

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 980**

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 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2003** **E 10171388 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013** **EP 2248807**

54 Título: **Derivados de N-fenil-2-pirimidinamina**

30 Prioridad:

07.02.2002 GB 0202873

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

18.10.2013

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
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 2 425 980 T3

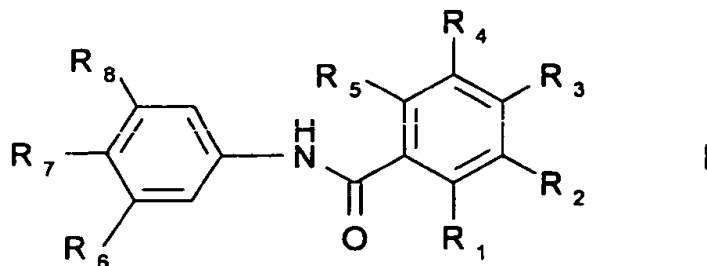
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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-pirimidinamina

La presente invención se refiere a la utilización de ciertas N-fenil-benzamidas para la preparación de N-(2-pirimidinamino-fenil)-benzamidas y a un procedimiento para la preparación de N-(2-pirimidinamino-fenil)-benzamidas.

En particular, la presente invención se refiere a la utilización de N-fenil-benzamidas de fórmula I



en la que uno de los radicales R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ es

a) un radical seleccionado del grupo que consiste en alquilo inferior, amino; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; alcoxi(inferior)-carbonilo; y alquilo inferior que está sustituido con amino, mono- o di-alquil(inferior)-amino o alcanoil(inferior)-amino, o

b) un radical sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en bencilamino; benzoilamino; pirrolidinilo; piperidilo; piperacinilo; piperacinil-carbonilo; morfolinilo, tiomorfolinilo; y alquilo inferior sustituido con bencilamino, benzoilamino, halógeno, pirrolidinilo, piperidilo, piperacinilo, p. ej. 4-metil-piperacinilo, tiomorfolinilo o morfolinilo, seleccionándose los sustituyentes de dicho radical sustituido del grupo que consiste en ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con hidroxilo o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcoxi(inferior)-carbonilo y halógeno,

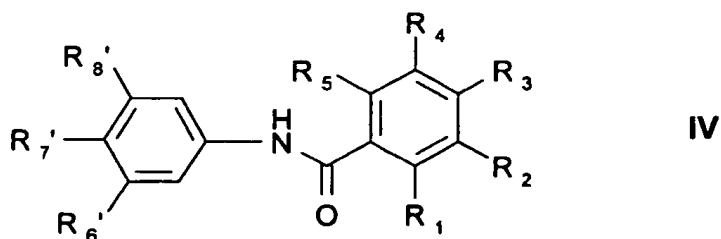
y los otros cuatro radicales son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con hidroxilo o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcoxi(inferior)-carbonilo y halógeno;

o

R₁ y R₂, R₂ y R₃, R₃ y R₄ o R₄ y R₅ juntos son un radical alquileo sustituido o no sustituido que tiene 4 átomos de carbono, seleccionándose preferiblemente los sustituyentes de ciano, alquilo inferior no sustituido o sustituido con hidroxilo, amino o 4-metilpiperacinilo, tal como especialmente metilo, trifluorometilo, hidroxilo libre, eterificado o esterificado, amino libre, alquilado o acilado y carboxi libre o esterificado;

y los otros tres radicales son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con hidroxilo o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcoxi(inferior)-carbonilo y halógeno;

y uno de los radicales R₆, R₇ y R₈ es halógeno, NH₂, NO₂, NHC(O)CF₃, NHC(O)CH₃, NHC(NH)NH₂, y los otros dos radicales son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior fluorado, bencilo o fenilo; para la preparación de N-(2-pirimidinamino-fenil)-benzamidas de fórmula IV



en la que uno de los radicales R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 es

a) un radical seleccionado del grupo que consiste en alquilo inferior, amino; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; alcoxi(inferior)-carbonilo; y alquilo inferior que está sustituido con amino, mono- o di-alquil(inferior)-amino o alcanoil(inferior)-amino, o

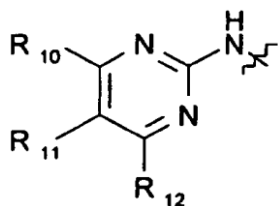
b) un radical sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en bencilamino; benzoilamino; pirrolidinilo; piperidilo; piperacinilo; piperacinil-carbonilo; tiomorfolinilo, morfolinilo; y alquilo inferior sustituido con bencilamino, benzoilamino, halógeno, pirrolidinilo, piperidilo, piperacinilo, p. ej. 4-metil-piperacinilo, tiomorfolinilo o morfolinilo, seleccionándose los sustituyentes de dicho radical sustituido del grupo que consiste en ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con hidroxilo o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcoxi(inferior)-carbonilo y halógeno,

y los otros cuatro radicales son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con hidroxilo o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcoxi(inferior)-carbonilo y halógeno;

o

R_1 y R_2 , R_2 y R_3 , R_3 y R_4 o R_4 y R_5 juntos son un radical alquileo sustituido o no sustituido que tiene 4 átomos de carbono, seleccionándose preferiblemente los sustituyentes de ciano, alquilo inferior no sustituido o sustituido con hidroxilo, amino o 4-metilpiperacinilo, tal como especialmente metilo, trifluorometilo, hidroxilo libre, eterificado o esterificado, amino libre, alquilado o acilado y carboxi libre o esterificado; y los otros tres radicales son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con hidroxilo o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcoxi(inferior)-carbonilo y halógeno;

y uno de los radicales R_6' , R_7' y R_8' es



en donde R_{10} es 4-piracinilo, 1-metil-1H-pirrolilo, fenilo sustituido con amino o amino-alquilo(inferior) en donde el grupo amino en cada caso está libre, alquilado o acilado, 1 H-indolilo o 1H-imidazolilo unido en un átomo de carbono del anillo de cinco miembros, o piridilo no sustituido o sustituido con alquilo inferior unido en un átomo de carbono del anillo y no sustituido o sustituido en el átomo de nitrógeno con oxígeno, y R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente del otro hidrógeno o alquilo inferior y los otros dos radicales son hidrógeno, alquilo inferior, bencilo o fenilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o formas cristalinas.

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 término "alquilo inferior fluorado" 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, que están sustituidos con flúor, tales como mono-, di- o trifluoro-metilo, trifluoro-etilo.

El término "piperacinilo" dentro del alcance de esta solicitud indica piperacinilo no sustituido o N-alquilo(inferior)-piperacinilo tal como 4-metil-piperacinilo.

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

El hidroxí eterificado es preferiblemente alcoxi inferior. El hidroxí esterificado es preferiblemente hidroxí esterificado por un ácido carboxílico orgánico, tal como un ácido alcanoico inferior, o un ácido mineral, tal como un ácido halohídrico, por ejemplo alcanoiloxi inferior o especialmente halógeno, tal como yodo, bromo o especialmente flúor o cloro.

- 10 El amino alquilado es, por ejemplo, alquil(inferior)-amino, tal como metilamino, o di-alquil(inferior)-amino, tal como dimetilamino. El amino acilado es, por ejemplo, alcanoil(inferior)-amino o benzoilamino.

El carboxi esterificado es, por ejemplo, alcoxi(inferior)-carbonilo, tal como metoxycarbonilo.

- 15 Preferiblemente, R₃ es alquilo inferior sustituido con bencilamino, benzoilamino, halógeno, pirrolidinilo, piperidilo, piperacinilo, p. ej. 4-metil-piperacinilo, o morfolinilo, tiomorfolinilo, seleccionándose los sustituyentes de dicho radical sustituido del grupo que consiste en ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con hidroxí o amino; trifluorometilo; hidroxí libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcoxi(inferior)-carbonilo y halógeno.

- 20 Preferiblemente, R₃ es alquilo inferior sustituido con pirrolidinilo, piperidilo, piperacinilo, p. ej. 4-metil-piperacinilo, o morfolinilo, tiomorfolinilo, seleccionándose los sustituyentes de dicho radical sustituido del grupo que consiste en alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con hidroxí o amino;

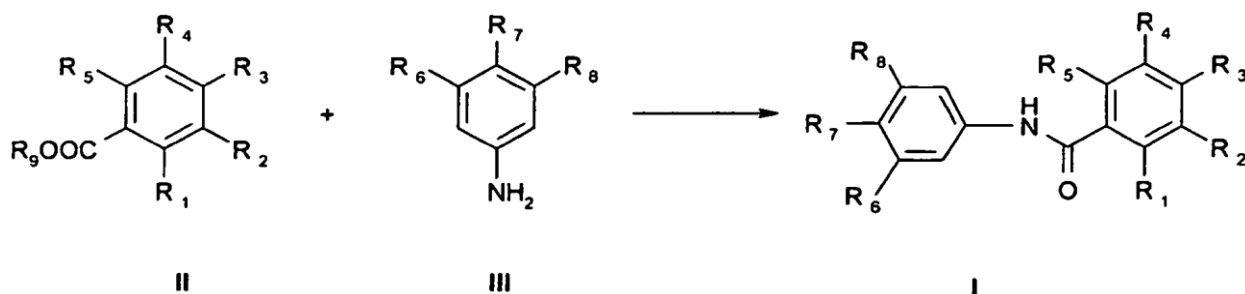
Preferiblemente, R₁, R₂, R₄, R₅ y R₈ son hidrógeno.

Preferiblemente, R₇ es alquilo inferior tal como metilo o alquilo fluorado tal como trifluorometilo.

- 25 Lo más preferiblemente, R₃ es (4-metil-piperacinil)-metilo, R₁, R₂, R₄, R₅ y R₈ son hidrógeno, R₆ es halógeno, NH₂, NO₂, NHC(O)CF₃, NHC(O)CH₃, NHC(NH)NH₂, y R₇ es metilo.

- 30 En una realización preferida, la invención se refiere a la utilización de amidas de fórmula I, en la que R₁, R₂, R₄, R₅ y R₈ son hidrógeno, R₃ es (4-metil-piperacinil)-metilo, R₆ es Br, Cl, NH₂, NO₂, NHC(O)CF₃, NHC(O)CH₃ o NHC(NH)NH₂, y R₇ es metilo, para la preparación de un compuesto de fórmula IV, en la que R₁, R₂, R₄, R₅ y R₈ son hidrógeno, R₃ es (4-metil-piperacinil)-metilo, R₆' es 4-(3-piridil)-2-pirimidinamino y R₇' es metilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o formas cristalinas.

Las amidas de fórmula I se pueden preparar mediante un procedimiento como el representado posteriormente:



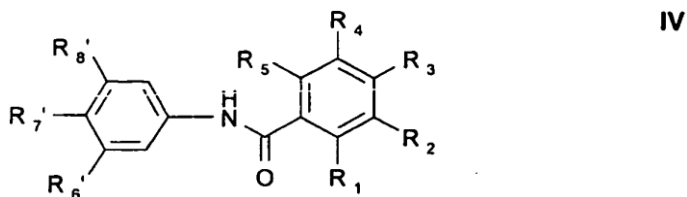
en el que R₁ a R₈ son como se definen anteriormente y R₉ es hidrógeno, metilo, etilo o arilo.

- 35 La conversión directa de ácidos o ésteres carboxílicos inactivados en amidas, tales como los compuestos de fórmula II, con aminas requiere típicamente una alta temperatura de reacción, p. ej. de aproximadamente 200°C, o la utilización de bases fuertes, tales como metóxido sódico, amida sódica, n-butil-litio, hidruro sódico o reactivo de Grignard.

Los compuestos de fórmula IV inhiben la actividad de tirosina cinasa del receptor para el factor de crecimiento

epidérmico (EGF) y son útiles, entre otras cosas, para el tratamiento de tumores benignos o malignos. Son capaces de provocar la regresión del tumor y de prevenir la propagación metastática y el crecimiento de micrometástasis. En particular, se pueden utilizar para tratar hiperproliferación epidérmica (psoriasis), para tratar neoplasmas de carácter epitelial, p. ej. mastocarcinoma, y leucemia. Además, los compuestos de fórmula IV son útiles para tratar enfermedades del sistema inmunitario e inflamaciones, sujetas a la implicación de proteína cinasas. Los compuestos de fórmula IV también se pueden utilizar para tratar enfermedades del sistema nervioso central o periférico, sujetas a la implicación de la transmisión de señales por proteína cinasas.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula IV



en la que R₁, R₂, R₄ y R₅ son independientemente

a) un radical seleccionado del grupo que consiste en alquilo inferior, amino; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; alcoxi(inferior)-carbonilo; y alquilo inferior que está sustituido con amino, mono- o di-alquil(inferior)-amino o alcanoil(inferior)-amino, o

b) un radical sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en bencilamino; benzoilamino; pirrolidinilo; piperidilo; piperacinilo; piperacinil-carbonilo; morfolinilo, tiomorfolinilo; y alquilo inferior sustituido con bencilamino, benzoilamino, halógeno, pirrolidinilo, piperidilo, piperacinilo, p. ej. 4-metil-piperacinilo, tiomorfolinilo, o morfolinilo, seleccionándose los sustituyentes de dicho radical sustituido del grupo que consiste en ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con hidroxilo o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcoxi(inferior)-carbonilo y halógeno,

y los otros cuatro radicales son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con hidroxilo o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcoxi(inferior)-carbonilo y halógeno; o

R₁ y R₂ o R₄ y R₅ juntos son un radical alquileo sustituido o no sustituido que tiene 4 átomos de carbono, seleccionándose preferiblemente los sustituyentes de ciano, alquilo inferior no sustituido o sustituido con hidroxilo, amino o 4-metil-piperacinilo, tal como especialmente metilo, trifluorometilo, hidroxilo libre, eterificado o esterificado, amino libre, alquilado o acilado y carboxi libre o esterificado;

y los otros tres radicales son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con hidroxilo o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcoxi(inferior)-carbonilo y halógeno;

R₃ es (4-metil-piperacinil)-metilo,

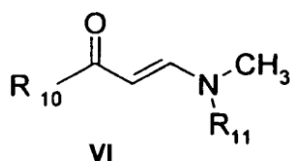
R₆' es 4-(3-piridil)-2-pirimidinamino,

R₇' es metilo y R₈' es hidrógeno,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o formas cristalinas,

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I en la que R₁ a R₅ son como se definen anteriormente, R₆ es -NHC(NH)NH₂, R₇ es metilo y R₈ es hidrógeno;

con un compuesto de fórmula VI



en la que R₁₀ es 3-piridilo y R₁₁ es hidrógeno o alquilo inferior mediante métodos convencionales.

Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico polar tal como n-butanol. Preferiblemente R₁₁ es metilo y preferiblemente R₁, R₂, R₄ y R₅ son todos hidrógeno.

- 5 En una realización, el compuesto de fórmula I en la que R₆ es NHC(NH)NH₂, R₇ es metilo y R₈ es hidrógeno se puede tratar, p. ej., con 3-dimetilamino-1-(3-piridil)-2-propen-1-ona hasta un compuesto de fórmula IV en la que R₆' es 4-(3-piridil)-2-pirimidinamino, R₇' es metilo y R₈' es hidrógeno, correspondiendo al compuesto de fórmula IV que se describe en el ejemplo 21 de EP 564 409.

- 10 Un compuesto de fórmula I en la que R₆ es Br, R₇ es metilo y R₈ es hidrógeno se puede tratar, p. ej., con 4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina, p. ej. como la 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.

- 15 En otra realización, compuestos de fórmula I en la que R₆ es NO₂, R₇ es metilo y R₈ es hidrógeno se pueden transformar, p. ej., en un compuesto de fórmula I en la que R₆ es NH₂, R₇ es metilo y R₈ es hidrógeno utilizando métodos estándar conocidos por el experto.

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 se pueden transformar, p. ej., en un compuesto en el que R₆ es NH₂, R₇ es metilo y R₈ es hidrógeno utilizando métodos estándar conocidos por el experto.

- 20 Compuestos de fórmula I en la que R₆ es NH₂, R₇ es metilo y R₈ es hidrógeno se pueden transformar, p. ej., en un compuesto de fórmula I en la que R₆ es NHC(NH)NH₂, R₇ es metilo y R₈ es hidrógeno.

- 25 El procedimiento de la presente invención permite 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-piperacil)-metilo, R₆' es 4-(3-piridil)-2-pirimidinamino y R₇' es metilo, de un modo más eficaz y de mayor rendimiento que el descrito previamente en la bibliografía, p. ej. en EP 564409. No tienen que utilizarse reacciones de acoplamiento costosas. La productividad superior combinada con menos etapas que en la técnica anterior darán como resultado costes de producción significativamente menores. En las síntesis descritas previamente, se pueden formar productos intermedios mutagénicos. En los procedimientos de la presente invención todos los productos intermedios muestran una prueba AMES (una prueba específica para la mutagenicidad; realizada según OECD Guideline for Testing of Chemicals, 471: Bacterial Reverse Mutation Test, Adoptado el 21 de julio de 1997) negativa que es una buena
- 30 indicación de que no se forman productos intermedios mutagénicos, lo que sería una mejora significativa de la salud laboral. Por otra parte, estos procedimientos permiten la síntesis, p. ej., de compuestos radiomarcados.

Sigue una descripción solo a modo de ejemplo del procedimiento de la presente invención.

AlMe ₃	trimetilaluminio	de FLUKA
Al(iBu) ₃	triisobutilaluminio	de FLUKA
AlCl ₃	tricloruro de aluminio	de Merck
platino sobre sulfuro de carbono		de Acros
cloruro de tionilo		de FLUKA
Celite Filter Cel		de FLUKA
Sal de Rochelle	tartrato potásico-sódico	de FLUKA

(continuación)

platino sobre carbono		de Engelhardt
cianamida		de FLUKA
3-dimetilamino-1-piridin-3-il-propenona		de FLUKA
terc-butilato sódico		de FLUKA
rac-BINAP	2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftalina	
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$	complejo de tris(dibencilidenacetona)-dipaladio-cloroformo sintetizado según el procedimiento de la bibliografía	de FLUKA

- Se da preferencia por encima de todo especialmente al compuesto de fórmula IV que es N-{5-[4-(4-metil-piperacinometil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina. La N-{5-[4-(4-metil-piperacino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina (también conocida como "Imatinib" [denominación común internacional]) y su utilización, especialmente como un agente antitumoral, se describen 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 y patentes equivalentes en muchos otros países, p. ej. en la patente de EE. UU. 5.521.184 y en la patente japonesa 2706682.
- Otra preferencia se da hacia la forma cristalina β del metanosulfonato de 4-(4-metilpiperacin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]fenil]-benzamida que se describe en la solicitud de patente europea nº 998 473 publicada el 10 de mayo de 2000.

El término "4-(4-metilpiperacin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il)pirimidin-2-il-amino]fenil]-benzamida" incluye la forma cristalina β que se describe en la solicitud de patente europea nº 998 473.

- Los compuestos de fórmula IV se divulgan genéricamente y específicamente en las solicitudes de patente EP 0 564 409 A1 y WO 99/03854, en particular en las reivindicaciones de compuestos y los productos finales de los ejemplos de trabajo.

Ejemplo de Referencia 1

Preparación de N-(4-Metil-3-bromo-fenil)-4-(4-metil-piperacin-1-ilmetil)-benzamida:

- Una solución de trimetilaluminio (2M en tolueno, 15,0 ml) se añade a lo largo de un período de 30 min. a una solución de 3-bromo-4-metil-anilina (2,15 g, 11,5 mmol) y éster metílico de ácido 4-(4-metil-piperacin-1-ilmetil)-benzoico (2,87 g, 11,5 mmol) en tolueno (20 ml) a 40°C bajo una atmósfera de argón. Después de que cese el desprendimiento de gas, la mezcla de reacción se agita 30 min. antes de enfriarse hasta 0°C y se reparte entre NaOH 1 N acuoso frío (100 ml) y tolueno (100 ml). La capa orgánica se extrae con NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) y NaCl acuoso saturado (100 ml). La capa orgánica se concentra a vacío para dar 4,69 g (97% del área mediante HPLC) del compuesto del epígrafe como cristales de color amarillo claro.

- El éster metílico de ácido 4-(4-metil-piperacin-1-ilmetil)-benzoico se obtiene como sigue: Una solución de éster metílico de ácido 4-formil-benzoico (10,0 g, 61 mmol) en metanol (100 ml) se trata secuencialmente con 1-metilpiperacina (6,7 g, 67 mmol) y platino (5%) sobre carbono sulfurado (0,5 g). A continuación, la solución resultante se calienta a 90°C y se somete a una presión de 5 barios de hidrógeno durante un período de 4 h hasta que la captación de hidrógeno sea completa. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra sobre un bloque de Celite. El metanol se retira bajo presión reducida y se reemplaza por tolueno (100 ml). La solución orgánica resultante se extrae con HCl acuoso (2N, 2 x 50 ml). La capa acuosa se trata con NaOH acuoso concentrado (30%) para fijar el pH hasta 12 y se reextrae con tolueno (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentran a vacío para dar 12,9 g (85%) de éster metílico de ácido 4-(4-metil-piperacin-1-ilmetil)-benzoico como un aceite amarillo claro que se puede purificar adicionalmente mediante destilación bajo presión reducida.

Ejemplo de Referencia 2A

Preparación de N-(4-Metil-3-nitro-fenil)-4-(4-metil-piperacin-1-ilmetil)-benzamida:

Una solución de trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1,3 ml, 2,6 mmol) se añade a lo largo de un período de 5 min. a

una solución de 3-nitro-4-metil-anilina (152 mg, 1,00 mmol) y éster metílico de ácido 4-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-benzoico (248 mg, 1,00 mmol) en tolueno (3,0 ml) a 45°C bajo una atmósfera de argón. Después de que cese el desprendimiento de gas, la mezcla de reacción de color pardo oscuro se agita 30 min. antes de enfriarse hasta 0°C. Se añaden secuencialmente una solución saturada de tartrato potásico-sódico (20 ml), t-butil-metil-éter (15 ml) y cloruro de metileno (10 ml). La fase orgánica se separa y se lava con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y NaCl acuoso saturado (10 ml). Las fases acuosas se reextraen con t-butil-metil-éter (2 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄ y se concentran a vacío para dar 383 mg (96% del área mediante HPLC) del compuesto del epígrafe como cristales de color amarillo claro.

Ejemplo de Referencia 2B:

10 Preparación de N-(4-Metil-3-nitro-fenil)-4-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-benzamida:

A una solución de 10,95 g (72 mmol) de 3-nitro-4-metil-anilina en 80 ml de tolueno se añade una solución de triisobutilaluminio (28% en hexano), 66,5 ml (61 mmol), a lo largo de un período de 30 min. a 0°C seguido por la adición de una solución de éster metílico de ácido 4-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-benzoico (14,9 g, 60 mmol) 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 mmol)) a la mezcla de reacción de color pardo oscuro. La mezcla se agita durante 6 h adicionales, a continuación se añaden 2 pequeñas porciones adicionales de triisobutilaluminio (cada una 18 ml, 18 mmol) y la agitación se continúa durante varias horas a temperatura ambiente. Después del tratamiento ácido y básico con ácido sulfúrico y NaOH, las fases orgánicas de tolueno combinadas se evaporan a vacío para dar un producto bruto pardo que se cristalizó en t-butil-metil-éter para dar el compuesto del epígrafe como cristales de color amarillo parduzco: primera fracción (11,65 g), segunda fracción (3,8 g) y una tercera fracción (1,2 g), en conjunto 16,65 g (75,3 %).

Ejemplo de Referencia 2C:

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

Se añade 4-metil-3-nitroanilina (30,0 g, 0,197 mol) a una mezcla de tetrahidrofurano (120 ml) y N-etil-N,N-diisopropil-amina a 23-25°C a lo largo de un período de 5 a 10 min. Se añade a esta solución cloruro de clorometil-benzoilo (38,4 g, 0,20 mol) disuelto en tetrahidrofurano (35 ml) a lo largo de 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 a continuación se añade a N-metilpiperacina (138,2 g, 1,38 mol) a lo largo de un período de 60 a 90 min. manteniendo una temperatura de 25-30°C. La suspensión resultante se agita a esta temperatura durante 60 min. Se destila tetrahidrofurano a 50°C bajo presión reducida. Al final de la destilación la temperatura se ajusta hasta 45-48°C y se añade agua (300 ml) a lo largo de 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 filtrante se lava con agua (225 ml) y se seca a vacío para dar 69,2 g del compuesto del epígrafe (95% de la teoría) como un polvo blancuzco (99,5% del área mediante HPLC).

Alternativamente, el producto intermedio N-(4-metil-3-nitro-fenil)-4-clorometil-benzamida se puede aislar destilando la mitad del tetrahidrofurano bajo presión reducida y añadiendo el residuo a agua (300 ml) a una temperatura de 20-25°C a lo largo de un período de 30 min. 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-metilpiperacina (138,2 g, 1,38 mol) a lo largo de un período de 60 a 90 min. manteniendo una temperatura de 25-30°C. El compuesto del epígrafe se puede aislar siguiendo el procedimiento descrito anteriormente.

Ejemplo de Referencia 3

Preparación de N-(4-Metil-3-trifluoroacetimidato-fenil)-4-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-benzamida:

Una solución de trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1,25 ml, 2,5 mmol) se añade a lo largo de un período de 5 min. a una solución de 3-trifluoroacetimidato-4-metil-anilina (218 mg, 1,00 mmol) y éster metílico de ácido 4-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-benzoico (248 mg, 1,00 mmol) en tolueno (3,0 ml) a 0°C bajo una atmósfera de argón. Después de que cese el desprendimiento de gas, la reacción de color pardo oscuro se agita 3 h a 23°C antes de enfriarse hasta 0°C. Se añaden secuencialmente una solución acuosa saturada de tartrato potásico-sódico (20 ml) y t-butil-metil-éter (40 ml). La fase orgánica se separa y se lava con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y NaCl acuoso saturado (20 ml). Las fases acuosas se reextraen con t-butil-metil-éter (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄ y se concentran a vacío para dar 458 mg (94% del área mediante HPLC) del compuesto del epígrafe como cristales blancos.

Ejemplo de Referencia 4

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

- Una solución de AlCl_3 (1000 mg, 7,5 mmol) en tolueno (3 ml) y acetonitrilo (3,0 ml) a 0°C bajo una atmósfera de argón se trata gota a gota con una solución de 3-amino-4-metil-anilina (470 mg, 6,0 mmol) en tolueno (6 ml). La solución parda resultante se calienta a 40°C. A continuación, una solución de éster metílico de ácido 4-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-benzoico (745 mg, 3,0 mmol) en tolueno (2 ml) se añade gota a gota a lo largo de un período de 30 min. La mezcla resultante se agita a 40°C durante 8 h y a continuación se enfría a 0°C. Se añaden secuencialmente tartrato potásico-sódico acuoso saturado (30 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (40 ml) y t-butil-metil-éter (60 ml). La fase orgánica se separa y se lava con NaCl acuoso saturado. Las fases acuosas se reextraen con t-butil-metil-éter. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO_4 y se concentran a vacío. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 + NH_3 ac. al 1%) da 825 mg del compuesto del epígrafe (75%) como cristales amarillos.

Ejemplo de Referencia 5

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

- Se añade cloruro de tionilo (53,3 g, 448 mmol) a lo largo de un período de 15 min. a una suspensión de ácido 4-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-benzoico (70,0 g, 299 mmol) en tolueno (300 ml) a 0°C. Al final de la adición, la mezcla de reacción se calienta a 23°C a lo largo de un período de 45 min. El exceso de SOCl_2 se retira mediante codestilación con tolueno bajo presión reducida a 40°C. Al final de la destilación, la suspensión resultante se enfría hasta 0°C y el cloruro de benzoilo se separa por filtración, se lava con tolueno (2 x 50 ml) y se seca a vacío a 45°C durante la noche. Rendimiento: 55,0 g, 79% del teórico basado en la sal de dihidrocloruro del cloruro de benzoilo, sólido blanco. A continuación, el cloruro de benzoilo seco (55 g) se resuspende en tolueno (100 ml). Una solución de 4-metil-3-nitroanilina (22,75 g, 145 mmol) y piridina (34,4 g, 435 mmol) en tolueno (60 ml) se añade gota a gota a 23°C a lo largo de un período de 15 min. La mezcla de reacción de color pardo anaranjado resultante se calienta a 45°C y se agita durante 6 h. La suspensión se filtra y la torta filtrante se lava sucesivamente con tolueno (300 ml) y acetona (350 ml), y a continuación se suspende en agua (350 ml). Se añade NaOH acuoso (30%) hasta que el pH de la suspensión alcanza 11 y permanece estable. La suspensión se agita adicionalmente durante 1 h a 40°C antes de filtrarse. La torta filtrante se lava con agua (5 x 50 ml) y se seca a vacío para dar 51,3 g del compuesto del epígrafe (96%) como cristales beige, (98,7% del área mediante HPLC).

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

- Una suspensión de ácido 4-formil-benzoico (10,0 g, 67 mmol) en metanol (100 ml) se trata secuencialmente con 1-metilpiperacina (7,3 g, 73 mmol) y platino (5%) sobre carbono sulfurado (1 g). A continuación, la suspensión resultante se calienta a 80°C y se somete a una presión de 5 bar de hidrógeno durante un período de 20 h hasta que la captación de hidrógeno sea completa. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra sobre un bloque de Celite. Se utiliza agua (20 ml) para enjuagar el reactor y disolver la fracción de ácido 4-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-benzoico que cristaliza sobre las paredes durante el enfriamiento de la mezcla de reacción. La solución acuosa resultante se filtra sobre el bloque de Celite empleado previamente. Los filtrados combinados se concentran a vacío y se cristalizan en $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ 9:1 v/v para dar 10,9 g (70%) de ácido 4-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-benzoico como cristales incoloros.

Ejemplo de Referencia 6

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

De modo análogo al Ejemplo 4, 3-guanidino-4-metil-anilina (2,51 g, 11,5 mmol) y ácido 4-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-benzoico (70,0 g, 299 mmol) en tolueno (300 ml) en presencia de cloruro de tionilo (53,3 g, 448 mmol) dan 12,1 g (89%) del compuesto del epígrafe como cristales incoloros claros.

Ejemplo 7

- Preparación de 4-diclorometil-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida:

- A una suspensión de 4-metil-N³-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-benceno-1,3-diamina (2,00 g mg, 7,21 mmol) en tolueno (22 ml) a 45°C bajo una atmósfera de argón se añaden secuencialmente éster metílico de ácido 4-diclorometil-benzoico (1,90 g, 8,67 mmol) y AlMe_3 (2 M en tolueno, 12,6 ml, 25,2 mmol). La solución parda resultante se agita a 45°C durante un período de 3,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfría hasta 0°C y se extingue mediante la adición lenta de una solución acuosa saturada de sal de Rochelle (70 ml) que provoca la precipitación del producto bruto. Se añaden secuencialmente t-butil-metil-éter (150 ml) y cloruro de metileno (100 ml) a la

suspensión, que a continuación se lava con NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml) y NaCl acuoso saturado (100 ml). Las fases acuosas se reextraen con t-butil-metil-éter (100 ml). El producto bruto, que está contenido en las fases orgánicas combinadas, se separa por filtración con succión, se lava con t-butil-metil-éter y se seca a vacío. Rendimiento: 3,35 g del compuesto del epígrafe, 84% del teórico, como cristales beige, (HPLC: 91% del área).

5 Ejemplo de Referencia 8

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

De modo análogo al Ejemplo 4, 3-guanidino-4-metil-anilina (1,00 g, 6,09 mmol) y éster metílico de ácido 4-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-benzoico (1,50 g, 6,04 mmol) en tolueno (22 ml) y acetonitrilo (6 ml) en presencia de AlCl_3 (2,0 g, 15,0 mmol) a 40°C dan 1,26 g (55%) del compuesto del epígrafe como cristales incoloros claros.

10 Ejemplo 9

Preparación de 4-(4-metil-piperacina-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-piperacina-1-ilmetil)-benzamida (30 g, 79 mmol) en n-butanol (150 ml) a 120°C bajo una atmósfera de nitrógeno se trata con 3-dimetilamino-1-piridin-3-ilpropenona (15,3 g, 87 mmol). La suspensión resultante se calienta a 150°C durante 5 h. La mezcla de reacción se convierte en una solución homogénea de color naranja intenso y la dimetilamina se retira mediante la destilación de n-butanol (130 ml). Se añade n-butanol (20 ml) durante la destilación. Se añade gota a gota acetato de butilo (60 ml) a 100°C y la solución se enfría hasta 0°C en 1 h y se agita a 0°C durante 16 h. La suspensión de color naranja intenso resultante se separa por filtración con succión, el sólido aislado se lava con n-butanol (2 x 50 ml) y agua (2 x 50 ml) y se seca a vacío a 60°C. Rendimiento: 36,4 g del compuesto del epígrafe, 93% basado en la teoría, como cristales blancuzcos. (99,6% del área mediante HPLC).

Ejemplo 10

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

A una mezcla de 4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina (172,2 mg, 1,0 mmol), N-(3-bromo-4-metil-fenil)-4-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-benzamida (402,4 mg, 1,0 mmol) y terc-butilato sódico (144,2 mg, 1,5 mmol) se añade una mezcla de rac-BINAP (31,2 mg, 0,050 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (13 mg, 0,013 mmol) bajo argón. Después de la adición de 3 ml de xileno la suspensión se sometió a ultrasonidos durante 10 minutos y a continuación se agitó durante 5 horas bajo reflujo. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añade agua (10 ml) al aceite pardo oscuro y el producto se extrae 4 veces con cloruro de metileno (10 ml cada una). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO_4 y se concentran a vacío. El aceite pardo se purifica mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO_2 , metanol). El producto, un sólido amarillo claro, se disuelve en cloruro de metileno, se filtra y se concentra a vacío. Rendimiento: 484,3 mg del compuesto del epígrafe, 72% del teórico, (99,9% del área mediante HPLC). El producto contiene típicamente alrededor de 10% de isómeros que se pueden eliminar mediante cromatografía en fase inversa preparativa.

Ejemplo de Referencia 11

35 Preparación de N-(3-amino-4-metil-fenil)-4-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-benzamida:

Una solución de N-(4-metil-3-nitro-fenil)-4-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-benzamida (100 g, 260 mmol) en n-butanol (1 l) se trata con platino (5%) sobre carbono (1,0 g). A continuación, la suspensión resultante se calienta hasta 70°C y se aplica hidrógeno con una presión de 0,2 bar durante un período de 6 h hasta que la captación de hidrógeno sea completa. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra. Se utiliza n-butanol para lavar el catalizador. Esta solución es adecuada para el ejemplo 12. Para el aislamiento del producto, se reduce hasta un tercio y se cristaliza enfriando hasta 0°C (HPLC: 98,0% del área).

Alternativamente, una solución de N-(4-metil-3-nitro-fenil)-4-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-benzamida (60 g, 163 mmol) en etanol al 90% (300 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno se trata secuencialmente con platino (5%) sobre carbono (6,0 g) y formiato potásico (68,5 g, 814 mmol). A continuación, la suspensión resultante se calienta a 80°C durante un período de 16 h. La mezcla de reacción se filtra a 70°C sobre un bloque de Celite. Se utilizan etanol al 90% (150 ml) y agua (150 ml) para enjuagar el reactor. El etanol se retira 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, cristaliza durante el enfriamiento posterior hasta 23°C en 2 h y se filtra con succión, se lava con etanol (200 ml) y se seca a vacío. Rendimiento: 55 g del compuesto del epígrafe, 99% del teórico, como cristales amarillentos. (HPLC: 98,0% del área).

Ejemplo de Referencia 12

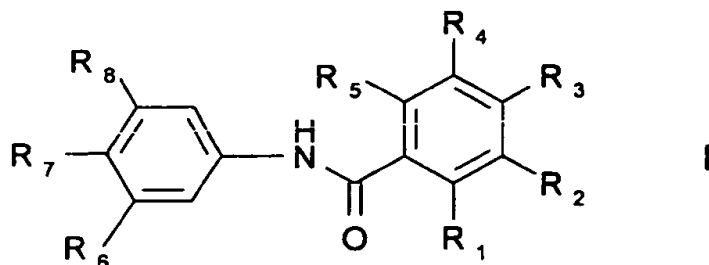
Preparación de N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-4-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-benzamida:

5 Una suspensión de N-(3-amino-4-metil-fenil)-4-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-benzamida (50 g, 144 mmol) en n-butanol (300 ml) a 85°C se trata secuencialmente con HCl acuoso concentrado hasta que el pH alcanza 2,5 (HCl al 37%, 35 g) y con una solución de cianamida (12,1 g, 288 mmol) en agua (12 ml) a lo largo de un período de 30 min. La mezcla de reacción resultante se agita a 85°C a lo largo de 20 h, tiempo durante el cual la materia prima se disuelve y el producto deseado cristaliza en la solución como la sal de dihidrocloruro. Se añade HCl concentrado (37%, 6,3 g) durante la reacción para mantener el pH en 2,5. A continuación, la mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente en 1,5 h. El producto se separa por filtración con succión, se lava con n-butanol (3 x 50 ml) y se seca a vacío a 60°C. Rendimiento 60,7 g de la sal de dihidrocloruro, 93% del teórico (99% del área mediante HPLC).

15 La sal de dihidrocloruro se disuelve en agua (250 ml) a 35°C. Se añade una solución acuosa de NaOH (2N, 150 ml) y el pH de la solución se incrementa hasta 13,2. El producto deseado se separa de la solución acuosa como un aceite que cristaliza al enfriar hasta 0°C. Después de 1 h de agitación a 0°C, el producto se separa por filtración, se lava con una solución 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 epígrafe, 89% del teórico basado en la sal de dihidrocloruro intermedia, como cristales de color beige, (98,7% del área mediante HPLC).

REIVINDICACIONES

1. La utilización de compuestos de fórmula I



en la que

5 uno de los radicales R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ es

a) un radical seleccionado del grupo que consiste en alquilo inferior, amino; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; alcoxi(inferior)-carbonilo; y alquilo inferior que está sustituido con amino, mono- o di-alquil(inferior)-amino o alcanoil(inferior)-amino, o

10 b) un radical sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en bencilamino; benzoilamino; pirrolidinilo; piperidilo; piperacinilo; piperacinil-carbonilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; y alquilo inferior sustituido con bencilamino, benzoilamino, halógeno, pirrolidinilo, piperidilo, piperacinilo, p. ej. 4-metilpiperacinilo, tiomorfolinilo o morfolinilo, seleccionándose los sustituyentes de dicho radical sustituido del grupo que
15 consiste en ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con hidroxilo o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcoxi(inferior)-carbonilo y halógeno,

y los otros cuatro radicales son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con hidroxilo o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; benzoilamino; carboxi libre o
20 esterificado; alcoxi(inferior)-carbonilo y halógeno;

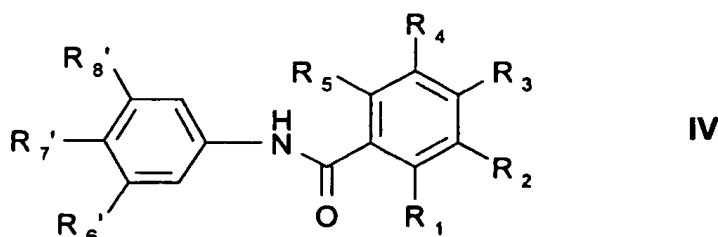
o

R₁ y R₂, R₂ y R₃, R₃ y R₄ o R₄ y R₅ juntos son un radical alquileo sustituido o no sustituido que tiene 4 átomos de carbono, seleccionándose preferiblemente los sustituyentes de ciano, alquilo inferior no sustituido o sustituido con hidroxilo, amino o 4-metil-piperacinilo, tal como especialmente metilo, trifluorometilo, hidroxilo libre, eterificado o
25 esterificado, amino libre, alquilado o acilado y carboxi libre o esterificado;

y los otros tres radicales son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con hidroxilo o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; amino libre, alquilado o acilado; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcoxi(inferior)-carbonilo y halógeno;

30 y uno de los radicales R₆, R₇ y R₈ es halógeno NH₂, NO₂, NHC(O)CF₃, NHC(O)CH₃ o NHC(NH)NH₂, y los otros dos radicales son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior fluorado, bencilo o fenilo;

para la preparación de un compuestos de fórmula IV



en la que

uno de los radicales R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 es

a) un radical seleccionado del grupo que consiste en alquilo inferior, amino; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; alcoxi(inferior)-carbonilo; y alquilo inferior que está sustituido con amino, mono- o di-alquil(inferior)-amino o alcanoil(inferior)-amino, o

b) un radical no sustituido o sustituido seleccionado del grupo que consiste en bencilamino; benzoilamino; pirrolidinilo; piperidilo; piperacinilo; piperacinil-carbonilo; tiomorfolinilo, morfolinilo; y alquilo inferior sustituido con bencilamino, benzoilamino, halógeno, pirrolidinilo, piperidilo, piperacinilo, p. ej. 4-metilpiperacinilo, tiomorfolinilo o morfolinilo, seleccionándose los sustituyentes de dicho radical sustituido del grupo que consiste en ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con hidroxilo o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoil(inferior)-amino; amino libre, alquilado o acilado; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcoxi(inferior)-carbonilo y halógeno,

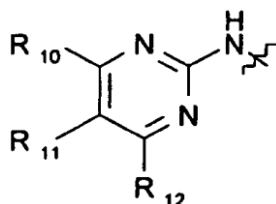
y los otros cuatro radicales son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con hidroxilo o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoil(inferior)-amino; amino libre, alquilado o acilado; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcoxi(inferior)-carbonilo y halógeno;

o

R_1 y R_2 , R_2 y R_3 , R_3 y R_4 o R_4 y R_5 juntos son un radical alquileo sustituido o no sustituido que tiene 4 átomos de carbono, seleccionándose preferiblemente los sustituyentes de ciano, alquilo inferior no sustituido o sustituido con hidroxilo, amino o 4-metil-piperacinilo, tal como especialmente metilo, trifluorometilo, hidroxilo libre, eterificado o esterificado, amino libre, alquilado o acilado y carboxi libre o esterificado;

y los otros tres radicales son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con hidroxilo o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoil(inferior)-amino; amino libre, alquilado o acilado; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcoxi(inferior)-carbonilo y halógeno;

y uno de los radicales R_6' , R_7' y R_8' es



en donde R_{10} es 4-piracinilo, 1-metil-1H-pirrolilo, fenilo sustituido con amino o amino-alquilo(inferior) en donde el grupo amino en cada caso está libre, alquilado o acilado, 1 H-indolilo o 1H-imidazolilo unido en un átomo de carbono del anillo de cinco miembros, o piridilo no sustituido o sustituido con alquilo inferior unido en un átomo de carbono de anillo y no sustituido o sustituido en el átomo de nitrógeno con oxígeno, y R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente del otro hidrógeno o alquilo inferior y los otros dos radicales son hidrógeno, alquilo inferior, bencilo o fenilo;

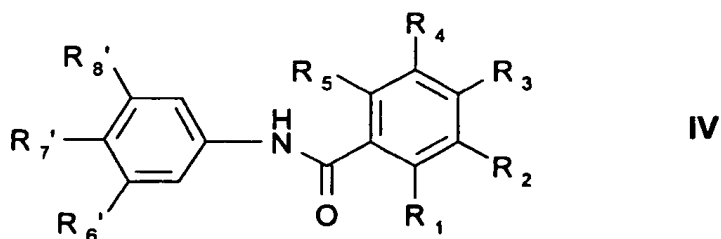
en donde el término "inferior" indica radicales que tienen hasta e incluyendo 7 átomos de carbono,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o formas cristalinas.

2. La utilización según la reivindicación 1 de un compuesto de fórmula I, en la que R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y R_8 son hidrógeno, R_3 es (4-metil-piperacinil)-metilo, R_6 es Br, Cl, NH_2 , NO_2 , $NHC(O)CF_3$, $NHC(O)CH_3$ o $NHC(NH)NH_2$, y R_7 es metilo, para la preparación de un compuesto de fórmula IV, en la que R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y R_8' son hidrógeno, R_3 es (4-metilpiperacinil)-metilo, R_6' es 4-(3-piridil)-2-pirimidinamino y R_7' es metilo,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o formas cristalinas.

3. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula IV



en la que R₁, R₂, R₄ y R₅ son independientemente

a) un radical seleccionado del grupo que consiste en alquilo inferior, amino; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; alcoxi(inferior)-carbonilo; y alquilo inferior que está sustituido con amino, mono- o di-alquil(inferior)-amino o alcanoil(inferior)-amino, o

b) un radical no sustituido o sustituido seleccionado del grupo que consiste en bencilamino; benzoilamino; pirrolidinilo; piperidilo; piperacinilo; piperacinil-carbonilo; morfolinilo, tiomorfolinilo; y alquilo inferior sustituido con bencilamino, benzoilamino, halógeno, pirrolidinilo, piperidilo, piperacinilo, p. ej. 4-metilpiperacinilo, tiomorfolinilo o morfolinilo, seleccionándose los sustituyentes de dicho radical sustituido del grupo que consiste en ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con hidroxilo o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoil(inferior)-amino; amino libre, alquilado o acilado; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcoxi(inferior)-carbonilo y halógeno,

y los otros cuatro radicales son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con hidroxilo o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoil(inferior)-amino; amino libre, alquilado o acilado; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcoxi(inferior)-carbonilo y halógeno;

o

R₁ y R₂ o R₄ y R₅ juntos son un radical alquileo sustituido o no sustituido que tiene 4 átomos de carbono, seleccionándose preferiblemente los sustituyentes de ciano, alquilo inferior no sustituido o sustituido con hidroxilo, amino o 4-metil-piperacinilo, tal como especialmente metilo, trifluorometilo, hidroxilo libre, eterificado o esterificado, amino libre, alquilado o acilado y carboxi libre o esterificado;

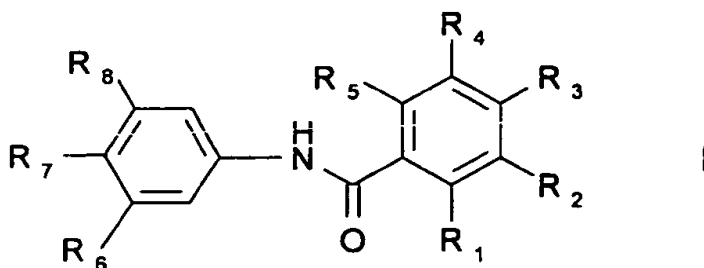
y los otros tres radicales son independientemente hidrógeno, ciano; alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con hidroxilo o amino; trifluorometilo; hidroxilo libre, eterificado o esterificado; alcoxi inferior; alcanoil(inferior)-amino; amino libre, alquilado o acilado; mono- o di-alquil(inferior)-amino; alcanoil(inferior)-amino; benzoilamino; carboxi libre o esterificado; alcoxi(inferior)-carbonilo y halógeno;

R₃ es (4-metil-piperacinil)-metilo,

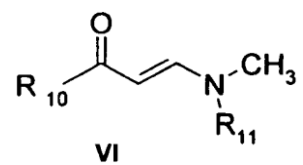
R₆' es 4-(3-piridil)-2-pirimidinamino,

R₇' es metilo y R₈' es hidrógeno,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o formas cristalinas, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I



en la que R₁ a R₅ son como se definen anteriormente, R₆ es -NHC(NH)NH₂, R₇ es metilo y R₈ es hidrógeno; con un compuesto de fórmula VI



en la que R_{10} es 3-piridilo y R_{11} es hidrógeno o alquilo inferior, y

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

4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que R_{11} es metilo.

5. El procedimiento según las reivindicaciones 3 o 4, en el que R_1 , R_2 , R_4 y R_5 son todos hidrógeno.