇ es metilo y R₈ es hidrógeno usando métodos convencionales conocidos por un experto. Los compuestos de fórmula I en la que R₆ es NH₂, R₇ es metilo y R₈ es hidrógeno pueden por ejemplo transformarse en un compuesto de fórmula I en la que R₆ es NHC(NH)NH₂, R₇ es metilo y R₈ es hidrógeno.

40 Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula IV en la que en una primera etapa un compuesto de fórmula I se prepara a partir de compuestos de fórmula II y III tal como se describió anteriormente en el presente documento, preferiblemente en presencia de AlCl₃, Al(alquilo inferior)₃, por ejemplo, AlMe₃, AlEt₃, y Al(*i*Bu)₃, o SOCl₂ y en una segunda etapa el compuesto de fórmula I se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IV mediante métodos convencionales. Preferiblemente, dicho
45 procedimiento se proporciona para la preparación de un compuesto de fórmula IV en la que R₁, R₂, R₄, R₅, y R₈', son hidrógeno, R₃ es (4-metil-piperazinil)-metilo, R₆', es 4(3-piridil)-2-pirimidinamino, y R₇' es metilo.

Los procedimientos de la presente invención permiten la síntesis de compuestos de fórmula IV, preferiblemente un compuesto de fórmula IV en la que R₁, R₂, R₄, R₅ y R₈', son hidrógeno, R₃ es (4-metil-piperazinil)-metilo, R₆' es 4-(3-piridil)-2-pirimidinamino, y R₇' es metilo, de manera más eficaz y productiva que la descrita anteriormente en la bibliografía, por ejemplo, en el documento EP 564409. No se necesitan usar reactivos de acoplamiento costosos. El
50

5 rendimiento más alto combinado con menos etapas como en la técnica anterior darán como resultado costos de producción significativamente menores. En las síntesis previamente descritas, pueden formarse productos intermedios mutagénicos. En los procedimientos de la presente invención todos los productos intermedios muestran una Prueba AMES negativa (una prueba específica para mutagénesis; realizada según la directriz OECD para someter a prueba productos químicos 471: Bacterial Reverse Mutation Test, Adoptada el 21 de julio de 1997) que es una indicación fuerte de que no se forman productos intermedios mutagénicos que podría ser un mejoramiento significativo de la salud ocupacional. Además, estos procedimientos permiten la síntesis de, por ejemplo, compuestos radiomarcados.

Lo siguiente es una descripción a modo de ejemplo sólo de los procedimientos de la presente invención.

AlMe ₃	trimetilaluminio	de FLUKA
Al(iBu) ₃	triisobutilaluminio	de FLUKA
AlCl ₃	tricloruro de aluminio	de FLUKA
platino sobre sulfuro de carbono		de FLUKA
cloruro de tionilo		de FLUKA
filtro de Celite Cel		de FLUKA
sal Rochelle	tartrato de potasio-sodio	de FLUKA
platino sobre carbón		de Engelhardt
cianamida		de FLUKA
3-dimetilamino-1-piridin-3-il-propenona		de FLUKA
terc-butolato de sodio		de FLUKA
Rac-BINAP	2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftalina sintetizada según el procedimiento de la bibliografía	
Pd ₂ (dba) ₃ *CHCl ₃	complejo de cloroformo de tris(dibencilidenacetona)-dipaladio	de FLUKA

10 Se da preferencia por arriba de toda especialidad al compuesto de fórmula IV que es N-{5-[4-(4-metil-piperazin-metil)-benzoilamino]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina. N-{5-[4-(4-metil-piperazin-metil)-benzoilamino]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina (también conocido como "Imatinib" [denominación común internacional]) y el uso del mismo, especialmente como un agente antitumoral, tal como se describe en el ejemplo 21 de la solicitud de patente europea EP-A-0 564 409, que se publicó el 6 de octubre de 1993, y en solicitudes equivalentes y patentes en otros numerosos países, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 5.521.184 y en la patente japonesa n.º 2706682. Se da otra preferencia a la forma β-cristalina de metansulfonato de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]fenil]-benzamida tal como se describe en la solicitud de patente europea n.º 998 473 publicada el 10 de mayo del 2000.

15 El término "4-(4-metilpiperzin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il)pirimidin-2-il-amino]fenil]-benzamida" incluye las formas β-cristalinas tal como se describe en la solicitud de patente europea n.º 998.473.

Un compuesto de fórmula IV muy preferido está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente en forma de su sal de monomesilato.

25 Los compuestos de fórmula IV se dan a conocer genérica y especialmente en las solicitudes de patente EP 0 564 409 A1 y WO 99/03854, en particular en las reivindicaciones del compuesto y los productos finales de los ejemplos de trabajo, el contenido de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones se incorporan en la presente solicitud como referencia a estas publicaciones. De igual manera se comprenden los estereoisómeros correspondientes así como los polimorfos correspondientes, por ejemplo, modificaciones cristalinas, que se dan a conocer en ese documento.

30 Por tanto un aspecto adicional esta invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I para la síntesis de compuestos de fórmula IV, especialmente 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]fenil]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cristal del mismo.

Ejemplo 1

Preparación de N-(4-Metil-3-bromo-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida: una disolución de trimetilaluminio (2 M en tolueno, 15,0 ml) se añade durante un período de 30 minutos a una disolución de 3-bromo-4-metil-anilina (2,15 g, 11,5 mmoles) y éster metílico de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)benzoico (2,87 g, 11,5 mmoles) en tolueno (20 ml) a 40°C bajo una atmósfera de argón. Tras cesar el desprendimiento de gas, la mezcla de reacción se agita 30 minutos antes de enfriarse hasta 0°C y se reparte entre NaOH 1 N acuoso frío (100 ml) y tolueno (100 ml). La fase orgánica se extrae con NH₄Cl acuoso saturado (100 ml) y NaCl acuoso saturado (100 ml). La fase orgánica se concentra a vacío para dar 4,69 g (97% en área mediante HPLC) del compuesto del título como cristales amarillo pálido.

5 El éster metílico de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)benzoico se obtiene tal como sigue:

Una disolución de éster metílico de ácido 4-formil-benzoico (10,0 g, 61 mmoles) en metanol (100 ml) se trata secuencialmente con 1-metilpiperazina (6,7 g, 67 mmoles) y platino (5%) sobre carbono sulfurado (0,5 g). La disolución resultante entonces se calienta a 90°C y se somete a una presión de 5 bares de hidrógeno durante un período de 4 h hasta que la absorción del hidrógeno se completa. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra sobre una almohadilla de Celite. El metanol se elimina a presión reducida y se reemplaza con tolueno (100 ml). La disolución orgánica resultante se extrae con 2 veces con HCl acuoso (2 N, 2 x 50 ml). La fase acuosa se trata con NaOH (30%) acuoso concentrado para ajustar el pH a 12 y se vuelve a extraer con tolueno (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentran a vacío para dar 12,9 g (85%) de éster metílico de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)benzoico como un aceite amarillo pálido que puede purificarse adicionalmente mediante destilación a presión reducida.

Ejemplo 2A

Preparación de N-(4-metil-3-nitro-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida

Una disolución de trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1,3 ml, 2,6 mmoles) se añade durante un período de 5 min. a una disolución de 3-nitro-4-metil-anilina (152 mg, 1,00 mmol) y éster metílico de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)benzoico (248 mg, 1,00 mmol) en tolueno (3,0 ml) a 45°C bajo una atmósfera de argón. Tras cesar el desprendimiento de gas, la mezcla de reacción de color marrón oscuro se agita 30 min. antes de enfriarse hasta 0°C. Una disolución saturada acuosa de tartrato de potasio-sodio (20 ml), éter metílico de terc-butilo (15 ml), y cloruro de metileno (10 ml) se añaden secuencialmente. La fase orgánica se separa y se lava con NaHCO₃ saturado acuoso (10 ml) y NaCl saturado acuoso (10 ml). Las fases acuosas se vuelven a extraer con éter metílico de t-butilo (2x 15 ml). Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄ y se concentra a vacío para dar 383 mg (96% en área mediante HPLC) del compuesto del título como cristales amarillo pálido.

Ejemplo 2B

Preparación de N-(4-metil-3-nitro-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida

A una disolución de 10,95 g (72 mmoles) de 3-nitro-4-metil-anilina en 80 ml de tolueno se le añade una disolución de triisobutilaluminio (28% en hexano), 66,5 ml (61 mmoles) durante un período de 30 min. a 0°C, seguido por la adición de una disolución de éster metílico de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)benzoico (14,9 g, 60 mmoles) en tolueno (30 ml) durante 1 hora a 0°C bajo una atmósfera de argón. Después de agitar durante 12 h a temperatura ambiente se añade otra porción de triisobutilaluminio (66,5 ml, 61 mmoles) a la mezcla de reacción de color marrón oscuro. La mezcla se agita durante 6 h adicionales, entonces se añaden dos pequeñas porciones de triisobutilaluminio (cada una de 18 ml, 18 mmoles) y se sigue la agitación varias horas a temperatura ambiente. Después del tratamiento ácido y básico con ácido sulfúrico y NaOH, las fases de tolueno orgánico combinado se evaporan a vacío para dar un producto bruto de color marrón que se cristaliza en éter metílico de t-butilo para dar el compuesto del título como cristales amarillos parduscos: primer cultivo (11,65 g), segundo cultivo (3,8 g), y un tercer cultivo (1,2 g), en total 16,65 g (75,3%).

Ejemplo 2C

Preparación de N-(4-metil-3-nitro-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida

Se añade 4-metil-3-nitroanilina (30,0 g, 0,197 mmoles) a una mezcla de 120 ml de tetrahidrofurano y N-etil-N,N-diisopropil-amina a 23-25°C durante un período de 5 a 10 minutos. A esta disolución se añade cloruro de clorometilbenzoilo (38,4 g, 0,20 moles) disuelto en tetrahidrofurano (35 ml) durante un período de 60-65 min. manteniendo una temperatura de 25-30°C. La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 30 min. y después se añade a N-metilpiperazina (138,2 g, 1,39 moles) durante un período de 60 minutos a 90°C, manteniendo una temperatura de 25-30°C. La suspensión resultante se agita a esta temperatura durante 60 min. Se destila tetrahidrofurano a 50°C a presión reducida. Al final de la destilación, la temperatura se ajusta a 45-48°C y se añade agua (300 ml) durante un período de 45-60 min. a esta temperatura. La suspensión resultante se enfría hasta 23°C y se agita durante 60 min. La suspensión se filtra, la torta de filtro se lava con agua (225 ml) y se seca a vacío para dar 69,2 g del compuesto del título (95% de la teoría) como un polvo blanquecino (99,5% en área mediante HPLC).

Alternativamente la N-(4-metil-3-nitro-fenil)-4-clorometil-benzamida intermedia puede aislarse destilando la mitad del tetrahidrofurano a presión reducida y añadiendo el residuo a agua (300 ml) a una temperatura de 20-25°C durante un período de 30 minutos. Después de agitar durante otros 30 min. a 0-5°C, la suspensión se filtra, se lava con agua (200 ml) y se seca a vacío. El producto intermedio se disuelve en tetrahidrofurano (150 ml) y se añade a N-metilpiperazina (138,2 g, 1,38 moles) durante un período de 60 a 90 minutos manteniendo una temperatura de 25-30°C. El compuesto del título puede aislarse siguiendo el procedimiento descrito anteriormente.

Ejemplo 3

Preparación de N-(4-Metil-3-trifluoroacetimidato-fenil)-4-(4-metil.-piperazin-1-ilmetil)-benzamida

A una disolución de trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1,25 ml, 2,5 mmoles) se añade durante un período de 5 minutos a una disolución de 3-trifluoroacetimidato-4-metil-anilina (218 mg, 1,00 mmol) y éster metílico de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoico en tolueno (3,0 ml) a 0°C bajo una atmósfera de argón. Tras cesar el desprendimiento de gas, la mezcla de reacción de color marrón oscuro se agita durante 3 h a 23°C antes de enfriarse hasta 0°C. Se añade una disolución de tartrato de potasio-sodio (20 ml) y éter metílico de terc-butilo (40 ml) secuencialmente. La fase orgánica se separa y se lava con NaHCO₃ (20 ml) acuoso saturado y NaCl (20 ml) acuoso saturado. Las fases acuosas se vuelven a extraer con éter metílico de terc-butilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄ y se concentran a vacío para dar 458 mg (94% en área mediante HPLC) del compuesto del título como cristales blancos.

Ejemplo 4

Preparación de N-(3-amino-4-metil-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida

Una disolución de AlCl₃ (1000 mg, 7,5 mmoles) en tolueno (3 ml) y acetonitrilo (3,0 ml) a 0°C bajo una atmósfera de argón se trata gota a gota con una disolución de 3-amino-4-metil-anilina (470 mg, 6,0 mmoles) en tolueno (6 ml). La disolución color marrón resultante se calienta a 40°C. Después se añade gota a gota una disolución de éster metílico de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoico (745 mg, 3,0 mmoles) en tolueno (2 ml) durante un período de 30 min. La mezcla resultante se agita a 40°C durante 8 h y después se enfría a 0°C. Se añaden secuencialmente 30 ml de tartrato de potasio-sodio acuoso saturado y NaHCO₃ (40 ml) acuoso saturado y éter metílico de terc-butilo (60 ml). La fase orgánica se separa y se lava con NaCl acuoso saturado. Las fases acuosas se vuelven a extraer con éter metílico de terc-butilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄, y se concentran a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 90:10 + 1% de NH₃ acuoso) da 825 mg del compuesto del título (75%) como cristales amarillentos.

Ejemplo 5

Preparación de N-(4-metil-3-nitro-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida

Se añade cloruro de tionilo (53,3 g, 448 mmoles) durante un período de 15 min. a una suspensión de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoico (70,0 g, 299 mmoles) en tolueno (300 ml) a 0°C. Al final de la adición, la mezcla de reacción se calienta a 23°C durante un período de 45 min. El exceso de SOCl₂ se elimina mediante co-destilación con tolueno a presión reducida a 40°C. Al final de la destilación, la suspensión resultante se enfría hasta 0°C y el cloruro de benzoilo se elimina mediante filtración, se lava con de tolueno (2x 50 ml), y se seca a vacío a 45°C durante la noche. Rendimiento: 55,0 g, 79% de la teoría en base a la sal de di-clorhidrato de cloruro de benzoilo, sólido blanco. Después se vuelve a suspender 55 g del cloruro de benzoilo secado en 100 ml de tolueno. Se añade una disolución de 4-metil-3-nitroanilina (22,75 g, 145 mmoles) y piridina (34,4 g, 435 mmoles) en tolueno (60 ml) gota a gota a 23°C durante un período de 15 minutos. La mezcla de reacción de color naranja-marrón se calienta a 45°C y se agita durante 6 horas. La suspensión se filtra y la torta de filtro se lava sucesivamente con tolueno (300 ml) y acetona (350 ml), y después se suspende en agua (350 ml). Se añade NaOH acuoso (30%) hasta que el pH de la suspensión alcance 11 y permanezca estable. La suspensión se agita adicionalmente durante 1 hora a 40°C antes de ser filtrada. La torta de filtro se lava 5 veces con agua (50 ml) y se seca a vacío para dar 51,3 g del compuesto del título (96%) como cristales beige, (98,7% en área mediante HPLC).

Preparación de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoico:

Una suspensión de ácido 4-formil-benzoico (10,0 g, 67 mmoles) en 100 ml de metanol se trata secuencialmente con 1-metilpiperazina (7,3 g, 73 mmoles) y platino (5%) sobre carbono sulfurado (1 g). La suspensión resultante después se calienta a 80°C y se somete a una presión de 5 bares de hidrógeno durante un período de 20 h, hasta que el hidrógeno se absorbe completamente. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra a través de una almohadilla de Celite. Se usa agua (20 ml) para enjuagar el reactor y se disuelve la fracción de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoico que se cristaliza en las paredes durante el enfriamiento de la mezcla de reacción. La disolución acuosa resultante se filtra a través de una almohadilla de Celite empleada previamente. Los filtrados combinados se concentran a vacío y se cristalizan en EtOH/H₂O 9:1 p/p para dar 10,9 g (70%) de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoico como cristales incoloros.

Ejemplo 6

Preparación de N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)benzamida

En forma análoga al ejemplo 4, 3-guanidino-4-metil-anilina (2,51 g, 11,5 mmoles) y ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoico (70,0 g, 299 mmoles) en tolueno (300 ml) en presencia de cloruro de tionilo (53,3 g, 448 mmoles) da 12,1 g (89%) del compuesto del título como cristales incoloros pálidos.

Ejemplo 7

Preparación de N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida

En forma análoga al ejemplo 4, 3-guanidino-4-metil-anilina (1,00 g, 6,09 mmoles) y éster metílico de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoico (1,50 g, 6,04 mmoles) en tolueno (22 ml) y acetonitrilo (6 ml) en presencia de cloruro de $AlCl_3$ (2,0 g, 15,0 mmoles) a 40°C da 1,26 g (55%) del compuesto del título como cristales incoloros pálidos.

Ejemplo de referencia 8

Preparación de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida

Una suspensión de N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida (30 g, 79 mmoles) en 150 ml de n-butanol a 120°C bajo una atmósfera de nitrógeno se trata con 3-dimetilamino-1-piridin-3-il-propenona (15,3 g, 87 mmoles). La suspensión resultante se calienta a 150°C durante 5 h. Las mezclas de reacción se vuelven una disolución de color naranja profundo homogénea y la dimetilamina se elimina destilando 130 ml de n-butanol. Se añaden n-butano (20 ml) durante la destilación. Se añaden gota a gota acetato de butilo (60 ml) a 100°C y la disolución se enfría hasta 0°C en una hora y se agita a 0°C durante 16 horas. La suspensión de color naranja intenso resultante se filtra con succión, el sólido aislado se lavó 2 veces con 50 ml de n-butanol y dos veces con 50 ml de agua y se secó a vacío a 60°C. Rendimiento: 36,4 g del compuesto del título, 93% en base a la teoría, como cristales blanquecinos (99,6% en área mediante HPLC).

Ejemplo de referencia 9

Preparación de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida

A una mezcla de 4-(3-piridil)-1-pirimidin-amina (172 g, 1,0 mmol), N-(3-bromo-4-metil-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida (402,4 mg, 1,0 mmol) y terc-butilato de sodio (144,2 mg, 1,5 mmoles) se le añade una mezcla de rac-BINAP (31,2 mg, 0,050 mmoles) y $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (13 mg, 0,013 mmoles) bajo argón. Después de la adición de 3 ml de xileno, a la suspensión se sonica durante 10 min., después se agita durante 5 horas a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade agua (10 ml) al aceite de color marrón oscuro y el producto se extrajo cuatro veces con cloruro metileno (10 ml cada). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran a vacío. El aceite de color marrón se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , metanol). El producto, un sólido amarillo pálido se disuelve en cloruro de metileno, se filtra y se concentra a vacío. Rendimiento: 484,3 mg del compuesto del título, 72% de la teoría, (99,9% en área mediante HPLC). El producto contiene típicamente apenas el 10% de los isómeros los cuales pueden eliminarse mediante cromatografía de fase inversa preparativa.

Ejemplo 10

Preparación de N-(3-amino-4-metil-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida

Una disolución de N-(4-metil-3-nitro-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida (100 g, 260 mmoles) en n-butanol (1 l) se trata con platino (5%) sobre carbono (1,0 g). La suspensión resultante después se calienta hasta 70°C y se aplica hidrógeno con una presión de 0,2 bares durante un período de 6 h, hasta que el hidrógeno se absorbe completamente. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra. Se usa n-butanol para lavar el catalizador. Esta disolución es adecuada para el ejemplo 11. Para el aislamiento del producto se reduce a un tercio y se cristalizó enfriando hasta 0°C (HPLC: 98,0% en área).

Alternativamente, una disolución N-(4-metil-3-nitro-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida (60 g, 163 mmoles) en etanol al 90% (300 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno se trata secuencialmente con platino al 5% sobre carbono (6,0 g) y formiato de potasio (68,5 g, 814 mmoles). La suspensión resultante después se trata a 80°C durante un período de 16 horas. La mezcla de reacción se filtra a 70°C sobre una almohadilla de Celite. El etanol se elimina de los filtrados combinados mediante destilación a vacío a una temperatura externa de 60°C. El producto bruto se separa del concentrado acuoso como un aceite durante la destilación, se cristaliza después del subsiguiente enfriamiento a 23°C en el plazo de 2 h y se filtra con succión, se lava con etanol (200 ml) y se seca a vacío. Rendimiento: 55 g del compuesto del título, 99% de la teoría, como cristales amarillentos (HPLC: 98,0% en área).

Ejemplo 11

Preparación de N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida

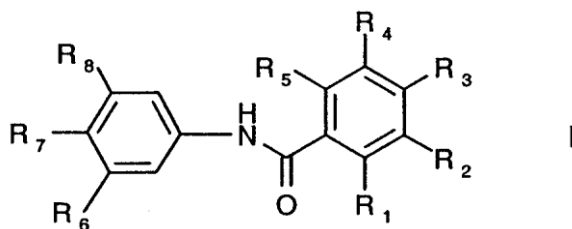
5 Una suspensión de N-(3-amino-4-metil-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida (50 g, 144 mmoles) en butanol (300 ml) a 85°C se trata secuencialmente con HCl acuoso concentrado hasta que el pH alcance 2,5 (HCl al 37%, 35 g) y con una disolución de cianamida (12,1 g, 288 mmoles) en agua (12 ml) durante un período de 30 min. La mezcla de reacción resultante se agita a 85°C durante 20 h tiempo durante el cual el material de partida se disuelve y el producto deseado se cristaliza fuera de la disolución como la sal de di-clorhidrato. Se añade HCl concentrado (37%, 6,3 g) durante la reacción para mantener el pH a 2,5. La mezcla de reacción después se deja enfriar hasta temperatura ambiente en el plazo de 1,5 h. El producto se filtra con succión, se lava con n-butanol (3x 50 ml) y se seca a vacío a 60°C. Rendimiento 60,7 g de la sal de di-clorhidrato, 93% de la teoría (99% en área mediante HPLC).

10 La sal de di-clorhidrato se disuelve en 250 ml de agua a 35°C. Se añade una disolución acuosa de NaOH (2 N, 150 ml) y el pH de la disolución aumenta a 13,2 El producto deseado se separa de la disolución acuosa como un aceite el cual se cristaliza tras el enfriamiento hasta 0°C. Después de agitar durante 1 h a 0°C, el producto se filtra, se lava con una disolución acuosa de K₂CO₃ (5,5 g/l (2 x 50 ml) y se seca a vacío a 50°C. Rendimiento: 41,2 g del compuesto del título, 89% de la teoría en base a la sal de diclorhidrato intermedia, como siendo cristales (98,7% en área mediante HPLC).

15

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



en la que

R₃ es (4-metil-piperazinil)-metilo y

5 R₁, R₂, R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con hidroxilo o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxilo inferior; alcanoiloxilo inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono o di-alquilamino inferior; alcanoilamino inferior; benzoilamino; carboxilo libre o esterificado; alcoxycarbonilo inferior y halógeno;

R₆ es halógeno, NH₂, NO₂, NHC(O)CF₃, NHC(O)CH₃ o NHC(O)NH₂, R₇ es metilo y R₈ es hidrógeno;

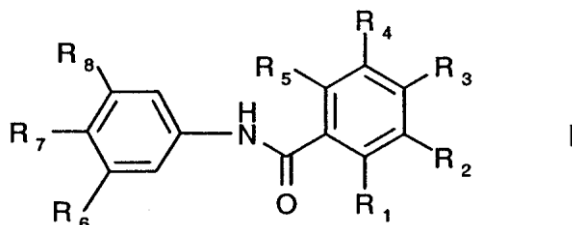
10 en la que el término "inferior" indica radicales que tienen hasta e incluyendo 7 átomos de carbono, o una forma de sal o cristal del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₆ es Br o NHC(NH)NH₂.

3. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, en el que R₁, R₂, R₄ y R₅ son hidrógeno.

15 4. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, en el que la sal se selecciona de cloruro, bromuro, mesilato, acetato o trifluoroacetato.

5. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I



en la que

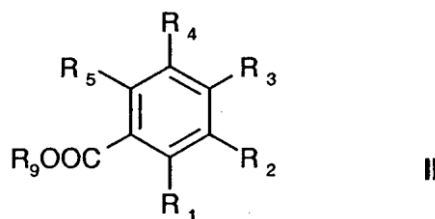
R₃ es (4-metil-piperazinil)-metilo y

20 R₁, R₂, R₄ y R₅ son hidrógeno,

R₆ es halógeno, NH₂, NO₂, NHC(O)CF₃, NHC(O)CH₃ o NHC(NH)NH₂, R₇ es metilo y R₈ es hidrógeno;

o una forma de sal o cristal del mismo,

en el que un compuesto de fórmula II



25 se hace reaccionar con una amina de fórmula III



III

A) cuando R_9 = metilo, etilo o arilo: en presencia de

1) un ácido de Lewis seleccionado de $Al(\text{alquilo inferior})_3$, $AlCl_3$, $EtAlCl_2$, $MeAlCl_2$, Me_2AlCl , Et_2AlCl o los sesquicloruros correspondientes,

5 2) un disolvente orgánico, y opcionalmente

3) una base,

y se hidroliza el producto resultante;

o

B) cuando R_9 = hidrógeno: en presencia de

10 1) cloruro de tionilo,

2) un disolvente orgánico, y opcionalmente

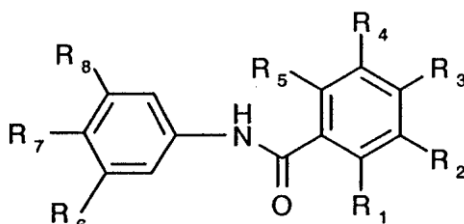
3) una base

y en la que el término "inferior" indica radicales que tiene hasta e incluyendo 7 átomos de carbono.

15 6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el ácido de Lewis en A) se selecciona de $AlMe_3$, $AlEt_3$, $AlBu_3$, $AlCl_3$, $EtAlCl_2$ y Et_2AlCl .

7. Procedimiento según la reivindicación 5 ó 6, llevándose a cabo el procedimiento a una temperatura de $20^\circ C$ a $80^\circ C$.

8. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I



I

20 en la que

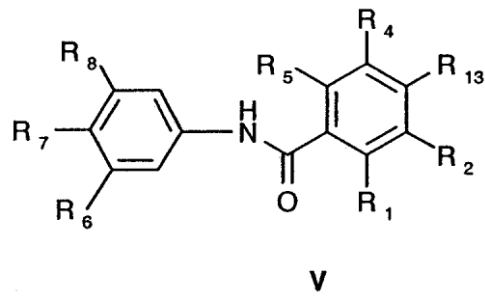
los radicales R_1 , R_2 , R_4 y R_5 son todos hidrógeno,

y R_3 es (4-metil-piperazinil)-metilo;

R_6 es halógeno, NH_2 , NO_2 , $NHC(O)CF_3$, $NHC(O)CH_3$ o $NHC(NH)NH_2$, R_7 es metilo y R_8 es hidrógeno,

o una forma de sal o cristal del mismo,

25 en el que un compuesto de fórmula V



en la que

R₁, R₂, R₄, R₅ y R₈ son hidrógeno, R₃ es (4-metil-piperazinil)-metilo, R₆ es Br, Cl, NH₂, NO₂, NHC(O)CF₃, NHC(O)CH₃ o NHC(NH)NH₂ y R₇ es metilo,

5 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R₁₄-H,

en la que

R₁₃ es metilo substituido con halógeno, y

R₁₄-H es N-metilpiperazina,

o una sal del mismo.