

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 615**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20	(2006.01)	A61P 35/02	(2006.01)
C07D 213/74	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
C07D 239/42	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 403/14	(2006.01)		
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 405/14	(2006.01)		
C07D 417/04	(2006.01)		
A61K 31/496	(2006.01)		
A61K 31/506	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.12.2004 PCT/JP2004/019553**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2005 WO05063709**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2004 E 04807908 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 1702917**

54 Título: **Amidoderivado y medicamento**

30 Prioridad:

25.12.2003 JP 2003431398

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

29.01.2018

73 Titular/es:

**NIPPON SHINYAKU CO., LTD. (100.0%)
14, Kisshoin Nishinosho Monguchicho, Minami-ku Kyoto-shi
Kyoto 601-8550, JP**

72 Inventor/es:

**ASAKI, TETSUO;
SUGIYAMA, YUKITERU y
SEGAWA, JUN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 651 615 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

Amidoderivado y medicamento

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un amidoderivado o una sal del mismo y una composición farmacéutica que comprende un amidoderivado o una sal del mismo como principio activo.

Si bien la tirosina cinasa BCR-ABL (véase, por ejemplo, el documento 1 no de patente) produce un crecimiento anormal de las células, un compuesto que inhibe su actividad es útil para la prevención o para uso en el tratamiento de enfermedades producidas por la actividad de la tirosina cinasa BCR-ABL, por ejemplo, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda y leucemia mielógena aguda (véase, por ejemplo, el documento 2 no de patente).

10 Antecedentes

15 El bcr es un gen que existe en el vigésimo segundo cromosoma humano y abl es un gen que existe en el noveno cromosoma humano y el cromosoma Filadelfia se forma por translocación de los cromosomas humanos vigésimo segundo y noveno. Se sabe que un producto génico del cromosoma, BCR-ABL, es una proteína con actividad de tirosina cinasa y genera constantemente la señal de crecimiento para producir un crecimiento anormal de las células (véase, por ejemplo, el documento 2 no de patente).

20 Por lo tanto, la inhibición de la actividad de la tirosina cinasa BCR-ABL hace posible suprimir el crecimiento celular producido por la cinasa y es apto un compuesto que inhibe la actividad para uso como agente terapéutico para enfermedades tales como leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda y leucemia mielógena aguda. Aunque ya se ha lanzado al mercado Glivec® (véase, por ejemplo, el documento 1 de patente) como un fármaco con la misma acción, nunca se han lanzado al mercado otros fármacos con el mismo mecanismo de acción y así se ha requerido para desarrollar medicamentos mejores.

25 Recientemente se ha referido que con frecuencia se reconoce recidiva en pacientes en los que se ha logrado la remisión por administración de Glivec® en leucemia linfoblástica aguda con BCR-ABL-positivo, además de ejemplos de crisis blástica de la leucemia mieloide crónica (véase, por ejemplo, el documento 3 no de patente). Como resultado del examen de células de la leucemia de los pacientes que padecen la recidiva de la enfermedad, se reconoce la aparición de una variante tal como E255K (véanse, por ejemplo, los documentos 4 a 7 no de patente). También, en los ejemplos de administración de Glivec® a los pacientes con leucemia linfoblástica aguda con BCR-ABL-positivo, se reconoce la aparición de células resistentes que presentan principalmente variación de E255K (véase, por ejemplo, el documento 8 no de patente). Con un aumento en el uso de Glivec®, aumentan más los
30 pacientes resistentes y, por lo tanto, se requiere desarrollar un tratamiento.

Documento 1 de patente: Patente japonesa no examinada núm., 6-87834

Documento 2 de patente: Folleto de la publicación de patente internacional WO 02/22597

Documento 1 no de patente: Shtivelman E, et al.: Nature, 1985, 315, 550-554

Documento 2 no de patente: Daley G Q, et al.: Science, 1990, 247, 824-830

35 Documento 3 no de patente: Druker B J, et al.: N Engl J Med, 2001, 344, 1038-1042

Documento 4 no de patente: Weisberg E, et al.: Drug Resist Updat, 2001, 4, 22-28

Documento 5 no de patente: Gorre M E, et al.: Science, 2001, 293, 876-880

Documento 6 no de patente: Blagosklonny M V: Leukemia, 2002, 16, 570-572

Documento 7 no de patente: Hochhaus A, et al.: Leukemia, 2002, 16, 2190-2196

40 Documento 8 no de patente: Hofmann W -K, et al.: blood, 2002, 99, 1860-1862

Documento 9 no de patente: Deninger W N, et al.: blood, 2000, 96, 3343-3356

Documento 10 no de patente: J. Org. Chem., 1996, 61, 1133-1135

Documento 11 no de patente: J. Org. Chem., 2000, 65, 1144-1157

Documento 12 no de patente: Recl. Trav. Chim. Pays-Bas., 1950, 69, 673-699

45 Documento 13 no de patente: J. Heterocycl. Chem., 1970, 7, 1137-1141

Documento 14 no de patente: J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 4369-4378

Documento 15 no de patente: Tetrahedron Lett., 1997, 38, 8005-8008

Documento 16 no de patente: J. Med. Chem., 2002, 45, 3406-3417

Documento 17 no de patente: J. Med. Chem., 2000, 43, 3895-3905

5 Documento 18 no de patente: J. Med. Chem., 2000, 43, 1508-1518

Documento 19 no de patente: J. Med. Chem., 1975, 18, 1077-1088

Documento 20 no de patente: Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, 2235-2239

Documento 21 no de patente: J. Heterocyclic Chem., 2000, 37, 1457-1462

Descripción de la invención

10 Problemas que tiene que resolver la invención

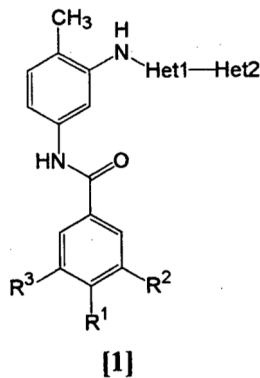
Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo amidoderivado con una excelente actividad inhibidora de la tirosina cinasa BCR-ABL o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Medios para resolver los problemas

15 El objeto que no abarca el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la invención reivindicada en el presente. Los presentes autores han estudiado exhaustivamente varios compuestos y han descubierto que el objeto anterior se logra mediante un nuevo amidoderivado y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (de ahora en adelante referido como un "compuesto de la presente invención"), completando de ese modo la presente invención.

La presente invención se refiere a un amidoderivado, que es un compuesto representado por la siguiente fórmula [1] general en cualquiera de los siguientes casos (A) o (C) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 [Compuesto químico 1]



(A)

25 R¹ representa cualquiera de los grupos de los siguientes (1) a (3):

30 (1) -CH₂-R¹¹ [R¹¹ representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, mediante el cual el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, se sustituye por un grupo seleccionado del grupo que consiste en oxo, -CH₂-R¹¹¹ (R¹¹¹ representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado), un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxi y (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo y además, puede sustituirse por 1 o 2 miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo, alcoxycarbonilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo],

35 (2) -O-R¹² [R¹² representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, mediante el cual el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, puede sustituirse por 1 a 3 miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en: oxo, -CH₂-R¹²¹ (R¹²¹ representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado), un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, aminoalquilo,

monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxi, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, alquilo, alcoxycarbonilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo] y

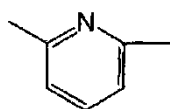
5 (3) $-CH=R^{13}$ [R^{13} representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, mediante el cual el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, puede sustituirse por 1 a 3 miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en: oxo, $-CH_2-R^{131}$ (R^{131} representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado), un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxi, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, alquilo, alcoxycarbonilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo].

R^2 representa alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, acilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, nitro, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo o ciano.

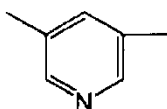
R^3 representa hidrógeno, halógeno o alcoxi.

Het1 representa cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas químicas [2] a [8].

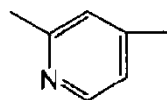
15 [Compuesto químico 2]



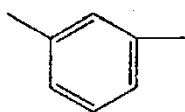
[2]



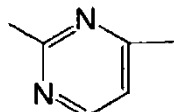
[3]



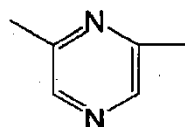
[4]



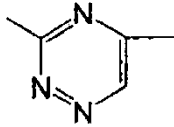
[5]



[6]



[7]



[8]

Het2 representa piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o 1,2-dihidropiridazinilo (el Het2 puede sustituirse por 1 a 3 miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo, halógeno y amino).

20 Se hace una excepción para un compuesto en el que R^{11} es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo (Cada uno del pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo se sustituye por un grupo seleccionado del grupo que consiste en: oxo, $-CH_2-R^{111}$ (R^{111} representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado), un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxi y (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo y además, puede sustituirse por 1 o 2 miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo, alcoxycarbonilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo); Het1 es un grupo de la fórmula [6] y Het2 es pirazinilo o piridilo que puede sustituirse por alquilo.

(C)

R^1 representa cualquiera de los grupos de los siguientes (1) a (3):

30 (1) $-CH_2-R^{11}$ [R^{11} representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, mediante el cual el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, se sustituye por un grupo seleccionado del grupo que consiste en: oxo, $-CH_2-R^{111}$ (R^{111} representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado), un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxi y (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo y además, puede sustituirse por 1 o 2

miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo, alcoxicarbonilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo],

(2) $-O-R^{12}$ [R^{12} representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, mediante el cual el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, puede sustituirse por 1 a 3 miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en: oxo, $-CH_2-R^{121}$ (R^{121} representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado), un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxi, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, alquilo, alcoxicarbonilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo] y

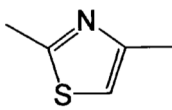
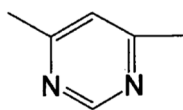
(3) $-CH=R^{13}$ [R^{13} representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, mediante el cual el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, puede sustituirse por 1 a 3 miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en: oxo, $-CH_2-R^{131}$ (R^{131} representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado), un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxi, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, alquilo, alcoxicarbonilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo].

R^2 representa alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, acilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, nitro, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo o ciano.

R^3 representa hidrógeno, halógeno o alcoxi.

Het1 representa cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas químicas [9] y [10].

[Compuesto químico 4]



Het2 representa piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o 1,2-dihidropiridazinilo, mediante el cual el Het2 puede sustituirse por 1 a 3 miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo, halógeno y amino.

Ejemplos de los compuestos preferibles entre los compuestos de la fórmula [1] anterior incluyen amidoderivados de las siguientes (1) a (7) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

(1) (-)-4-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

(2) 4-[(S)-2-(1-pirrolidinilmetil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

(3) 4-[3-(dimetilaminometil)azetidín-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

(4) 4-[(S)-3-(1-pirrolidinil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

(5) 4-{4-[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil]piperazin-1-ilmetil}-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

(6) 4-[(S)-3-(dimetilaminometil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida y

(7) 4-[(3R, 4R)-3-(dimetilamino)-4-metoxipirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida.

Además, en la presente invención, los amidoderivados de las siguientes (1) a (44) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ejemplificarse:

(1) 3-difluorometil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

(2) 3-etil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

- (3) 4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (4) 3,5-dicloro-4-[(S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (5) 3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}benzamida,
- 5 (6) 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (7) 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}benzamida,
- (8) 3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (9) 3-fluorometil-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- 10 (10) 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (11) 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (12) 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (13) 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- 15 (14) 4-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (15) 4-[4-(2-idroxi-etil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (16) 4-[(R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- 20 (17) 4-(1-piperazinilmetil)-3-trifluorometil-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}benzamida,
- (18) 4-(1-piperazinilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (19) 4-(1-piperazinilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (20) 4-(3-carbamoilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- 25 (21) 4-[(S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (22) 4-(3-carbamoil-4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (23) 4-[(S)-3-metilpiperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- 30 (24) 4-[(R)-3-metilpiperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (25) 4-[(S)-3-(N,N-dietilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- 35 (26) 4-[(2R, 4S)-4-(dimetilamino)-2-metilpirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (27) 4-[(S)-3-aminopiperidinometil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (28) 4-[(S)-3-(dimetilamino)piperidinometil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- 40 (29) 4-[(3S, 4R)-3-amino-4-metilpirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (30) 4-[(3S, 4R)-3-(dimetilamino)-4-metilpirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-

2-ilamino]fenil}benzamida,

(31) 4-[(S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

5 (32) 4-[(S)-3,4-dimetilpiperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

(33) 4-[(R)-3,4-dimetilpiperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

(34) 4-[(3R, 4R)-3-(dimetilamino)-4-metoxipirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

10 (35) 4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

(36) 4-(1-metilpiperidin-4-ilidenmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-

(37) 4-[(R)-3-(dimetilaminometil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

(38) 4-(1-metilpiperazin-4-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[6-(3-piridil)pirimidin-4-ilamino]fenil}benzamida,

15 (39) 4-(1-metilpiperazin-4-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[6-(5-pirimidinil)pirimidin-4-ilamino]fenil}benzamida,

(40) 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(4-piridil)tiazol-2-ilamino]fenil}benzamida,

(41) 4-[(R)-3-(dimetilaminometil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

20 (42) 4-(1-metilpiperidin-4-ilidenmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

(43) 4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida y

(44) 4-[3-(dimetilamino)azetidín-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida.

25 Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención como principio activo, por ejemplo, un inhibidor de la tirosina cinasa BCR-ABL. Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica como agente terapéutico para uso en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, un agente terapéutico para uso en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda o un agente terapéutico para uso en el tratamiento de la leucemia mielógena aguda.

30 El compuesto de la presente invención presenta actividad inhibidora de la tirosina cinasa BCR-ABL y es útil como fármaco para uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades tales como leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda y leucemia mielógena aguda (véase, por ejemplo, el documento 9 no de patente).

La presente invención se describirá ahora en detalle.

35 El "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado" incluye un grupo de anillo saturado de 4 a 8 miembros que es un grupo de anillo saturado que tiene al menos un átomo de nitrógeno como átomo que constituye el anillo y también puede tener 1 a 3 miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Cuando el átomo que constituye el anillo es un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre, el átomo de nitrógeno o el átomo de azufre puede formar un óxido. Ejemplos del mismo incluyen: pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidínulo, morfolinilo, tiomorfolinilo y hexahidro-1H-1,4-diazepínulo. Sin embargo, el "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado" de R¹³ se limita a unos en los que 40 el átomo que constituye el anillo que se une a R¹³ por un doble enlace y el átomo que constituye el anillo adyacente al mismo son átomos de carbono y, por ejemplo, -CH=R¹³ incluye piperidin-4-ilidenometilo.

"Alquilo" incluye grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 10 carbonos, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Grupos alquilo lineales que tienen 1 a 3 átomos de carbono son preferidos en particular.

45 El resto alquilo de "dialquilaminoalquilo", "alcoxi", "alcoxycarbonilo", "haloalquilo", "hidroxialquilo", "monoalquilamino", "dialquilamino", "monoalquilcarbamoilo", "dialquilcarbamoilo", "alcoxialquilo" e "hidroxialquilo" incluye el alquilo ya mencionado.

"Halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo" incluye monohaloalquilo, dihaloalquilo y trihaloalquilo y el resto halógeno de "haloalquilo" incluye el halógeno ya mencionado. "Haloalquilo" incluye fluorometilo, 2-fluoroetilo, difluorometilo, trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

5 "Acilo" incluye grupos acilo que tienen 1 a 11 carbonos, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, benzoílo, 1-naftoílo y 2-naftoílo.

"Piridilo" incluye 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo.

"Pirimidinilo" incluye 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo y 5-pirimidinilo.

"Pirazinilo" incluye 2-pirazinilo.

10 "Piridazinilo" incluye 3-piridazinilo y 4-piridazinilo.

"1,2-dihidropiridazinilo" incluye 1,2-dihidropiridazin-3-ilo y 1,2-dihidropiridazin-4-ilo.

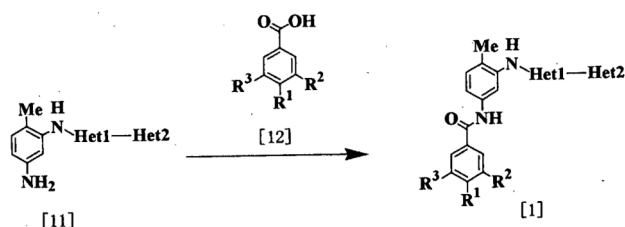
15 El "grupo amino cíclico saturado" incluye un grupo de anillo saturado de 4 a 8 miembros que es un grupo amino cíclico saturado que tiene al menos un átomo de nitrógeno como átomo que constituye el anillo y también puede tener 1 a 3 miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Cuando el átomo que constituye el anillo es un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre, el átomo de nitrógeno o el átomo de azufre pueden formar un óxido. Ejemplos del mismo incluyen: 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-azetidino, 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

20 El compuesto de la presente invención puede producirse de compuesto conocido de por sí o un compuesto intermedio que puede producirse con facilidad, por ejemplo, por el siguiente método. En la producción del compuesto de la presente invención, es frecuente que se usen las materias primas para reacción después de protegerse con grupos protectores adecuados por los métodos conocidos de por sí, cuando las materias primas tienen sustituyentes que afectan a la reacción. Después de la reacción, pueden eliminarse los grupos protectores por métodos conocidos de por sí.

25 Procedimiento 1

[Compuesto químico 5]



[en el que R¹, R², R³, Het1 y Het2 son como se definió anteriormente].

30 Esta reacción es una reacción de condensación de un compuesto [11] y un compuesto [12] y se lleva a cabo, por lo tanto, por métodos conocidos de por sí usados en las reacciones de condensación. Puede producirse un compuesto [1] haciendo reaccionar un ácido carboxílico como compuesto [12] o un derivado reactivo del mismo con una amina como compuesto [11]. Ejemplos de los derivados reactivos del compuesto [12] incluyen los que se usan normalmente en la reacción de formación por condensación de amida, por ejemplo, haluro de ácido (por ejemplo, cloruro de ácido, bromuro de ácido, etc.), anhídrido de ácido mixto, imidazolida y amida activa. Cuando se usa el ácido carboxílico [12], se usa un agente de condensación (por ejemplo, 1,1'-oxalildiimidazol, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, dicitlohexilcarbodiimida, cianofosfonato de dietilo, difenilfosforilazida, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio) y la reacción se lleva a cabo a -20 °C a 100 °C en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropil-N-etilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, 4-(dimetilamino)piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, etc.). El disolvente no está limitado específicamente siempre que no esté implicado en la reacción y los ejemplos del mismo incluyen éteres tales como tetrahidrofurano y dietil éter; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; hidrocarburos tales como benceno y tolueno; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano y mezclas de disolventes de los mismos. En ese caso, también puede añadirse aditivos (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida, etc.). El tiempo de la reacción varía dependiendo de los

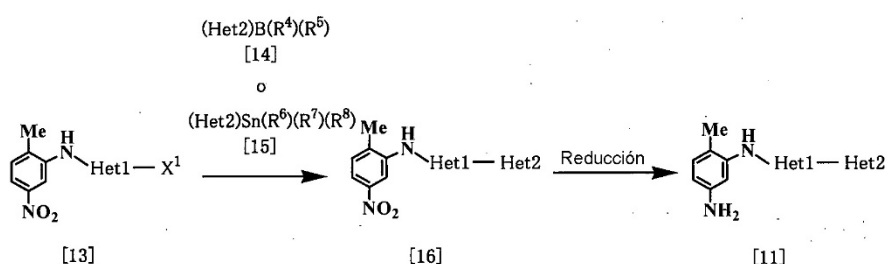
tipos de materia prima y el agente de condensación y la temperatura de la reacción, pero normalmente es preferiblemente de 30 minutos a 24 horas. La cantidad del compuesto [12] y el agente de condensación es preferiblemente 1 a 3 moles por mol del compuesto [11]. Cuando se usa un haluro de ácido como derivado reactivo del compuesto [12], la reacción se lleva a cabo a -20 °C a 100 °C usando un disolvente de piridina tal como piridina o 4-metilpiridina o la misma base y disolvente que los descritos anteriormente. También puede añadirse 4-(dimetilamino)piridina como aditivo. El tiempo de la reacción varía dependiendo del tipo de haluro de ácido y la temperatura de la reacción, pero normalmente es preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

Procedimiento de preparación de compuesto [11] bruto para uso en el procedimiento 1

El compuesto [11] como compuesto bruto en el que Het1 es un grupo de la fórmula [6] puede prepararse, por ejemplo, de la misma manera que se describe en el documento 1 de patente.

El compuesto [11] como el compuesto bruto en el que Het1 es un grupo de la fórmula [4], [5], [7] o [9] puede prepararse de la siguiente manera:

[Compuesto químico 6]



[en donde Het1 y Het2 son como se definió anteriormente; R⁴ y R⁵ pueden ser iguales o diferentes entre sí y representan alquilo o hidroxilo; R⁶, R⁷ y R⁸ representan alquilo y X¹ representa halógeno].

Etapa 1

Esta reacción es una reacción de acoplamiento cruzado usando un compuesto [13] y un compuesto [14] de organoboro o un compuesto [15] de organoestaño y puede llevarse a cabo por métodos conocidos de por sí. Por ejemplo, esta reacción se lleva a cabo a 20 °C a 200 °C en un disolvente adecuado en presencia de un catalizador de paladio. Como catalizador de paladio, normalmente se utilizan tetraquis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio y diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio. El disolvente de la reacción no está limitado específicamente siempre que no esté implicado en la reacción y los ejemplos del mismo incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; alcoholes tales como metanol y etanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; hidrocarburos tales como benceno, tolueno y xileno; aminas orgánicas tales como piridina y trietilamina y mezclas de disolventes de los mismos. Cuando se usa el compuesto [14], es esencial la adición de una base (por ejemplo, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, fosfato tripotásico, etc.). El tiempo de la reacción varía dependiendo del tipo de materia prima y la temperatura de la reacción, pero normalmente es preferiblemente de 1 hora a 48 horas.

Etapa 2

Esta reacción es una reacción de reducción de un grupo nitro aromático de un compuesto [16] en un grupo amino y se lleva a cabo, por lo tanto, por métodos conocidos de por sí usados en la reacción de reducción. El método incluye, por ejemplo, un método para tratamiento con zinc o estaño en condiciones ácidas. Según el método de reducción catalítica, por ejemplo, puede llevarse a cabo hidrogenación usando platino, Níquel Raney, platino-carbono (Pt-C), paladio-carbono (Pd-C) o complejo de rutenio como catalizador. Además, son ejemplos un método para usar un sulfuro tal como ditionito de sodio y un método para reducción con formiato de amonio o hidrazina en presencia de un catalizador metálico.

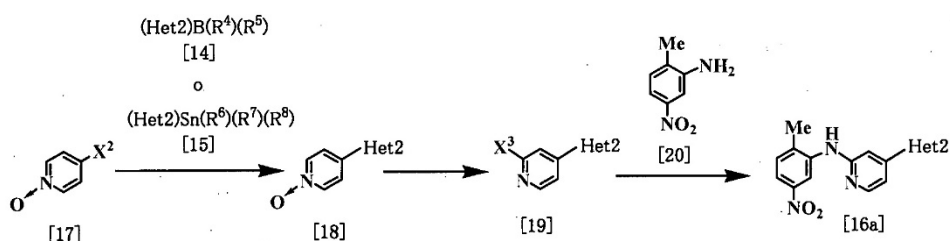
El compuesto [13] como el compuesto bruto en el que Het1 es un grupo de la fórmula [4] puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar 2,4-dicloropiridina (preparada, por ejemplo, por la adaptación del método descrito en el documento 12 no de patente) con 2-metil-5-nitroanilina según el método de J. P. Wolfe et al. usando un catalizador de paladio (véanse los documentos 10 y 11 no de patente). Cuando Het1 es un grupo de la fórmula [5], el compuesto puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar 1-bromo-3-yodobenceno con 2-metil-5-nitroanilina. Cuando Het1 es un grupo de la fórmula [7], el compuesto puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar 2,6-dicloropirazina con 2-metil-5-nitroanilina. Cuando Het1 es un grupo de la fórmula [9], el compuesto puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar 4,6-dicloropirimidina con 2-metil-5-nitroanilina. El disolvente de la reacción no está limitado específicamente siempre que no esté implicado en la reacción y ejemplos del mismo

incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos tales como benceno, tolueno y xileno y mezclas de disolventes de los mismos. La reacción se lleva a cabo a 70 °C a 100 °C en presencia de una base. Ejemplos del catalizador de paladio incluyen tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), acetato de paladio (II) y tri(o-tolilfosfina)paladio (0). Normalmente, la cantidad de paladio es preferiblemente de 0,5 % en moles a 4 % en moles basándose en el arilo halogenado. Como ligando del catalizador de paladio, por ejemplo, pueden usarse 1,3-bis(difenilfosfina)propano, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno y (±)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo [(±)-BINAP]. Ejemplos de la base incluyen t-butoxido de sodio, t-butoxido de potasio, carbonato de cesio, carbonato de potasio y carbonato de sodio. El tiempo de la reacción varía dependiendo del tipo de materia prima y la temperatura de la reacción, pero normalmente es preferiblemente de 1 hora a 36 horas.

El compuesto [13] también se puede preparar haciendo reaccionar 2,4-dicloropiridina, por ejemplo, cuando Het1 es un grupo de la fórmula [4] o haciendo reaccionar 4,6-dicloropirimidina, por ejemplo, cuando Het1 es un grupo de la fórmula [9], con 2-metil-5-nitroanilina a 20 °C a 200 °C en un disolvente adecuado o en ausencia de un disolvente en presencia o ausencia de una base. Ejemplos de la base incluyen piridina, trietilamina, N,N-diisopropil-N-etilamina, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio e hidróxido de potasio. El disolvente que se tiene que usar no está limitado específicamente siempre que no esté implicado en la reacción y ejemplos del mismo incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, dibutil éter y 1,4-dioxano; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; hidrocarburos tales como benceno y tolueno; alcoholes tales como etilenglicol y 2-metoxietanol; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano; dimetilsulfóxido y mezclas de disolventes de los mismos. El tiempo de la reacción varía dependiendo del tipo de materia prima y la temperatura de la reacción, pero normalmente es preferiblemente de 1 hora a 24 horas.

El compuesto [16a] como el compuesto bruto (compuesto [16] en el que Het1 es un grupo de la fórmula [4]) también puede prepararse, por ejemplo, de la siguiente manera:

[Compuesto químico 7]



[en donde R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y Het2 son como se definió anteriormente y X² y X³ representan halógeno].

Etapas 1

Esta reacción es una reacción de acoplamiento cruzado usando un compuesto [17] y un compuesto [14] de organoboro o un compuesto [15] de organoestaño y puede llevarse a cabo de la misma manera que se describió anteriormente.

Etapas 2

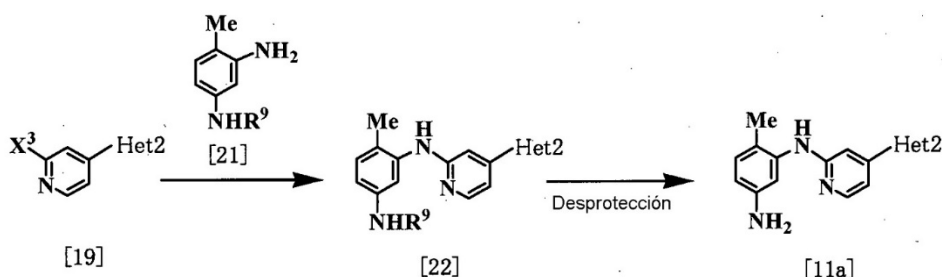
Un compuesto [19] se prepara por halogenación de un compuesto [18]. La reacción se lleva a cabo, por lo tanto, por métodos conocidos de por sí. La reacción se lleva a cabo normalmente usando oxiclorigenato de fósforo, oxibromuro de fósforo, pentacloruro de fósforo o pentabromuro de fósforo con o sin disolvente. El disolvente de la reacción no está limitado específicamente siempre que no esté implicado en la reacción y ejemplos del mismo incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, dibutil éter y 1,4-dioxano; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano y mezclas de disolventes de los mismos. La reacción se lleva a cabo normalmente a temperatura ambiente a 130°C y normalmente el tiempo de la reacción es preferiblemente de 20 minutos a 24 horas.

Etapas 3

Un compuesto [16a] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [19] con un compuesto [20] según el método anterior usando un catalizador de paladio (véanse, por ejemplo, los documentos 10 y 11 no de patente).

Un compuesto [11a] (compuesto [11] en el que Het1 es un grupo de la fórmula [4]) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [19] con un compuesto [21] según el método anterior usando un catalizador de paladio (véanse, por ejemplo, los documentos 10 y 11 no de patente) para proporcionar un compuesto [22] y desproteger el compuesto [22].

[Compuesto químico 8]



[en donde Het2 y X³ son como se definió anteriormente y R⁹ representa un grupo protector]

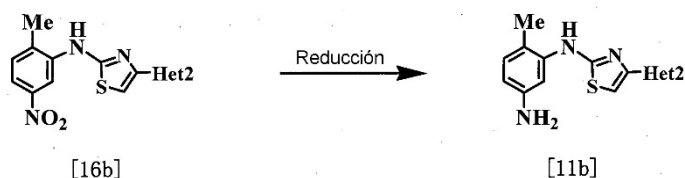
Etapa 1

- 5 El compuesto [21] bruto puede prepararse protegiendo el 2,4-diaminotolueno con un grupo protector adecuado por métodos conocidos de por sí. Ejemplos del grupo protector incluyen derivados de acilo tales como benzoílo, acetilo y formilo y derivados de tipo uretano tales como benciloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo y 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo. Un compuesto [22] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [19] con el compuesto [21] usando el catalizador de paladio anterior.

Etapa 2

- 10 En la reacción de desprotección del compuesto [22], se retira un grupo protector de tipo acilo por hidrólisis usando ácido o álcali o se retira con amoníaco, agua o hidrazina. Ejemplos del ácido usado en la hidrólisis incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico y ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. El disolvente de la reacción no está limitado específicamente siempre que no esté implicado en la reacción y ejemplos del mismo incluyen alcoholes tales como metanol y etanol; éteres tales como tetrahydrofurano y 1,4-dioxano; agua y mezclas de disolventes de los mismos. La temperatura de la reacción es de 0 °C a 100 °C y el tiempo de la reacción es normalmente de varios minutos a 24 horas. Cuando el grupo protector es un derivado de tipo uretano, puede retirarse el grupo protector por hidrogenación usando un catalizador de paladio o retirarse con ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, yoduro de trimetilsililo o trifluoruro de boro, aunque dependiendo del tipo de grupo protector.
- 20 El compuesto [11b] como el compuesto [11] bruto, en el que Het1 es un grupo de la fórmula [10], puede prepararse llevando a cabo el mismo método que, por ejemplo, en el documento 13 no de patente para preparar el compuesto [16b] y reducir después el grupo nitro aromático al grupo amino como se describe de ahora en adelante.

[Compuesto químico 9]



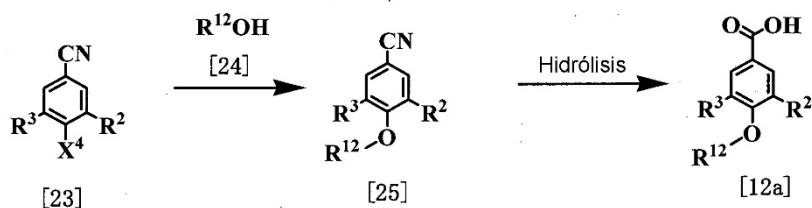
25

[en donde Het2 es como se definió anteriormente].

Procedimiento de preparación de compuesto [12] bruto para uso en el procedimiento 1

El compuesto [12a] como el compuesto [12] bruto puede prepararse, por ejemplo, de la siguiente manera:

[Compuesto químico 10]



30

[en donde R², R³ y R¹² son como se definió anteriormente y X⁴ representa halógeno].

Etapa 1

Puede prepararse un compuesto [25] por una formación de unión éter entre un arilo [23] halogenado y un alcohol [24]. Esta reacción es una reacción de sustitución nucleófila del compuesto [23] y alcoholes y se lleva a cabo por métodos conocidos de por sí. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado en presencia de una base.

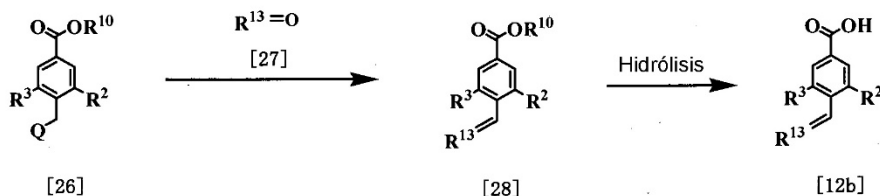
5 Ejemplos de la base usada preferiblemente incluyen cualquier material básico que se use normalmente (por ejemplo, piridina, trietilamina), alcóxidos de metales alcalinos (por ejemplo, t-butoxido de potasio), hidruro de metal (por ejemplo, de hidruro de sodio) y bases inorgánicas (por ejemplo, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio). El disolvente que se tiene que usar no está limitado específicamente siempre que no esté implicado en la reacción y ejemplos del mismo incluyen éteres tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; hidrocarburos tales como benceno y tolueno; dimetilsulfóxido; agua y mezclas de disolventes de los mismos. La temperatura de la reacción es normalmente de -78 °C a 200 °C. El tiempo de la reacción varía dependiendo del tipo de materia prima y la temperatura de la reacción, pero normalmente es preferiblemente de 30 minutos a 24 horas. Además, en dicha reacción de sustitución, se usa polvo de cobre, haluro de cobre (I) o alcóxido de cobre como catalizador. Como método alternativo, puede usarse un método para usar un catalizador de paladio de A. Aranyos, et al. o G. Mann, et al. (véanse, por ejemplo, los documentos 14 y 15 no de patente) para preparar el compuesto [25] del arilo [23] halogenado y el alcohol [24].

Etapa 2

20 Puede prepararse un compuesto [12a] hidrolizando el compuesto [25]. La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente adecuado en presencia de un ácido o una base. Ejemplos del ácido usado en la hidrólisis incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico y ácidos orgánicos tales como ácido acético y ácido fórmico y ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Ejemplos del disolvente de la reacción incluyen alcoholes tales como metanol, etanol y etilenglicol; éteres tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; agua y mezclas de disolventes de los mismos. La temperatura de la reacción es de 0 °C a 200 °C y normalmente el tiempo de la reacción es preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

El compuesto [12b] como el compuesto [12] bruto puede prepararse, por ejemplo, de la siguiente manera:

[Compuesto químico 11]



30 [en donde R², R³ y R¹³ son como se definió anteriormente; R¹⁰ representa alquilo y Q representa sal de haluro de dialcoxifosforilo o dialcoxifosforilo].

Etapa 1

35 Esta reacción es una reacción de Wittig o reacción de Horner-Emmons de un compuesto [26] de organofósforo y un compuesto [27] y se lleva a cabo, por lo tanto, por métodos conocidos de por sí tales como la reacción de Wittig o reacción de Horner-Emmons. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado en presencia de una base a -78 °C a 150 °C. Ejemplos de la base que se tiene que usar incluyen n-butilitio, hidruro de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de potasio y diisopropilamida de litio. El disolvente que se tiene que usar no está limitado específicamente siempre que no esté implicado en la reacción y ejemplos del mismo incluyen éteres tales como tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano, amidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; alcoholes tales como metanol y etanol; hidrocarburos tales como n-hexano, benceno y tolueno; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano; dimetilsulfóxido y mezclas de disolventes de los mismos. El tiempo de la reacción varía dependiendo del tipo de materia prima y el agente de condensación y la temperatura de la reacción, pero normalmente es preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

45 El compuesto [26] como materia prima es una sal de haluro de alquil(triaril)fosfonio o alquil(dialcoxi)fosforilo, cada uno de los cuales puede prepararse por la adaptación del método descrito en los documentos 16 y 17 no de patente.

Etapa 2

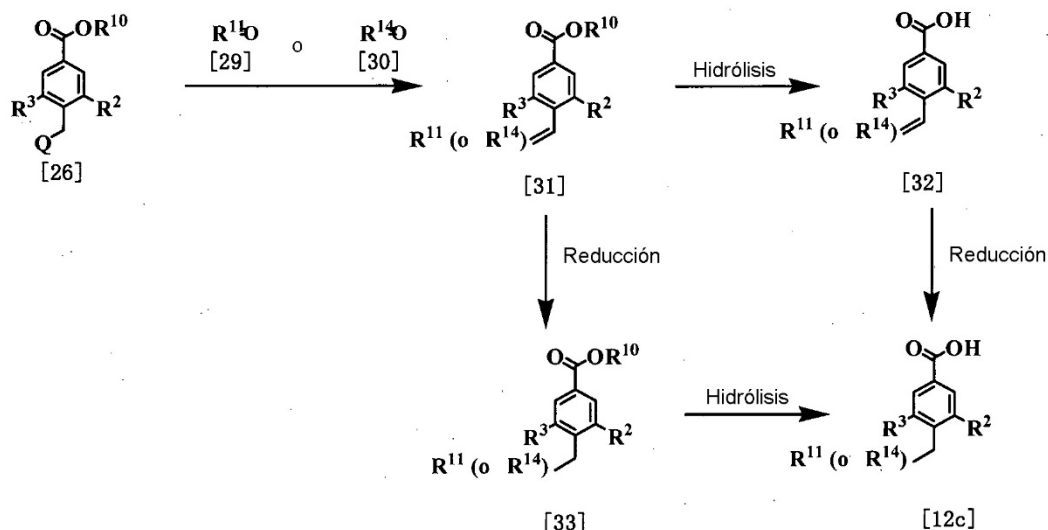
Puede prepararse un compuesto [12b] hidrolizando el compuesto [28]. La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente adecuado en presencia de un ácido o una base. Ejemplos del ácido usado en la hidrólisis incluyen

ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico y los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Ejemplos del disolvente de la reacción incluyen alcoholes tales como metanol y etanol; éteres tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; agua y mezclas de disolventes de los mismos. La temperatura de la reacción es de 0 °C a 100 °C y normalmente el tiempo de la reacción es preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

5

El compuesto [12c] como el compuesto [12] bruto puede prepararse, por ejemplo, de la siguiente manera:

[Compuesto químico 12]



[en donde R², R³, R¹⁰, R¹¹, R¹⁴ y Q son como se definió anteriormente].

10 Etapa 1

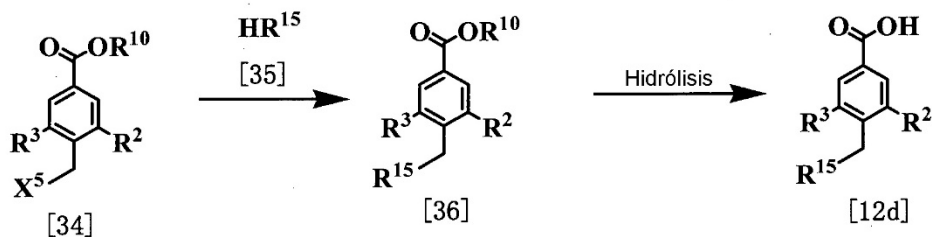
Esta reacción es una reacción de Wittig o reacción de Horner-Emmons de un compuesto [26] de organofósforo y un compuesto [29] o un compuesto [30] y puede llevarse a cabo por adaptación de un método general para sintetizar [28] del [26] descrito anteriormente.

Etapa 2

15 Puede prepararse un compuesto [12c] hidrolizando el compuesto [31] para preparar un compuesto [32] y reduciendo después el compuesto [32]. Alternativamente, el compuesto [12c] puede prepararse reduciendo el compuesto [31] para preparar un compuesto [33] e hidrolizando después el compuesto [33]. La reacción de hidrólisis puede llevarse a cabo por adaptación de un método general para sintetizar [12b] del [28] descrito anteriormente. La reacción de reducción puede llevarse a cabo por métodos conocidos de por sí.

20 Además, en el caso donde R¹¹ o R¹⁴ es un grupo amino cíclico saturado, puede prepararse, por ejemplo, por el siguiente método:

[Compuesto químico 13]



25 [en el que R², R³ y R¹⁰ son como se definió anteriormente; R¹⁵ representa un grupo amino cíclico saturado; X⁵ representa un grupo saliente tal como Cl, Br, I, p-toluenosulfoniloxi y metanosulfoniloxi].

Etapa 1

Puede prepararse un compuesto [36] condensando un compuesto [34] (que puede prepararse, por ejemplo, por la adaptación del método descrito en el documento 18 no de patente) con una amina [35] cíclica saturada (en donde el grupo X^5 saliente representa un grupo saliente tales como halógeno, p-toluenosulfoniloxi y metanosulfoniloxi). Esta reacción es una reacción de sustitución nucleófila del compuesto [34] y aminas y se lleva a cabo por métodos conocidos de por sí. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado usando una amina exceso o en presencia de una base. Ejemplos de base preferible incluyen piridina, trietilamina, N,N-diisopropil-N-etilamina, carbonato de potasio e hidrogenocarbonato de sodio. El disolvente que se tiene que usar no está limitado específicamente siempre que no esté implicado en la reacción y ejemplos del mismo incluyen éteres tales como tetrahidrofurano y dietil éter; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; hidrocarburos tales como benceno y tolueno; alcoholes tales como metanol y etanol; agua y mezclas de disolventes de los mismos. La temperatura de la reacción es normalmente de 0 °C a 100 °C. El tiempo de la reacción varía dependiendo del tipo de materia prima y la temperatura de la reacción, pero normalmente es preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

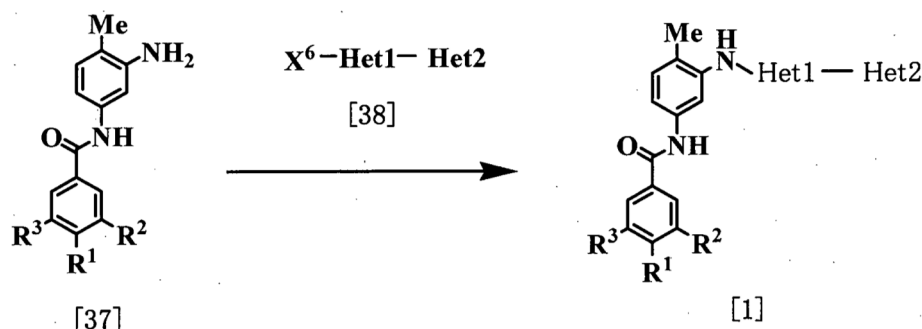
Etapa 2

15 Puede prepararse un compuesto [12d] hidrolizando el compuesto [36].

Esta reacción es una reacción de hidrólisis de ésteres y puede llevarse a cabo por adaptación de un método general para sintetizar [12b] del [28] descrito anteriormente.

Procedimiento 2

[Compuesto químico 14]



20 [en donde R^1 , R^2 , R^3 , Het1 y Het2 son como se definió anteriormente; X^6 representa Cl, Br, I o SR^{16} (en donde R^{16} representa alquilo)].

25 Puede prepararse un compuesto [1] haciendo reaccionar un compuesto [37] con un compuesto [38]. La reacción se lleva a cabo a 20 °C a 200 °C en ausencia de un disolvente o un disolvente adecuado en presencia o ausencia de una base. Ejemplos de la base incluyen: piridina, trietilamina, N,N-diisopropil-N-etilamina, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio e hidróxido de potasio. El disolvente no está limitado específicamente siempre que no esté implicado en la reacción y ejemplos del mismo incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, dibutil éter y 1,4-dioxano; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; hidrocarburos tales como benceno y tolueno; alcoholes tales como etilenglicol y 2-metoxietanol; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano; dimetilsulfóxido y mezclas de disolventes de los mismos. El tiempo de la reacción varía dependiendo del tipo de materia prima y la temperatura de la reacción, pero normalmente es preferiblemente de 1 hora a 24 horas.

35 Además, el compuesto [1] puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [37] con el compuesto [38] usando un método que usa el catalizador de paladio como se describe en el procedimiento 1 (véanse, por ejemplo, los documentos 10 y 11 no de patente).

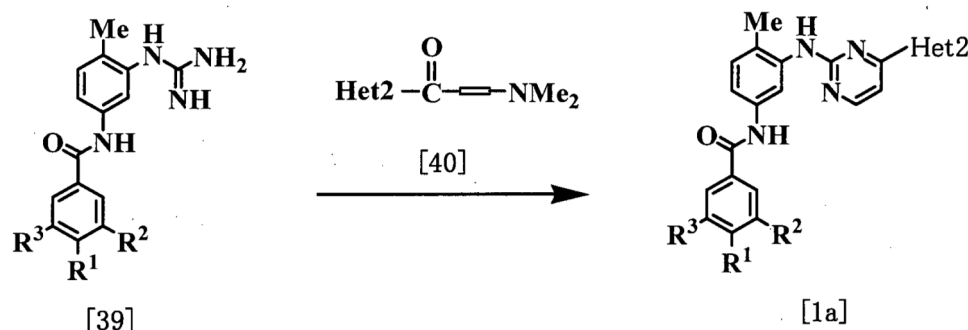
El compuesto [37] como el compuesto bruto puede prepararse, por ejemplo, condensando 2,4-diaminotolueno con ácido carboxílico como compuesto [12] o un derivado reactivo del mismo por adaptación del procedimiento 1.

40 El compuesto [38] como el compuesto bruto puede prepararse usando 2,6-dibromopiridina, por ejemplo, cuando Het1 es un grupo de la fórmula [2]; 3,5-dibromopiridina, por ejemplo, cuando Het1 es un grupo de la fórmula [3]; 2,4-dibromopiridina, por ejemplo, cuando Het1 es un grupo de la fórmula [4]; 1,3-dibromobenceno, por ejemplo, cuando Het1 es un grupo de la fórmula [5]; 2,4-dicloropirimidina, por ejemplo, cuando Het1 es un grupo de la fórmula [6] y 2,6-dicloropirazina, por ejemplo, cuando Het1 es un grupo de la fórmula [7] según el procedimiento 4 descrito de ahora en adelante. Cuando Het1 es un grupo de la fórmula [4], el compuesto [38] también se puede preparar por el

45 método descrito en el procedimiento 1 ya mencionado.

Procedimiento 3

[Compuesto químico 15]



5

[en donde R¹, R², R³ y Het2 son como se definió anteriormente].

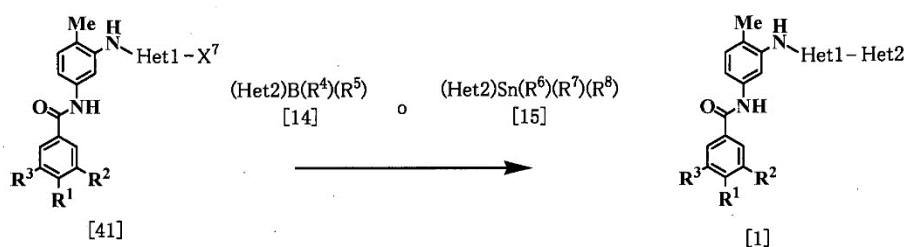
Puede prepararse un compuesto [1a] (compuesto [1] en donde Het1 es un grupo de la fórmula [6]) haciendo reaccionar un compuesto [39] o su sal de adición de ácido con un compuesto [40]. La reacción se lleva a cabo a 20 °C a 200 °C en un disolvente adecuado. El disolvente que se tiene que usar no está limitado específicamente siempre que no esté implicado en la reacción y ejemplos del mismo incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metoxietanol. La cantidad del compuesto [40] que se tiene que usar es de 1 a 2 veces mol y preferiblemente de 1 a 1,2 veces mol, por mol del compuesto [39]. El tiempo de la reacción varía dependiendo del tipo de materia prima y la temperatura de la reacción, pero normalmente es preferiblemente de 30 minutos a 30 horas. Cuando se usa la sal de adición de ácido del compuesto [39], la reacción puede llevarse a cabo añadiendo una base adecuada (por ejemplo, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.).

El compuesto [39] como el compuesto bruto puede prepararse en la forma de una sal libre o una sal de adición de ácido haciendo reaccionar el compuesto [37] con cianamida por el método descrito en el documento (véase, por ejemplo, el documento 19 no de patente).

El compuesto [40] como el compuesto bruto puede prepararse, por ejemplo, por la adaptación del método descrito en el Documento 1 de patente.

Procedimiento 4

[Compuesto químico 16]



25

[en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, Het1 y Het2 son como se definió anteriormente y X⁷ representa halógeno].

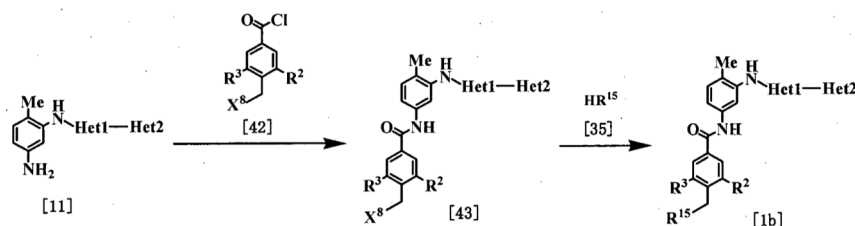
Esta reacción es una reacción de acoplamiento cruzado usando un compuesto [41] y un compuesto [14] de organoboro o un compuesto [15] de organoestaño y puede llevarse a cabo por métodos conocidos de por sí. Por ejemplo, esta reacción se lleva a cabo a 20 °C a 200 °C en un disolvente adecuado en presencia de un catalizador de paladio. Como catalizador de paladio, se utilizan normalmente tetraquis(trifenilfosfino)paladio, diclorobis(trifenilfosfino)paladio y diclorobis(tri-*o*-tolilfosfino)paladio. El disolvente de la reacción no está limitado específicamente siempre que no esté implicado en la reacción y ejemplos del mismo incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; alcoholes tales como metanol y etanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; hidrocarburos tales como benceno, tolueno y xileno; aminas orgánicas tales como piridina y trietilamina y mezclas de disolventes de los mismos. Cuando se usa el compuesto [14], la

adición de una base (por ejemplo, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, fosfato tripotásico, etc.) es esencial. El tiempo de la reacción varía dependiendo del tipo de materia prima y la temperatura de la reacción, pero normalmente es preferiblemente de 1 hora a 48 horas.

- 5 El compuesto [41] como el compuesto bruto puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto [37] con 4-hidroxi-2-(metiltilio)piridina cuando Het1 es un grupo de la fórmula [4] o haciendo reaccionar un compuesto [37] con 4-hidroxi-2-(metiltilio)pirimidina y tratando el producto de reacción con oxiclورو de fósforo (véase, por ejemplo, el documento 20 no de patente) cuando Het1 es un grupo de la fórmula [6] o reaccionando por el método descrito en el documento (véase, por ejemplo, el documento 21 no de patente) usando un compuesto [37] y 2,4-dicloropirimidina cuando Het1 es un grupo de la fórmula [6].

10 Procedimiento 5

[Compuesto químico 17]



[en donde R², R³ y R¹⁵, Het1 y Het2 son como se definió anteriormente y X⁶ representa halógeno].

Etapa 1

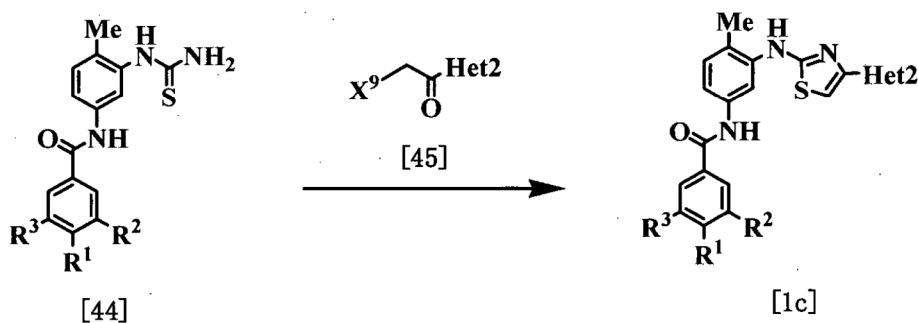
- 15 Esta reacción se lleva a cabo condensando un compuesto [11] y cloruro [42] de ácido según el método descrito en el procedimiento 1.

Etapa 2

- 20 Puede prepararse un compuesto [1b] (el compuesto [1] en donde R¹ es -CH₂-R¹⁵) condensando un compuesto [43] con una amina [35]. Esta reacción es una reacción de condensación de cloruro de ácido y aminas y se lleva a cabo por métodos conocidos de por sí. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado usando una amina en exceso o en presencia de una base. Ejemplos de base preferible incluyen piridina, trietilamina, N,N-diisopropil-N-etilamina, carbonato de potasio e hidrogenocarbonato de sodio. El disolvente no está limitado específicamente siempre que no esté implicado en la reacción y ejemplos del mismo incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, dietil éter y 1,3-dioxano; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; hidrocarburos tales como benceno y tolueno; alcoholes tales como metanol y etanol; agua y mezclas de disolventes de los mismos. La temperatura de la reacción es normalmente de 0 °C a 100 °C. El tiempo de la reacción varía dependiendo del tipo de materia prima y la temperatura de la reacción, pero normalmente es preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

Procedimiento 6

- 30 [Compuesto químico 18]



[en donde R¹, R², R³ y Het2 son como se definió anteriormente y X⁹ representa halógeno].

Puede prepararse un compuesto [1c] (compuesto [1] en donde Het1 es un grupo de la fórmula [10]) haciendo reaccionar un compuesto [44] y un compuesto [45] o su sal de adición de ácido para formar un anillo. Esta reacción

puede llevarse a cabo por métodos conocidos de por sí como un método para sintetizar un derivado de 2-aminotiazol (véase, por ejemplo, el documento 13 no de patente).

5 El aminoderivado según la presente invención puede usarse en la forma de una base libre como un medicamento, sin embargo, también puede usarse como una sal farmacéuticamente aceptable preparada por métodos conocidos de por sí. Estas sales incluyen sales de ácidos minerales tales como: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y sales de ácidos orgánicos tales como: ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido metanosulfónico.

10 El hidrocloreto del aminoderivado según la presente invención, por ejemplo, puede obtenerse por disolución del aminoderivado según la presente invención en una disolución alcohólica, una disolución de acetato de etilo o una disolución de éter del cloruro de hidrógeno.

15 Como se muestra en los ejemplos de ensayo descritos de ahora en adelante, el compuesto de la presente invención presenta alta actividad inhibitoria de la tirosina cinasa BCR-ABL cuando se compara con un derivado de pirimidina descrito específicamente en el documento 1 de patente. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención es útil como agente preventivo o agente terapéutico para enfermedades implicadas en la tirosina cinasa BCR-ABL, por ejemplo, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda y leucemia mielógena aguda.

20 Cuando el compuesto de la presente invención se administra como un medicamento, puede administrarse a mamíferos, incluyendo seres humanos, por sí mismo o como una composición farmacéutica en la que el compuesto está contenido en un vehículo no tóxico e inerte farmacéuticamente aceptable en la proporción de, por ejemplo, 0,1 % a 99,5 % o preferiblemente 0,5 % a 90 %.

25 Se usa uno o más agentes auxiliares para formulación tales como cargas o un diluyente sólido, semisólido o líquido. Es deseable administrar la composición farmacéutica en una forma farmacéutica unitaria. La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por vía intravenosa, por vía oral, directamente al tejido diana, por vía tópica (por ejemplo, por vía transdérmica) o por vía rectal. Por supuesto se emplea una forma farmacéutica adecuada para cualquiera de los modos de administración descritos anteriormente. Es deseable administrarla por vía oral.

30 Es deseable fijar la dosis del compuesto como inhibidor de la tirosina cinasa BCR-ABL o un agente terapéutico para leucemia mieloide crónica considerando el estado del paciente, tal como la edad, el peso corporal y las características y la gravedad de la enfermedad y otros factores tales como la vía de administración; pero normalmente para los adultos, una cantidad en el intervalo de 0,1 mg/persona a 1000 mg/persona al día y preferiblemente 1 mg/persona a 500 mg/persona al día, es en general una dosis del compuesto de la presente invención.

En algunos casos, cantidades por debajo de este intervalo son suficientes, y a la inversa, en otros casos se requieren cantidades mayores. Se puede administrar dividiendo la dosis total en dos o tres dosis al día.

Ejemplos

35 La presente invención se describirá ahora con más detalle como ejemplos de referencia, ejemplos, ejemplos de ensayo y ejemplos de formulación del compuesto de la presente invención.

Ejemplo de referencia 1

Hidrocloreto del cloruro de 3-etil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoílo

Etapa 1

40 3-Yodo-4-metilbenzoato de etilo

45 Se suspendieron 40,61 g de ácido 3-yodo-4-metilbenzoico en 406 ml de etanol y se añadieron 9,1 ml de ácido sulfúrico concentrado y después se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 24 horas. Después se separó por destilación el disolvente a presión reducida, se mezcló el residuo con agua con hielo, se alcalinizó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo dos veces. Se lavaron los extractos a su vez con agua y disolución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener 44,44 g de un producto bruto como un producto oleoso pardo.

Etapa 2

4-(Bromometil)-3-yodobenzoato de etilo

50 Se disolvieron 44,4 g de 3-yodo-4-metilbenzoato de etilo obtenido en la etapa 1 en 550 ml de tetracloruro de carbono y se añadieron al mismo 25,3 g de N-bromosuccinimida y 355 mg de peróxido de benzoílo y después se calentó la

disolución de reacción para hacerla hervir a reflujo con exposición a la luz de una lámpara incandescente (1500 W) durante 8 horas. Se eliminaron las sustancias insolubles por filtración y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida para obtener 56,99 g de un producto bruto como cristales violetas rojizos.

5 Etapa 3

3-Yodo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoato de etilo

Se disolvieron 57,0 g de 4-(bromometil)-3-yodobenzoato de etilo obtenido en la etapa 2 en 570 ml de tetrahidrofurano anhidro y después de añadir 22,8 g de carbonato de potasio, se añadieron gota a gota 12,1 g de N-metilpiperazina en 70 ml de disolución de tetrahidrofurano durante 20 minutos al tiempo que se agitaba a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se eliminaron las sustancias insolubles por filtración y se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 32,9 g del compuesto objetivo como un producto oleoso amarillo.

Etapa 4

15 4-(4-Metilpiperazin-1-ilmetil)-3-(trimetilsilaniletinil)benzoato de etilo

A 3,77 g de 3-yodo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoato de etilo obtenido en la etapa 3, se añadieron a su vez 34 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (II), 19 mg de yoduro de cobre, 1,65 ml de trimetilsililacetileno y 38 ml de trietilamina y se calentó la disolución de reacción para hacerla hervir a reflujo a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de argón. Se enfrió con aire la disolución de reacción, se retiraron por filtración las sustancias insolubles, se lavaron las sustancias insolubles con acetato de etilo y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo y se lavó la mezcla a su vez con amoníaco acuoso al 5 %, agua y disolución salina saturada y después se separó por destilación la capa orgánica a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 2,60 g del compuesto objetivo como un producto oleoso amarillo.

25 Etapa 5

3-Etil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoato de etilo

Se añadieron 2,60 g de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-(trimetilsilaniletinil)benzoato de etilo obtenido en la etapa 4 en 13 ml de metanol y 3,0 g de carbonato de potasio al mismo y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante un minuto. Después se separó por destilación el disolvente a presión reducida, se añadió acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y se separó la capa acuosa. Se lavó la capa orgánica dos veces con agua y con disolución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en 26 ml de etanol y se añadieron 260 mg de paladio-carbono al 10% y después se hidrógeno la mezcla a temperatura ambiente a 4 atm durante 15 horas. Se retiró el catalizador por filtración y se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida para obtener 1,83 g de un producto bruto como un producto oleoso amarillo.

Etapa 6

Ácido 3-etil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoico

Se disolvieron 1,83 g de 3-etil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoato de etilo obtenido en la etapa 5 en 20 ml de etanol y se añadieron 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N al mismo y después se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 2 horas. Se neutralizó la disolución de la reacción añadiendo 10 ml de ácido clorhídrico 1 N con enfriamiento con hielo. Después se separó por destilación el agua a presión reducida, se retiró de manera azeótropa agua añadiendo tolueno al residuo para obtener 2,16 g de un producto bruto como un cristal amarillo.

Etapa 7

45 Hidrocloruro del cloruro de 3-etil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoílo

Se disolvieron 2,16 g de ácido 3-etil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoico obtenido en la etapa 6 en 8,3 ml de cloruro de tionilo y se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 16 horas. Después de que se enfriara con aire la disolución de reacción, se añadió dietil éter a la disolución de la reacción y se recogió el cristal depositado por filtración y se lavó después con dietil éter para obtener un producto bruto.

50 Ejemplo de referencia 2

Dihidrocloruro del cloruro 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoílo

Etapa 1

4-Metil-3-trifluorometilbenzoato de etilo

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 (etapa 1), excepto que se usó ácido 4-metil-3-trifluorometilbenzoico. Producto oleoso amarillo pálido

5 Etapa 2

4-(Bromometil)-3-trifluorometilbenzoato de etilo

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 (etapa 2), excepto que se usó 4-metil-3-trifluorometilbenzoato de etilo obtenido en la etapa 1. Producto oleoso amarillo pálido.

Etapa 3

10 4-(4-Metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoato de etilo

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 (etapa 3), excepto que se usó 4-(bromometil)-3-trifluorometilbenzoato de etilo obtenido en la etapa 2. Producto oleoso pardo amarillento.

Etapa 4

Dihidrocloruro del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoico

15 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 (etapa 6), excepto que se usó 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoato de etilo obtenido en la etapa 3 y que la disolución de la reacción se acidificó (pH 3) con ácido clorhídrico concentrado en vez de ácido clorhídrico 1 N. Cristales pardo pálido. Punto de fusión: 233 °C-238 °C (con descomposición).

Etapa 5

20 Dihidrocloruro del cloruro de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoílo

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 (etapa 7), excepto que se usó dihidrocloruro del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoico obtenido en la etapa 4 y que se calentó la reacción para hacerla hervir a reflujo durante 24 horas. Cristales incoloros.

Ejemplo de referencia 3

25 Dihidrocloruro del cloruro de 3-metoxi- 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoílo

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 2 (etapas 2 a 5), excepto que se usó 3-metoxi-4-metilbenzoato de metilo en la etapa 2. Cristales incoloros.

Ejemplo de referencia 4

Dihidrocloruro del cloruro de 3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoílo

30 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 2, excepto que se usó ácido 3-cloro-4-metilbenzoico en la etapa 1. Cristales incoloros.

Ejemplo de referencia 5

Dihidrocloruro del cloruro de 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoílo

35 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 2, excepto que se usó N-etilpiperazina en la etapa 2. Cristales incoloros.

Ejemplo de referencia 6

Hidrocloruro del cloruro de 3,5-dicloro-4-[(S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]benzoílo

Etapa 1

3,5-Dicloro-4-metilbenzoato de metilo

40 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 (etapa 1), excepto que se usó ácido 3,5-dicloro-4-metilbenzoico (Publicación de patente japonesa no examinada (Kokai) número 6-192196) y se usó metanol como disolvente y que se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice.

ES 2 651 615 T3

Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 49 °C-50 °C

Etapa 2

4-(Bromometil)-3,5-diclorobenzoato de metilo

- 5 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 (etapa 2), excepto que se usó 3,5-dicloro-4-metilbenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 y que se calentó la reacción para hacerla hervir a reflujo durante 2 horas. Cristales de color naranja. Punto de fusión: 63 °C-65 °C.

Etapa 3

3,5-Dicloro-4-[(S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]benzoato de metilo

- 10 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 (etapa 3), excepto que se usó 4-(bromometil)-3,5-diclorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 2 y (S)-(-)-3-(dimetilamino)pirrolidina y que se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 17 horas. Producto oleoso amarillo pálido.

Etapa 4

Ácido 3,5-dicloro-4-[(S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]benzoico

- 15 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 (etapa 6), excepto que se usó 3,5-dicloro-4-[(S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]benzoato de metilo obtenido en la etapa 3 y se usó metanol como disolvente y que después de que se añadiera metanol al residuo y se agitara la mezcla resultante, se eliminaron las sustancias insolubles por filtración y se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida para obtener. Sustancia amorfa naranja pálido.

Etapa 5

- 20 Hidrocloruro del cloruro de 3,5-dicloro-4-[(S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]benzoilo

- 25 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 (etapa 7), excepto que se usó ácido 3,5-dicloro-4-[(S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]benzoico obtenido en la etapa 4 y que el tratamiento después de la reacción fue que se separó por destilación cloruro de tionilo a presión reducida y después la operación de adición de tolueno al residuo, seguido por eliminación azeótropa de cloruro de tionilo se repitió dos veces. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 210 °C-219 °C (con descomposición)

Ejemplo de referencia 7

Hidrocloruro del cloruro de 4-(1-metilpiperidin-4-ilidenmetil)-3-trifluorometilbenzoilo

Etapa 1

4-(Dimetoxifosforilmetil)-3-trifluorometilbenzoato de etilo

- 30 Se disolvieron 6,20 g de 4-(bromometil)-3-trifluorometilbenzoato de etilo (ejemplo de referencia 2 (etapa 2)) en 12 ml de fosfito de trimetilo y se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 4 horas en atmósfera de argón. Después de la terminación de la reacción, la operación de adición de tolueno al residuo, seguido por eliminación azeótropa de fosfito de trimetilo se repitió tres veces. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 4,96 g del compuesto objetivo como un producto oleoso amarillo.

- 35 Etapa 2

4-(1-Metilpiperidin-4-ilidenmetil)-3-trifluorometilbenzoato de etilo

- 40 En atmósfera de argón, se lavaron 624 mg de hidruro de sodio al 60% dos veces con n-hexano, se añadieron una disolución de 4,96 g de 4-(dimetoxifosforilmetil)-3-trifluorometilbenzoato de etilo obtenido en la etapa 1 y 1,60 ml de N-metilpiperidona disuelta en 50 ml de 1,2-dimetoxietano y después se calentó gradualmente la mezcla hasta 85 °C y se calentó para hacerla hervir a reflujo durante 1 hora. Se enfrió con aire la disolución de reacción, se mezcló con agua con hielo, seguido por extracción con acetato de etilo dos veces. Se lavó la capa orgánica con disolución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 3,21 g del compuesto objetivo como un producto oleoso amarillo.

- 45 Etapa 3

Ácido 4-(1-metilpiperidin-4-ilidenmetil)-3-trifluorometilbenzoico

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 (etapa 6), excepto que se usó 4-(1-metilpiperidin-4-ilidenmetil)-3-trifluorometilbenzoato de etilo obtenido en la etapa 2. Sustancia amorfa amarilla.

Etapa 4

Hidrocioruro del cloruro de 4-(1-metilpiperidin-4-ilidenmetil)-3-trifluorometilbenzoilo

5 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 (etapa 7), excepto que se usó ácido 4-(1-metilpiperidin-4-ilidenmetil)-3-trifluorometilbenzoico obtenido en la etapa 3 y que el tratamiento después de la reacción fue que se separó por destilación cloruro de tionilo a presión reducida y después la operación de adición de tolueno al residuo, seguido por eliminación azeótropa de cloruro de tionilo se repitió tres veces. Sustancia amorfa verde pardo.

10 Ejemplo de referencia 8

Hidrocioruro del cloruro de 4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoilo

Etapa 1

4-(1-Metilpiperidin-4-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoato de etilo

15 Se disolvieron 1,57 g de 4-(1-metilpiperidin-4-ilidenmetil)-3-trifluorometilbenzoato de etilo (ejemplo de referencia 7 (etapa 2)) en 32 ml de metanol y se añadieron 78 mg de paladio-carbono al 10% y después se hidrogenó la mezcla a temperatura ambiente a 1 atm durante 24 horas. Se retiró el catalizador por filtración y se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. Se disolvió de nuevo la mezcla en 32 ml de metanol y se añadieron 78 mg de paladio-carbono al 10% al mismo y después se hidrogenó la mezcla a temperatura ambiente a 1 atm durante 4 horas. Además, se añadieron 78 mg de paladio-carbono y se hidrogenó la mezcla a temperatura ambiente a 1 atm durante 24 horas. Se añadieron además 78 mg de paladio-carbono y se hidrogenó la mezcla a temperatura ambiente a 1 atm durante 19 horas. Se retiró el catalizador por filtración y se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida para obtener 1,54 g del compuesto objetivo como un producto oleoso verde.

Etapa 2

25 Ácido 4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoico

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 (etapa 6), excepto que se usó 4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoato de etilo obtenido en la etapa 1 y que se mezcló el producto bruto con metanol y se agitó, se retiraron por filtración las sustancias insolubles, se separó por destilación el líquido filtrado a presión reducida y después se cristalizó el residuo añadiendo acetónitrilo. Cristales incoloros. Punto de fusión: 247 °C-250 °C (con descomposición)

Etapa 3

Hidrocioruro del cloruro de 4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoilo

35 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 (etapa 7), excepto que se usó ácido 4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoico obtenido en la etapa 2 y que el tratamiento después de la reacción fue que se separó por destilación cloruro de tionilo a presión reducida y después la operación de adición de tolueno al residuo, seguido por eliminación azeótropa de cloruro de tionilo se repitió dos veces. Cristales de color verde pálido. Punto de fusión: 157 °C-164 °C (con descomposición)

Ejemplo de referencia 9

Hidrocioruro del cloruro de 3-difluorometil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoilo

40 Etapa 1

3-Yodo-4-metilbenzoato de t-butilo

45 Se suspendieron 26,20 g de ácido 3-yodo-4-metilbenzoico en 500 ml de alcohol terc-butílico y se añadieron 43,65 g de dicarbonato de di-t-butilo y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente. A la mezcla se añadieron 1,22 g de 4-(dimetilamino)piridina, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 4 horas. Después se separó por destilación el disolvente a presión reducida, se mezcló el residuo con acetato de etilo y además se separó por destilación a presión reducida. Después se añadieron 10 ml de acetato de etilo y 30 ml de n-hexano al residuo y se agitó la mezcla resultante. Se eliminaron las sustancias insolubles por filtración y se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. Se añadieron 30 ml de n-hexano al residuo y se llevó a cabo la misma operación que se describió

anteriormente con la mezcla. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 22,01 g del compuesto objetivo como un producto oleoso incoloro.

Etapa 2

3-Formil-4-metilbenzoato de t-butilo

- 5 Se disolvieron 7,00 g de 3-yodo-4-metilbenzoato de t-butilo obtenido en la etapa 1 en 200 ml de tetrahidrofurano anhidro y se agitó la mezcla con enfriamiento en un baño de nieve carbónica/acetona en atmósfera de argón. Se añadieron gota a gota 15,5 ml de n-butillitio (disolución 1,6 M de n-hexano) a la temperatura interna de -66 °C o menos. Después de agitar durante 5 minutos, se añadieron gota a gota 3,4 ml de N,N-dimetilformamida durante 5 minutos y se agitó la mezcla durante 50 minutos. Se añadieron lentamente a la misma gota a gota 100 ml de agua.
- 10 Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente, seguido por extracción con acetato de etilo. Se secó la mezcla sobre sulfato de magnesio anhidro y se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 3,76 g del compuesto objetivo como cristales incoloros. Punto de fusión: 53 °C-55 °C.

Etapa 3

- 15 3-Difluorometil-4-metilbenzoato de t-butilo

Se disolvieron 3,76 g de 3-formil-4-metilbenzoato de t-butilo obtenido en la etapa 2 en 17 ml de cloruro de metileno anhidro y se añadieron 2,71 ml de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 7 horas. Se mezcló la disolución de la reacción con acetato de etilo, se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 3,10 g del compuesto objetivo como un producto oleoso amarillo pálido.

20

Etapa 4

4-(Bromometil)-3-difluorometilbenzoato de t-butilo

- 25 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 (etapa 2), excepto que se usó 3-difluorometil-4-metilbenzoato de t-butilo obtenido en la etapa 3.

Etapa 5

3-Difluorometil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoato de t-butilo

- 30 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 (etapa 3), excepto que se usó 4-(bromometil)-3-difluorometilbenzoato de t-butilo obtenido en la etapa 4. Producto oleoso incoloro.

Etapa 6

Ácido 3-difluorometil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoico

- 35 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 (etapa 6), excepto que se usó 3-difluorometil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoato de t-butilo obtenido en la etapa 5 y que se mezcló el producto bruto resultante con metanol, se retiraron por filtración las sustancias insolubles, se separó por destilación el líquido filtrado a presión reducida y después se cristalizó el residuo de acetonitrilo. Cristales incoloros. Punto de fusión: 160 °C-167 °C (con descomposición)

Etapa 7

Hidrocloreto del cloruro de 3-difluorometil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoílo

- 40 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 (etapa 7), excepto que se usó ácido 3-difluorometil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoico obtenido en la etapa 6. Cristales incoloros. Punto de fusión: 217 °C-222 °C (con descomposición)

Ejemplo de referencia 10

Hidrocloreto del cloruro de 3-fluorometil-4-(1-metilpiperazin-4-ilmetil)benzoílo

Etapa 1

- 45 4-(Bromometil)-3-yodobenzoato de t-butilo

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 (etapa 2), excepto que se usó 3-

yodo-4-metilbenzoato de t-butilo (ejemplo de referencia 9 (etapa 1). Producto oleoso púrpura.

Etapa 2

3-Yodo-4-(1-metilpiperidin-4-ilidenmetil)benzoato de t-butilo

5 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 7 (etapas 1 y 2), excepto que se usó 4-(bromometil)-3-yodobenzoato de t-butilo obtenido en la etapa 1. Producto oleoso amarillo pálido.

Etapa 3

3-Formil-4-(1-metilpiperidin-4-ilidenmetil)benzoato de t-butilo

10 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 9 (etapa 2), excepto que se usó 3-yodo-4-(1-metilpiperidin-4-ilidenmetil)benzoato de t-butilo obtenido en la etapa 2 y que no se purificó el producto bruto resultante.

Etapa 4

3-Hidroximetil-4-(1-metilpiperidin-4-ilidenmetil)benzoato de t-butilo

15 Se disolvieron 4,75 g de 3-formil-4-(1-metilpiperidin-4-ilidenmetil)benzoato de t-butilo obtenido en la etapa 3 en 47,5 ml de metanol anhidro y se agitó la mezcla con enfriamiento con agua con hielo. Se añadieron 689 mg de borohidruro de sodio al mismo y se agitó la mezcla con enfriamiento durante 3,5 horas. Se mezcló la disolución de la reacción con hielo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo tres veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 2,41 g del compuesto objetivo como una sustancia amorfa amarilla.

20 Etapa 5

3-Hidroximetil-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)benzoato de t-butilo

25 Se disolvieron 2,41 g de 3-hidroximetil-4-(1-metilpiperidin-4-ilidenmetil)benzoato de t-butilo obtenido en la etapa 4 en metanol y se añadieron 241 mg de paladio-carbono al 10% y después se hidrogenó la mezcla a temperatura ambiente a 4 atm durante 2 horas. Se añadieron 241 mg de paladio-carbono al 10% y se hidrogenó además la mezcla a temperatura ambiente a 4 atm durante 12 horas. Se retiró el catalizador por filtración y se añadieron 482 mg de paladio-carbono al 10% al líquido filtrado y después se hidrogenó de nuevo la mezcla a temperatura ambiente a 4 atm durante 22 horas. Se retiró el catalizador por filtración y se separó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener 2,34 g del compuesto objetivo como una sustancia amorfa verde pálido.

Etapa 6

30 3-Fluorometil-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)benzoato de t-butilo

35 Se disolvieron 982 mg de DAST en 10 ml de diclorometano anhidro y se agitó la mezcla con enfriamiento en un baño de nieve carbónica/acetona en atmósfera de argón. Una disolución de 1,77 g de 3-hidroximetil-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)benzoato de t-butilo obtenido en la etapa 5 en 18 ml de diclorometano anhidro se añadió gota a gota durante 3 horas y se agitó la disolución de la reacción durante 2 horas. Después de calentar hasta temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato de sodio saturado a la disolución de la reacción para separar la capa acuosa. Se sometió la capa acuosa a extracción con acetato de etilo dos veces. Se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 954 mg de un producto bruto como un producto oleoso amarillo.

40 Etapa 7

Ácido 3-fluorometil-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)benzoico

45 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 (etapa 6), excepto que se usó 3-fluorometil-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)benzoato de t-butilo obtenido en la etapa 6 y que se separó agua por destilación, se añadió metanol al residuo, se eliminaron las sustancias insolubles por filtración y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. Sustancia amorfa blanca.

Etapa 8

Hidrocioruro del cloruro de 3-fluorometil-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)benzoílo

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 (etapa 7), excepto que se usó ácido 3-fluorometil-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)benzoico obtenido en la etapa 7 y que el tratamiento después de la reacción fue que se separó por destilación cloruro de tionilo a presión reducida y después la operación de adición de tolueno al residuo, seguido por eliminación azeotrópica de cloruro de tionilo se repitió dos veces. Sustancia amorfa naranja.

Ejemplo de referencia 11

Hidrocloruro del cloruro de 4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilbenzoilo

Etapa 1

4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilbenzonitrilo

Se suspendieron 6,68 g de t-butóxido de potasio en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro y se añadió una disolución de 6,85 g de 1-metil-4-hidroxipiperidina en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro, gota a gota, durante 35 minutos al tiempo que se agitaba con enfriamiento con agua con hielo y además se agitó la mezcla durante 30 minutos. Por otra parte, se disolvieron 7,50 g de 4-fluoro-3-trifluorometilbenzonitrilo en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agitó la mezcla con enfriamiento en un baño de nieve carbónica/acetona y se añadió la disolución preparada anteriormente, gota a gota, a la temperatura interna de -70 °C. Después de adición gota a gota, se agitó la disolución de la reacción durante la noche al tiempo que se calentaba de manera natural hasta temperatura ambiente. La disolución de la reacción se enfrió con hielo, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua a la misma y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a extracción con acetato de etilo dos veces. Se lavaron los extractos a su vez con agua y disolución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 7,31 g del compuesto objetivo como cristales incoloros. Punto de fusión: 66 °C-69 °C.

Etapa 2

Ácido 4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilbenzoico

Se disolvió 1,0 g de 4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilbenzonitrilo obtenido en la etapa 1 en 20 ml de etanol y se añadieron 17,6 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N al mismo y se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 24 horas. Después se separó por destilación el disolvente a presión reducida, se añadió agua al residuo. Se lavó una vez la capa acuosa con dietil éter y se neutralizó con 17,6 ml de ácido clorhídrico 1 N con enfriamiento con agua con hielo. Después se separó por destilación el agua a presión reducida, la operación de adición de metanol al residuo, seguido por eliminación azeotrópica de agua se repitió tres veces. Después de la adición de metanol y agitación, se eliminaron las sustancias insolubles por filtración y se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. Se lavó el cristal bruto resultante con acetonitrilo para obtener 0,96 g del compuesto objetivo como cristales incoloros. Punto de fusión: 254 °C (con descomposición)

Etapa 3

Hidrocloruro del cloruro de 4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilbenzoilo

Se suspendieron 800 mg de ácido 4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilbenzoico obtenido en la etapa 2 en tolueno anhidro y se añadieron a su vez 0,94 ml de cloruro de tionilo y 80 µl de N,N-dimetilformamida anhidra y después se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 18 horas. Después de agitar con enfriamiento con agua con hielo, se recogieron los cristales depositados por filtración y se lavó después con tolueno para obtener 500 mg del compuesto objetivo como cristales incoloros. Punto de fusión: 242 °C (con descomposición)

Ejemplo de referencia 12

Ácido 4-[(R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoico

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 2 (etapas 1 a 4), excepto que se usó (R)-(+)-3-(dimetilamino)pirrolidina en la etapa 3 y que se neutralizó la disolución de reacción (pH 7) con ácido clorhídrico 1 N en vez de ácido clorhídrico concentrado en la etapa 4 y se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice. Cristales incoloros. Punto de fusión: 206 °C-209 °C (con descomposición).

Ejemplo de referencia 13

Ácido 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoico

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 2 (etapas 1 a 4), usando N-(t-butoxicarbonil)piperazina en la etapa 3. Sin embargo, en la etapa 4, se llevó a cabo la reacción a temperatura

ambiente durante 3 horas; se neutralizó la disolución de reacción (pH 7) con ácido clorhídrico 1 N en vez de ácido clorhídrico concentrado, seguido por extracción con acetato de etilo y se lavó el producto bruto resultante obtenido por purificación con cromatografía de columna sobre gel de sílice con n-hexano. Cristales incoloros. Punto de fusión: 131 °C-136 °C (con descomposición).

5 Ejemplo de referencia 14

Ácido 4-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoico

Etapa 1

4-[4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoato de etilo

10 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 2 (etapa 3), excepto que se usó 1-(2-hidroxietil)piperazina. Producto oleoso amarillo.

Etapa 2

4-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoato de etilo

15 Se disolvieron 4,50 g de 4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoato de etilo obtenido en la etapa 1 en 90 ml de diclorometano anhidro y se agitó la mezcla con enfriamiento en un baño de nieve carbónica/acetona en atmósfera de argón. Una disolución de 4,03 g de DAST en 50 ml de diclorometano anhidro se añadió gota a gota durante 20 minutos y se agitó la disolución de la reacción durante 10 minutos. Se agitó la disolución de la reacción durante 1 hora con enfriamiento con agua con hielo y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución de la reacción se alcalinizó (pH 9) añadiendo hielo y 100 ml de una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después se retiraron por filtración las sustancias insolubles. Se sometió a extracción del líquido filtrado con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 2,16 g del compuesto objetivo como un producto oleoso amarillo.

Etapa 3

Ácido 4-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoico

25 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 (etapa 6), excepto que se usó 4-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoato de etilo obtenido en la etapa 2 y que después de neutralización, se siguió la capa acuosa por extracción con acetato de etilo, se mezcló la capa acuosa separada con disolución salina saturada, se sometió a extracción con acetato de etilo y se mezcló además con sal de mesa, seguido por extracción con acetato de etilo cinco veces. Cristales incoloros. Punto de fusión: 152 °C -155 °C (con descomposición).

30

Ejemplo de referencia 15

Ácido 4-{4-[2-(t-butildimetilsilanoxi)etil]piperazin-1-ilmetil}-3-trifluorometilbenzoico

Etapa 1

4-[4-(2-(t-butildimetilsilanoxi)etil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoato de etilo

35 Se disolvieron 2,82 g de 4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoato de etilo (ejemplo de referencia 14 (etapa 1)) en N,N-dimetilformamida anhidra y se añadieron a su vez 1,33 g de imidazol y 1,42 g de t-butildimetilclorosilano y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se mezcló la disolución de reacción con agua, seguido por extracción con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 3,70 g del compuesto objetivo como un producto oleoso amarillo pálido.

40

Etapa 2

Ácido 4-[4-(2-(t-butildimetilsilanoxi)etil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoico

45 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1 (etapa 6), excepto que se usó 4-[4-(2-(t-butildimetilsilanoxi)etil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoato de etilo obtenido en la etapa 1, y se usó etanol como disolvente y después de neutralización, se sometió la capa acuosa a extracción con acetato de etilo dos veces y se lavó la capa orgánica con disolución salina saturada. Sustancia amorfa amarillo pálido.

Ejemplo de referencia 16

Ácido 4-[1-(t-butoxicarbonil)-2-carbamoilpiperazin-4-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoico

Etapa 1

4-(3-Carbamoilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoato de etilo

5 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 2 (etapa 3), excepto que se usó 2-carbamoilpiperazina. Producto oleoso incoloro.

Etapa 2

4-[1-(t-Butoxicarbonil)-2-carbamoilpiperazin-4-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoato de etilo

10 Se disolvieron 3,07 g de 4-(3-carbamoilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoato de etilo obtenido en la etapa 1 y se disolvieron 0,20 g de 4-(dimetilamino)piridina en 34 ml de acetonitrilo y se añadieron al mismo 1,96 g de dicarbonato de di-t-butilo y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se recogió el cristal depositado por filtración y después se lavó con una cantidad pequeña de acetonitrilo para obtener 2,08 g del compuesto objetivo como cristales incoloros. Punto de fusión: 124 °C-125 °C.

Etapa 3

Ácido 4-[1-(t-Butoxicarbonil)-2-carbamoilpiperazin-4-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoico

15 Se suspendieron 2,84 g de 4-[1-(t-butoxicarbonil)-2-carbamoilpiperazin-4-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoato de etilo obtenido en la etapa 2 en 15 ml de metanol y se añadieron 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N al mismo y después se agitó la disolución de la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se neutralizó la disolución de la reacción añadiendo 10 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se recogió el cristal depositado por filtración y se lavó después con agua para obtener 2,51 g del compuesto objetivo como cristales incoloros. Punto de fusión: 230 °C-233 °C (con descomposición).

20

Ejemplo de referencia 17

Ácido 4-[(S)-3-(t-butoxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoico

Etapa 1

4-[(S)-3-(t-Butoxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoato de etilo

25 Se disolvieron 669 mg de (S)-3-(t-butoxicarbonilamino)pirrolidin-2-ona (J. Med. Chem., 1999, 42, 3557-3571) en 30 ml de tetrahydrofurano/N,N-dimetilformamida (9:1) y se agitó la mezcla con enfriamiento con hielo. Se añadió hidruro de sodio al 60% al mismo y se agitó la mezcla durante 20 minutos. Una disolución (3 ml) de 4-(bromometil)-3-trifluorometilbenzoato de etilo (ejemplo de referencia 2 (etapa 2)) en tetrahydrofurano se añadió gota a gota, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 6 horas después de retirar un baño de hielo. Se vertió la disolución de la reacción a una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido por extracción con acetato de etilo dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 867 mg del compuesto objetivo como cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 93 °C-95 °C.

30

Etapa 2

35 Ácido 4-((S)-3-(t-butoxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoico

Se disolvieron 829 mg de 4-((S)-3-(t-butoxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoato de etilo obtenido en la etapa 1 en 5 ml de metanol y se añadieron 2,9 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N al mismo y después se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. Se neutralizó la disolución de reacción añadiendo 2,9 ml de ácido clorhídrico 1 N y se separó metanol por destilación a presión reducida. Se mezcló el residuo con agua, seguido por extracción con acetato de etilo y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener 800 mg del compuesto objetivo como una sustancia amorfa amarillo pálido.

40

Ejemplo de referencia 18

4-Metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]anilina

45 Etapa 1

3-(Dimetilamino)-1-(5-pirimidinil)-2-propen-1-ona

Se añadieron 6,01 g de dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida a 1,54 g de 5-acetilpirimidina (Khim. Geterotsykl.

Soedim., 1981, (7), 958-962) y se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 15 horas. Después se enfrió al aire la disolución de reacción, se añadió una pequeña cantidad de diisopropil éter y se recogió el cristal depositado por filtración para obtener 1,52 g del compuesto objetivo como cristales pardo-rojizos. Punto de fusión: 133 °C-135 °C.

5 Etapa 2

1-(2-Metil-5-nitrofenil)guanidina

A 135 g de nitrato de 1-(2-metil-5-nitrofenil)guanidina (publicación de patente japonesa no examinada (Kokai) número 6-87834), se añadieron directamente 21 g de hidróxido de sodio en 1,0 l de una disolución acuosa fría, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se filtraron los cristales, se lavaron lo suficiente con agua y después se secaron mediante aire forzado a 60 °C para obtener 102 g del compuesto objetivo como cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 135 °C-142 °C.

Etapa 3

1-Metil-4-nitro-2-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]benceno

A 1,51 g de 3-(dimetilamino)-1-(5-pirimidinil)-2-propen-1-ona obtenida en la etapa 1, se añadieron 1,66 g de 1-(2-metil-5-nitrofenil)guanidina obtenida en la etapa 2, seguido por agitación a 120 °C durante 2 horas. A la mezcla, se añadió 2-propanol y se recogieron los cristales por filtración y después se lavaron a su vez con 2-propanol y dietil éter para obtener 1,95 g del compuesto objetivo como cristales pardo pálido. Punto de fusión: 200 °C-203 °C.

Etapa 4

4-Metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]anilina

Se suspendieron 18,50 g de 1-metil-4-nitro-2-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]benceno obtenido en la etapa 3 en 1,3 l de tetrahidrofurano-metanol (1:1) y se añadieron 7,40 g de paladio-carbono al 10% en atmósfera de argón. Se añadieron 9,06 ml de ácido fórmico al mismo agitando a temperatura ambiente y después se calentó la disolución de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 1 hora. Después de que se enfriara por aire la disolución de reacción, se retiró el catalizador por filtración y se lavó con metanol y se separó después el disolvente en el líquido filtrado por destilación a presión reducida. Se disolvió el residuo en cloroformo. Al residuo, se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio para separar la capa acuosa. Se sometió la capa acuosa a extracción con cloroformo dos veces. Se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se cristalizó la sustancia amorfa obtenida por purificación del residuo con cromatografía de columna sobre gel de sílice por adición de cloroformo para obtener 11,97 g del compuesto objetivo como cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 164 °C-167 °C.

Ejemplo de referencia 19

3-[4-(5-Bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina

Etapa 1

Cloruro de 5-bromonicotinoílo

A 5,00 g de ácido 5-bromonicotínico, se añadieron 74 ml de cloruro de tionilo y se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 6 horas. Después se separó por destilación el disolvente a presión reducida, se lavaron los cristales con diisopropil éter y se recogieron por filtración para obtener 4,09 g del compuesto objetivo como cristales incoloros. Punto de fusión: 72 °C-74 °C.

Etapa 2

40 3-Acetil-5-bromopiridina

Se suspendieron 1,24 g de cloruro de magnesio molido en 13 ml de tolueno y 6,2 ml de trietilamina y se añadieron a su vez 2,93 g de malonato de dietilo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se añadió una suspensión de 4,08 g de cloruro de 5-bromonicotinoílo obtenido en la etapa 1 en 10 ml de tolueno, gota a gota, durante 15 minutos, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de neutralizar con 40 ml de ácido clorhídrico 1 N, se separó la capa acuosa. Se sometió además la capa acuosa a extracción con dietil éter y se combinaron las capas orgánicas y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Al producto oleoso resultante, se añadió dimetilsulfóxido-agua (17 ml-0,7 ml), seguido por agitación con calentamiento a 150 °C a 160 °C durante 2 horas. Se enfrió por aire la disolución de reacción y después se añadió agua. Después, se recogieron por filtración los cristales depositados. Se disolvieron los cristales depositados en acetato de etilo, se lavaron a su vez con agua y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se añadieron 0,60 g de carbono activado (Kyoryoku Shirasagi MOI-WY433) y

después de dejar reposar durante 10 minutos, se retiró por filtración el carbono activado, se concentró el líquido filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,89 g del compuesto objetivo como cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 87 °C-89,5 °C.

Etapa 3

5 1-(5-Bromopiridin-3-il)-3-(dimetilamino)-2-propen-1-ona

A 859 mg de 3-acetil-5-bromopiridina obtenida en la etapa 2, se añadieron 563 mg de dimetilacetato de la N,N-dimetilformamida y se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar por aire, se purificó directamente la disolución de reacción por cromatografía de columna sobre gel de sílice. Se lavaron los cristales brutos resultantes con dietil éter y después se recogieron por filtración para obtener 860 mg del compuesto objetivo como cristales amarillos. Punto de fusión: 131 °C-131,5 °C.

Etapa 4

2-[4-(5-Bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-1-metil-4-nitrobenceno

A 833 mg de 1-(5-bromopiridin-3-il)-3-(dimetilamino)-2-propen-1-ona obtenida en la etapa 3 y 634 mg de 1-(2-metil-5-nitrofenil)guanidina (ejemplo de referencia 6 (etapa 2)), se añadieron 7 ml de 2-propanol y se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 17 horas. Después de que se enfriara por aire la disolución de reacción, se recogieron los cristales depositados por filtración y se lavaron con dietil éter para obtener 823 mg del compuesto objetivo como cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 206 °C-208 °C.

Etapa 5

3-[4-(5-Bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metil-anilina

A 807 mg de 2-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-1-metil-4-nitrobenceno obtenido en la etapa 4, se añadieron 5 ml de ácido clorhídrico concentrado y una disolución de 2,36 g de cloruro de estaño (II) dihidratado en 3,5 ml de ácido clorhídrico concentrado al tiempo que se agita con calentamiento a 55 °C. Se calentó gradualmente la mezcla hasta 100 °C y se agitó además con calentamiento a 100 °C durante 15 minutos. Después de que se enfriara por aire la disolución de reacción, se añadió agua y se alcalinizó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10%. Después de la adición de cloroformo y agitación durante un tiempo, se eliminaron las sustancias insolubles por filtración y se separó la capa acuosa. Además, se sometió la capa acuosa a extracción con cloroformo y se combinaron las capas orgánicas y después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener un producto bruto. Se cristalizó el producto bruto por adición de dietil éter-acetato de etilo y se recogieron los cristales por filtración para obtener 528 mg del compuesto objetivo como cristales amarillos. Punto de fusión: 129,5 °C-130 °C.

Ejemplo de referencia 20

4-Metil-3-[6-(3-piridil)pirimidin-4-ilamino]anilina

Etapa 1

35 2-[(6-Cloro)pirimidin-4-ilamino]-1-metil-4-nitrobenceno

Se agitaron 2,64 g de 2-metil-5-nitroanilina y 10,33 g de 4,6-dicloropirimidina con calentamiento a 110 °C durante 16 horas. Después de enfriar por aire, se disolvió la disolución de reacción en metanol. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo para separar la capa acuosa. Se sometió además la capa acuosa a extracción con acetato de etilo dos veces. Se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener un producto bruto. Se lavó el producto bruto con diisopropil éter para obtener 3,61 g del compuesto objetivo como cristales amarillos. Punto de fusión: 161 °C-163 °C.

Etapa 2

45 1-Metil-4-nitro-2-[6-(3-piridil)pirimidin-4-ilamino]benceno

Se disolvieron 2,00 g de 2-[(6-cloro)pirimidin-4-ilamino]-1-metil-4-nitrobenceno obtenido en la etapa 1 en 80 ml de tetrahidrofurano, se añadieron a su vez 1,22 g de dietil(3-piridil)borano y 870 mg de tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Se añadieron a la mezcla 1,27 g de hidróxido de potasio y 10 ml de agua y después se calentó la disolución de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 6 horas. Se mezcló la disolución de reacción con agua, seguido por extracción con acetato de etilo tres veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión

reducida. Se lavaron los cristales brutos con acetato de etilo para obtener 1,43 g del compuesto objetivo como cristales pardos. Punto de fusión: 187 °C-192 °C.

Etapa 3

4-Metil-3-[6-(3-piridil)pirimidin-4-ilamino]anilina

- 5 Se suspendieron 1,85 g de 1-metil-4-nitro-2-[6-(3-piridil)pirimidin-4-ilamino]benceno obtenido en la etapa 2 en 74 ml de metanol anhidro y se añadieron 555 mg de paladio-carbono al 10%. Se añadieron 3,80 g de formiato de amonio en atmósfera de argón y se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo a una temperatura del baño de 90 °C durante 4 horas. Se retiró el catalizador por filtración y se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. Se mezcló el residuo con agua y se sometió a extracción con acetato de etilo dos veces. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se cristalizó el residuo añadiendo acetato de etilo para obtener 1,41 g del compuesto objetivo como cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 176 °C-179 °C.

Ejemplo de referencia 21

4-Metil-3-[6-(5-pirimidinil)pirimidin-4-ilamino]anilina

15 Etapa 1

1-Metil-4-nitro-2-[6-(5-pirimidinil)pirimidin-4-ilamino]benceno

- 20 Se disolvieron 3,28 g de 2-[(6-cloro)pirimidin-4-ilamino]-1-metil-4-nitrobenceno (ejemplo de referencia 20 (etapa 1)) con calentamiento en 130 ml de etanol anhidro. Se añadieron 1,69 g de dihidroxi(5-pirimidinil)borano y después se llevó a cabo desaireación, seguido por purga con argón. Se añadieron a su vez 5,82 g de carbonato de potasio y 2,15 g de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y después se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 7,5 horas. Se mezcló la disolución de reacción con agua, seguido por extracción con acetato de etilo dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se cristalizó el residuo añadiendo cloroformo-metanol para obtener 808 mg del compuesto objetivo como cristales ocres. Punto de fusión: 257 °C-261 °C (con descomposición).

25 Etapa 2

4-Metil-3-[6-(5-pirimidil)pirimidin-4-ilamino]anilina

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 20 (etapa 3), excepto que se usó 1-metil-4-nitro-2-[6-(5-pirimidil)pirimidin-4-ilamino]benceno obtenido en la etapa 1 y que se llevó a cabo la reacción durante 1,5 horas. Cristales amarillos. Punto de fusión: 98 °C-102 °C (con descomposición).

30 Ejemplo de referencia 22

4-Metil-3-[4-(5-pirimidinil)piridin-2-ilamino]anilina

Etapa 1

2-[(4-Cloro)piridin-2-ilamino]-1-metil-4-nitrobenceno

- 35 A 2,00 g de 2,4-dicloropiridina, 2,26 g de 2-metil-5-nitroanilina, 121 mg de acetato de paladio (II), 336 mg de (±)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo [(±)-BINAP] y 6,16 g de carbonato de cesio, se añadieron 120 ml de tolueno y después se agitó la mezcla con calentamiento a 70 °C durante 23 horas en atmósfera de argón. Después se retiraron por filtración las sustancias insolubles, se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener un producto bruto. Se lavó el producto bruto con dietil éter para obtener 1,22 g del compuesto objetivo como cristales amarillos. Punto de fusión: 40 130 °C-133 °C.

Etapa 2

1-Metil-4-nitro-2-[4-(5-pirimidinil)piridin-2-ilamino]benceno

- 45 A 120 ml de tetrahidrofurano desaireado-agua (1:1), se añadieron a su vez 1,73 g de 2-[(4-cloro)piridin-2-ilamino]-1-metil-4-nitrobenceno obtenido en la etapa 1, 890 mg de dihidroxi(5-pirimidinil)borano, 3,10 g de carbonato de potasio y 1,15 g de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y se agitó la mezcla con calentamiento a 80 °C durante 46 horas en atmósfera de argón. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo para separar la capa acuosa y después además se sometió la capa acuosa a extracción con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener un producto bruto. Se lavó el

producto bruto con dietil éter para obtener 820 mg del compuesto objetivo como cristales de color naranja. Punto de fusión: 229 °C-230 °C (con descomposición).

Etapa 3

4-Metil-3-[4-(5-pirimidinil)piridin-2-ilamino]anilina

- 5 Se disolvieron 163 mg de 1-metil-4-nitro-2-[4-(5-pirimidinil)piridin-2-ilamino]benceno obtenido en la etapa 2 en 32 ml de tetrahidrofurano-metanol (1:1) y se añadieron 98 mg de paladio-carbono al 10%. Además, se añadieron 284 mg de formiato de amonio y se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo a una temperatura del baño de 90 °C durante 40 minutos. Se retiró el catalizador por filtración y se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. Al residuo, se añadieron agua y acetato de etilo para separar la capa acuosa. Además, se
10 sometió la capa acuosa a extracción con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 149 mg del compuesto objetivo como cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 179 °C-180 °C.

Ejemplo de referencia 23

- 15 4-Metil-3-[4-(3-piridil)piridin-2-ilamino]anilina

Etapa 1

1-Metil-4-nitro-2-[4-(3-piridil)piridin-2-ilamino]benceno

- Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 22 (etapa 2), excepto que se usó dietil(3-piridil)borano y que se cristalizó el producto bruto obtenido por purificación con cromatografía de columna sobre gel de sílice por adición de cloroformo-metanol. Cristales de color naranja. Punto de fusión: 170 °C-173 °C (con descomposición).
20

Etapa 2

4-Metil-3-[4-(3-piridil)piridin-2-ilamino]anilina

- A 126 mg de 1-metil-4-nitro-2-[4-(3-piridil)piridin-2-ilamino]benceno obtenido en la etapa 1, se añadió 1 ml de ácido clorhídrico concentrado y se añadió una disolución de 465 mg de cloruro de estaño (II) dihidratado en 1 ml de ácido clorhídrico concentrado al tiempo que se agitaba con calentamiento a 60 °C. Se calentó gradualmente la mezcla hasta 100 °C y se agitó además con calentamiento a 100 °C durante 40 minutos. Después de que se enfriara por aire la disolución de reacción, se añadió agua y la disolución se alcalinizó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10 %. Se sometió la disolución de reacción a extracción con acetato de etilo tres veces y se secó sobre
30 sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se lavaron los cristales brutos resultantes con una pequeña cantidad de cloroformo y después se recogieron por filtración para obtener 93 mg del compuesto objetivo como cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 183 °C-186 °C.

Ejemplo de referencia 24

Dihidrocloruro de 1-metilpiperazin-2-carboxamida

- 35 Etapa 1

4-(t-Butoxicarbonil)-1-metilpiperazin-2-carboxamida

- Una disolución de 6,00 g de 4-(t-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxamida y 3,28 g de una disolución acuosa de formaldehído al 37% en 60 ml de metanol se enfrió con hielo y se añadieron 16,66 g de triacetoxiborohidruro de sodio, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 24 horas después de retirar un baño de hielo. Se enfrió por aire de nuevo la disolución de reacción, se añadieron a la misma 3,28 g de una disolución acuosa de formaldehído al 37% y 16,66 g de triacetoxiborohidruro de sodio. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó la disolución de reacción con agua con hielo, se alcalinizó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo tres veces. Se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 5,42 g del compuesto objetivo como cristales incoloros. Punto de fusión: 137 °C-138 °C.
40
45

Etapa 2

Dihidrocloruro de 1-metilpiperazin-2-carboxamida

Se disolvieron 5,40 g de 4-(t-butoxicarbonil)-1-metilpiperazin-2-carboxamida obtenida en la etapa 1 en 29 ml de

metanol, se añadieron 48 ml de ácido clorhídrico-metanol (Reactivo 10, Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) y se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 6 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se secó a presión reducida para obtener 5,97 g de un producto bruto como un producto oleoso verde azulado.

5 Ejemplo de referencia 25

Dihidrocloruro de 3-(dimetilaminometil)azetidina

Etapas 1

1-(t-Butoxicarbonil)-3-(dimetilaminometil)azetidina

10 A una disolución de 920 mg de 1-(t-butoxicarbonil)-3-(aminometil)azetidina en 18 ml de metanol, se añadieron 5,66 ml de ácido acético, 4,12 g de una disolución acuosa de formaldehído al 37% y 3,14 g de triacetoxiborohidruro de sodio a su vez, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. La disolución de la reacción se alcalinizó por adición de una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se sometió a extracción con acetato de etilo tres veces. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 673 mg del compuesto objetivo como un producto oleoso incoloro.

Etapas 2

Dihidrocloruro de 3-(dimetilaminometil)azetidina

20 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 24 (etapas 2), excepto que se usó 1-(t-butoxicarbonil)-3-(dimetilaminometil)azetidina obtenida en la etapa 1. Producto oleoso amarillo pálido.

Ejemplo de referencia 26

Dihidrocloruro de (S)-3-(N,N-dietilamino)pirrolidina

Etapas 1

(S)-1-(benciloxicarbonil)-3-(N,N-dietilamino)pirrolidina

25 A una disolución de 1,40 g de (S)-3-amino-1-(benciloxicarbonil)pirrolidina (J. Med. Chem., 1992, 35, 1764-1773) en 28 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 2,6 g de carbonato de potasio y 1,0 ml de yoduro de etilo con agitación enfriando con hielo, seguido por agitación durante 24 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, se mezcló con agua, seguido por extracción con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,70 g del compuesto objetivo como un producto oleoso amarillo.

Etapas 2

Dihidrocloruro de (S)-3-(N,N-dietilamino)pirrolidina

35 Se disolvieron 700 mg de (S)-1-(benciloxicarbonil)-3-(N,N-dietilamino)pirrolidina obtenida en la etapa 1 en 28 ml de metanol y se añadieron 70 mg de paladio-carbono al 10% y después se hidrogenó la mezcla a temperatura ambiente a 3 atm durante 2 horas. Se retiró el catalizador por filtración y se añadieron 10 ml de ácido clorhídrico-metanol al 10% al líquido filtrado, seguido por concentración a presión reducida para obtener 576 mg de un producto bruto.

Ejemplo de referencia 27

40 Hidrocloruro de (S)-3-(1-pirrolidinil)pirrolidina

Etapas 1

(S)-1-Bencil-3-(1-pirrolidinil)pirrolidina

45 Se disolvieron 2,00 g de (R)-1-bencil-3-(p-toluenosulfonilo)pirrolidina (J. Med. Chem., 1992, 35, 4205-4208) en 12 ml de etanol, se añadieron 1,63 g de pirrolidina y después se agitó la mezcla a 140 °C durante 20 horas en un tubo sellado. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, se mezcló con agua, seguido por extracción con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,97 g del

compuesto objetivo como un producto oleoso pardo.

Etapa 2

Hidrocloreto de (S)-3-(1-pirrolidinil)pirrolidina

- 5 Se disolvieron 0,97 g de (S)-1-bencil-3-(1-pirrolidinil)pirrolidina obtenida en la etapa 1 en 30 ml de etanol y se añadieron 4,21 ml de un ácido clorhídrico 1 N. Se añadieron a la misma 1,68 g de paladio-carbono al 10% y después se hidrogenó la mezcla a temperatura ambiente a presiones normales durante la noche. Se retiró el catalizador por filtración y se concentró el líquido filtrado a presión reducida para obtener 0,74 g de un producto bruto como un producto oleoso ligeramente rojizo.

Ejemplo de referencia 28

- 10 Dihidrocloreto de (3S, 4S)-3-(dimetilamino)-4-metoxipirrolidina

Etapa 1

(3S, 4S)-1-(t-butoxicarbonil)-3-(dimetilamino)-4-hidroxipirrolidina

- 15 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 25 (etapa 1), excepto que se usó (3S, 4S)-1-(t-butoxicarbonil)-3-hidroxi-4-(metilamino)pirrolidina (Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 2989-2997) y que se llevó a cabo la reacción durante 1 hora con enfriamiento con hielo, la disolución de la reacción se alcalinizó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y se separó por destilación mayormente metanol a presión reducida, seguido por extracción con acetato de etilo dos veces. Producto oleoso incoloro.

Etapa 2

(3S, 4S)-1-(t-butoxicarbonil)-3-(dimetilamino)-4-metoxipirrolidina

- 20 A una suspensión de 448 mg de hidruro de sodio al 60% en 5 ml de N,N-dimetilformamida anhidra, se añadieron 1,59 g de yoduro de metilo y se añadió gota a gota una disolución de 2,15 g de (3S, 4S)-1-(t-butoxicarbonil)-3-(dimetilamino)-4-hidroxipirrolidina obtenida en la etapa 1 disuelta en 10 ml de N,N-dimetilformamida anhidra con agitación y enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora después de retirar un baño de hielo. La disolución de la reacción se enfrió con hielo y se añadió una disolución acuosa de ácido acético al 1 %, gota a gota, a la misma y se sometió después la mezcla a extracción con acetato de etilo dos veces. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con disolución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después, se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 1,10 g del compuesto objetivo como un producto oleoso incoloro.

- 30 Etapa 3

Dihidrocloreto de (3S, 4S)-3-(dimetilamino)-4-metoxipirrolidina

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 24 (etapa 2), excepto que se usó (3S, 4S)-1-(t-butoxicarbonil)-3-(dimetilamino)-4-metoxipirrolidina obtenida en la etapa 2 y que se llevó a cabo la reacción a 80 °C durante 1,5 horas. Producto oleoso amarillo.

- 35 Ejemplo de referencia 29

Dihidrocloreto de (2R, 4S)-4-(dimetilamino)-2-metilpirrolidina

Etapa 1

(2R, 4R)-1-(t-butoxicarbonil)-2-metil-4-(p-toluenosulfonilo)pirrolidina

- 40 A una disolución de 1,02 g de (2R, 4R)-1-(t-butoxicarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina (J. Med. Chem., 1988, 31, 1598-1611) en 10 ml de diclorometano anhidro, se añadieron 1,7 ml de trietilamina y 1,16 g de cloruro de p-toluenosulfonilo y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se mezcló la disolución de la reacción con agua y fue seguido por extracción con acetato de etilo dos veces. Se combinaron las capas orgánicas, se lavó a su vez con agua, ácido clorhídrico 1 N y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 1,54 g del compuesto objetivo como un producto oleoso incoloro.

Etapa 2

(2R, 4S)-1-(t-butoxicarbonil)-4-(dimetilamino)-2-metilpirrolidina

5 A 1,99 g de (2R, 4R)-1-(t-butoxicarbonil)-2-metil-4-(p-toluenosulfonilo)pirrolidina obtenida en la etapa 1, se añadieron 50 ml de dimetilamina (disolución de metanol 2 M) y después se agitó la mezcla a 140 °C durante la noche en un tubo sellado. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y después se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 874 mg del compuesto objetivo como un producto oleoso pardo.

Etapa 3

Dihidrocloruro de (2R, 4S)-4-(dimetilamino)-2-metilpirrolidina

10 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 24 (etapa 2), excepto que se usó (2R, 4S)-1-(t-butoxicarbonil)-4-(dimetilamino)-2-metilpirrolidina obtenida en la etapa 2 y que se llevó a cabo la reacción a 80 °C durante 2 horas. Producto oleoso pardo.

Ejemplo de referencia 30

(S)-3-[N-(t-butoxicarbonil)-N-metilamino]pirrolidina

Etapa 1

15 (S)-1-bencil-3-[N-(t-butoxicarbonil)]-N-metilamino]pirrolidina

Se disolvieron 0,67 g de (S)-1-bencil-3-(metilamino)pirrolidina (J. Med. Chem., 1992, 35, 4205-4213) en 5 ml de diclorometano, se añadió a la misma una disolución de dicarbonato de di-t-butilo en 5 ml de diclorometano y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y después se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,80 g del compuesto objetivo como un producto oleoso incoloro.

20

Etapa 2

(S)-3-[N-(t-butoxicarbonil)-N-metilamino]pirrolidina

25 Se disolvieron 0,80 g de (S)-1-bencil-3-[N-(t-butoxicarbonil)]-N-metilamino]pirrolidina obtenida en la etapa 1 en 18 ml de etanol, se añadieron 1,10 g de paladio-carbono al 10% y después se hidrogenó la mezcla a temperatura ambiente a presiones normales durante la noche. Se retiró el catalizador por filtración y se concentró el líquido filtrado a presión reducida para obtener 0,42 g del compuesto objetivo como un producto oleoso incoloro.

Ejemplo de referencia 31

4-(Bromometil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Etapa 1

30 Ácido 4-(bromometil)-3-trifluorometilbenzoico

A 60,0 g de ácido 4-metil-3-trifluorometilbenzoico se añadieron 600 ml de acetato de isopropilo. Con agitación a temperatura ambiente, se añadió a su vez una disolución de 133,0 g de bromato de sodio en 420 ml de agua y una disolución de 91,7 g de hidrogenosulfito de sodio en 180 ml de agua. Se calentó gradualmente la mezcla de 30 °C hasta 50 °C a intervalos de 10 °C y se agitó hasta que desapareció el color de la disolución de reacción. Se separó la capa acuosa para retirarla y se añadió a la capa orgánica una disolución de 133,0 g de bromato de sodio en 420 ml de agua y una disolución de 91,7 g de hidrogenosulfito de sodio en 180 ml de agua y después se calentó gradualmente la mezcla hasta 60 °C como anteriormente. Después de la separación, se añadió además a la capa orgánica una disolución de 133,0 g de bromato de sodio en 420 ml de agua y una disolución de 91,7 g de hidrogenosulfito de sodio en 180 ml de agua y se calentó gradualmente la mezcla como anteriormente y se calentó a la temperatura a la que finalmente se hizo hervir a reflujo la mezcla. Después de la terminación de la reacción, se separó la disolución de reacción, se lavó la capa orgánica dos veces con una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 5% y dos veces con disolución salina al 15 %, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo se añadieron 120 ml de n-heptano, se agitó la mezcla y después se recogieron los cristales por filtración para obtener 50,0 g del compuesto objetivo como cristales incoloros. Punto de fusión: 140 °C-143 °C.

35

40

45

Etapa 2

4-(Bromometil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Se suspendieron 7,69 g de ácido 4-(bromometil)-3-trifluorometilbenzoico obtenido en la etapa 1 en 154 ml de

- diclorometano anhidro. Con agitación y enfriamiento con hielo, se añadieron gota a gota 6,59 ml de cloruro de oxalilo y 0,1 ml de N,N-dimetilformamida anhidra. Con enfriamiento con hielo, se agitó además la mezcla durante 3 horas y después se concentró la disolución de reacción a presión reducida. Al residuo se añadieron 70 ml de 1,4-dioxano anhidro y después 7,00 g de 4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]anilina (ejemplo de referencia 18) y se añadieron 4,18 g de carbonato de potasio a su vez, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. A la disolución de la reacción se añadieron 175 ml de agua y se agitó fuertemente la mezcla durante una hora. Después, se recogió el depósito por filtración y se lavó a su vez con agua, una pequeña cantidad de acetonitrilo, acetato de etilo y diisopropil éter para obtener 8,10 g del compuesto objetivo como cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 198 °C-202 °C (con descomposición).
- 5 Ejemplo de referencia 32
- 4-(Piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-[4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil]benzamida
- Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 47, excepto que se usó piperazina y que se usó piperazina en una cantidad de 10 equivalentes basándose en la materia prima. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 208 °C-213 °C.
- 15 Ejemplo de referencia 33
- 4-(4-Metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-[4-metil-3-(tioureido)fenil]benzamida
- Etapa 1
- 4-(4-Metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-(3-amino-4-metilfenil)benzamida
- 20 Se disolvieron 1,04 g de 2,4-diaminotolueno, 104 mg de 4-(dimetilamino)piridina y 4,9 ml de N,N-diisopropil-N-etilamina en 40 ml de acetonitrilo. Con agitación y enfriamiento con hielo, se añadieron 3,70 g de dihidrocloruro del cloruro de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoílo (ejemplo de referencia 2) por cuatro porciones. Después de agitar durante 1 hora, se separó por destilación el disolvente a presión reducida y se diluyó con agua. La disolución de la reacción se alcalinizó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separó por
- 25 destilación el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 2,56 g del compuesto objetivo como una sustancia amorfa de color pardo pálido.
- Etapa 2
- 4-(4-Metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-[3-(3-benzoiltioureido)-4-metilfenil]benzamida
- 30 A una disolución de 0,21 g de tiocianato de amonio en 1,5 ml de acetona se añadió gota a gota una disolución de 0,35 g de cloruro de benzoílo en 0,5 ml de acetona, agitando a temperatura ambiente. Después se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla durante 15 minutos, se añadió una disolución de 1,00 g de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-(3-amino-4-metilfenil)benzamida obtenida en la etapa 1 en 4 ml de acetona, gota a gota, y se calentó además la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 15 minutos. Se enfrió con aire la disolución de reacción a temperatura ambiente y después se diluyó con agua. Se sometió la disolución a extracción con acetato
- 35 de etilo dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, se separó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,98 g del compuesto objetivo como cristales incoloros. Punto de fusión: 127 °C-129 °C.
- Etapa 3
- 4-(4-Metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-[4-metil-3-(tioureido)fenil]benzamida
- 40 A una disolución de 960 mg de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-[3-(3-benzoiltioureido)-4-metilfenil]benzamida obtenida en la etapa 2 en 10 ml de metanol se añadieron 4 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. Se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 2 horas y después se separó por destilación la mayor parte del disolvente a presión reducida y se diluyó con agua. Se acidificó la disolución de reacción por adición de 6 ml de ácido clorhídrico 1 N y después se alcalinizó por adición de amoníaco acuoso al
- 45 28%. Se recogieron los cristales depositados por filtración para obtener 718 mg del compuesto objetivo como cristales incoloros. Punto de fusión: 215 °C-216 °C (con descomposición).
- Ejemplo de referencia 34
- Dihidrocloruro de 3-(dimetilamino)azetidina
- Etapa 1
- 50 1-(t-Butoxicarbonil)-3-(dimetilamino)azetidina

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 25 (etapa 1), excepto que se usó 1-(t-butoxicarbonil)-3-aminoazetidina.

Etapa 2

Dihidrocloruro de 3-(dimetilamino)azetidina

- 5 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 25 (etapa 2), excepto que se usó 1-(t-butoxicarbonil)-3-(dimetilamino)azetidina obtenida en la etapa 1. Producto oleoso incoloro.

Ejemplo de referencia 35

Dihidrocloruro de (S)-3-(dimetilaminometil)pirrolidina

Etapa 1

- 10 (R)-1-(t-butoxicarbonil)-3-(dimetilaminometil)pirrolidina

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 25 (etapa 1), excepto que se usó (R)-3-(aminometil)-1-(t-butoxicarbonil)pirrolidina.

Etapa 2

Dihidrocloruro de (S)-3-(dimetilaminometil)pirrolidina

- 15 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 25 (etapa 2), excepto que se usó (R)-1-(t-butoxicarbonil)-3-(dimetilaminometil)pirrolidina obtenida en la etapa 1. Producto oleoso incoloro.

Ejemplo de referencia 36

Dihidrocloruro de (R)-3-(dimetilaminometil)pirrolidina

Etapa 1

- 20 (S)-1-(t-butoxicarbonil)-3-(dimetilaminometil)pirrolidina

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 25 (etapa 1), excepto que se usó (S)-3-(aminometil)-1-(t-butoxicarbonil)pirrolidina.

Etapa 2

Dihidrocloruro de (R)-3-(dimetilaminometil)pirrolidina

- 25 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 25 (etapa 2), excepto que se usó (S)-1-(t-butoxicarbonil)-3-(dimetilaminometil)pirrolidina obtenida en la etapa 1. Producto oleoso amarillo pálido.

Ejemplo de referencia 37

Dihidrocloruro de (3R, 4R)-3-(dimetilamino)-4-metoxipirrolidina

- 30 Este compuesto se preparó usando (3R, 4R)-1-(t-butoxicarbonil)-3-hidroxi-4-(metilamino)pirrolidina (Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 2989-2997) según el método del ejemplo de referencia 28 (etapa 1 a etapa 3). Producto oleoso incoloro.

Se muestran formas estructurales y propiedades de los siguientes ejemplos de referencia 38 a 81 en la tabla 1.

Ejemplo de referencia 38

3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 35 Ejemplo de referencia 39

3-yodo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 40

3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 41

3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 42

4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 43

5 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 44

3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(2-pirazinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 45

3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{3-[4-(6-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}benzamida

10 Ejemplo de referencia 46

3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}benzamida

Ejemplo de referencia 4

4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}benzamida

Ejemplo de referencia 48

15 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{3-[4-(1,2-dihidropiridazin-4-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}benzamida

Ejemplo de referencia 49

3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridazinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 50

3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

20 Ejemplo de referencia 51

3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 52

3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 53

25 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[2-(3-piridil)piridin-6-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 54

3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[3-(3-piridil)piridin-5-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 55

3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[3-(3-piridil)fenilamino]fenil}benzamida

30 Ejemplo de referencia 56

3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[2-(3-piridil)pirazin-6-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 57

3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[5-(3-piridil)-1,2,4-triazin-3-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 58

35 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 59

4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-nitro-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 60

3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 61

5 3,5-dibromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 62

3,5-dimetoxi-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 63

3-(N,N-dimetilcarbamoil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

10 Ejemplo de referencia 64

3-bromo-4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 65

3-bromo-4-[4-(n-propil)piperazin-1-ilmetil]-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 66

15 3-bromo-4-(N,N-dimetilaminometil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 67

3-bromo-4-(N,N-dietilaminometil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 68

3-bromo-4-(1-pirrolidinilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

20 Ejemplo de referencia 69

3-bromo-4-(piperidinometil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 70

3-bromo-4-(morfolinometil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 71

25 3-bromo-4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 72

3-bromo-4-(4-metil-hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 73

3-bromo-4-(1-piperazinilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

30 Ejemplo de referencia 74

4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 75

4-(1-piperazinilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

35 Ejemplo de referencia 76

3-metoxycarbonil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 77

3-ciano-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Ejemplo de referencia 78

Hidrocloruro de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

5 Ejemplo de referencia 79

Hidrocloruro de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

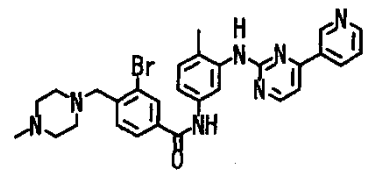
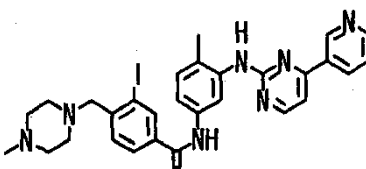
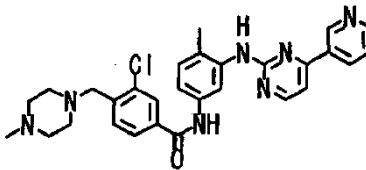
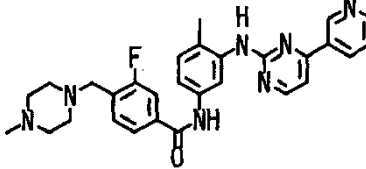
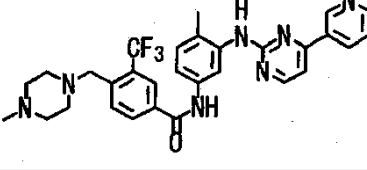
Ejemplo de referencia 80

10 Hidrocloruro de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}benzamida

Ejemplo de referencia 81

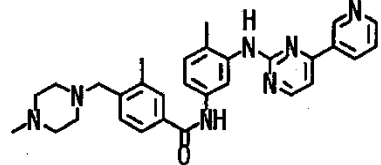
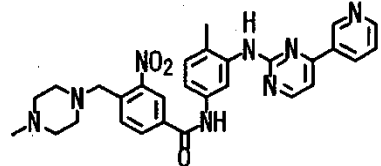
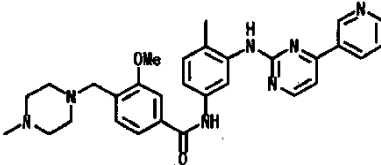
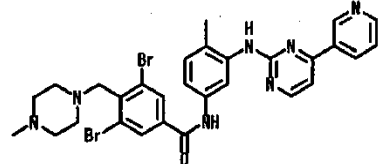
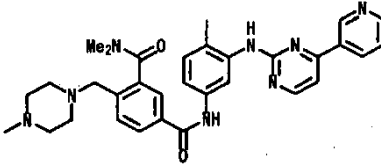
Metanosulfonato de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

[Tabla 1]

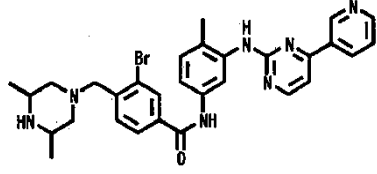
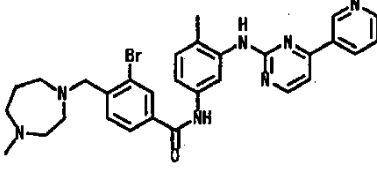
Ejemplo de referencia	Fórmula estructural	Punto de fusión Fórmula molecular Análisis elemental Teór. (%) Encontrado (%)
38		202 °C-203 °C
		C ₂₉ H ₃₀ BrN ₇ O·0,9 H ₂ O
		C:59,17, H:5,44, N:16,65
		C:59,16, H:5,21, N:16,64
39		199 °C-200 °C
		C ₂₉ H ₃₀ IN ₇ O
		C:56,23, H:4,88, N:15,83
		C:56,13, H:4,94, N:15,80
40		193 °C-194 °C
		C ₂₉ H ₃₀ ClN ₇ O·0,6 H ₂ O
		C:64,64, H:5,84, N:18,20
		C:64,62, H:5,60, N:18,23
41		197 °C-199 °C
		C ₂₉ H ₃₀ FN ₇ O·0,3 H ₂ O
		C:67,37, H:5,97, N:18,96
		C:67,36, H:5,96, N:18,93
42		182 °C-183 °C
		C ₃₀ H ₃₀ F ₃ N ₇ O·0,3 H ₂ O
		C:63,55, H:5,44, N:17,29
		C:63,43, H:5,37, N:17,29

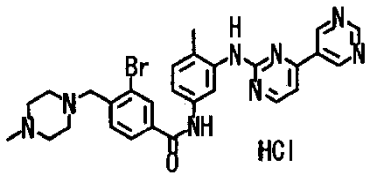
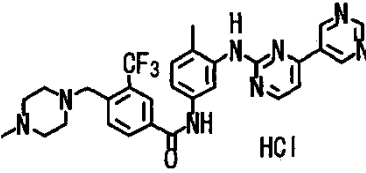
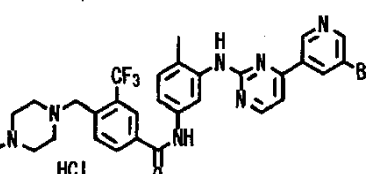
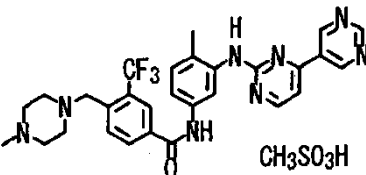
Ejemplo de referencia	Fórmula estructural	Punto de fusión Fórmula molecular Análisis elemental Teór. (%) Encontrado (%)
43		231 °C-233 °C $C_{29}H_{29}F_3N_8O \cdot 0,2 H_2O$ C:61,52, H:5,23, N:19,79 C:61,37, H:5,24, N:19,81
44		213 °C-214 °C $C_{28}H_{29}BrN_8O$ C:58,64, H:5,10, N:19,54 C:58,41, H:5,11, N:19,24
45		219 °C-220 °C $C_{29}H_{29}BrCl N_7O$ C:57,39, H:4,82, N:16,15 C:57,07, H:4,75, N:16,09
46		194 °C-195 °C $C_{29}H_{29}Br_2 N_7O \cdot 0,3 H_2O$ C:53,03, H:4,54, N:14,93 C:53,07, H:4,53, N:14,70
47		171 °C-173 °C $C_{30}H_{29}BrF_3 N_7O \cdot 0,7 H_2O$ C:55,17, H:4,69, N:15,01 C:55,16, H:4,57, N:14,94
48		amorfo $C_{28}H_{31}BrN_8O \cdot 0,81PE$ C:59,94, H:6,47, N:17,05 C:59,94, H:6,30, N:16,80
49		185 °C-187 °C $C_{28}H_{29}BrN_8O \cdot 0,1 H_2O$ C:58,28, H:5,13, N:19,42 C:58,24, H:5,00, N:19,48

Ejemplo de referencia	Fórmula estructural	Punto de fusión Fórmula molecular Análisis elemental Teór. (%) Encontrado (%)
50		238 °C-240 °C $C_{28}H_{29}BrN_8O \cdot 0,1 H_2O$ C:58,46, H:5,12, N:19,48 C:58,21, H:5,02, N:19,30
51		244 °C-245 °C (g.C.) $C_{30}H_{31}BrN_6O \cdot 0,6 H_2O$ C:61,88, H:5,57, N:14,43 C:61,71, H:5,49, N:14,13
52		244 °C-246 °C (g.C.) $C_{29}H_{30}Br N_7O \cdot 0,2AcOEt \cdot 0,2 H_2O$ C:60,28, H:5,43, N:16,51 C:60,12, H:5,40, N:16,28
53		amorfo $C_{30}H_{31}BrN_6O$ C:63,05, H:5,47, N:14,70 (合致せず)
54		139 °C-141 °C $C_{30}H_{31}BrN_6O \cdot 1,2 H_2O$ C:60,75, H:5,68, N:14,17 C:60,96, H:5,62, N:13,98
55		174 °C-175 °C $C_{31}H_{32}BrN_5O$ C:65,26, H:5,65, N:12,28 C:65,12, H:5,73, N:12,19
56		192 °C-193 °C $C_{29}H_{30}Br N_7O \cdot 0,25 H_2O$ C:60,37, H:5,33, N:16,99 C:60,58, H:5,35, N:16,76

Ejemplo de referencia	Fórmula estructural	Punto de fusión Fórmula molecular Análisis elemental Teór. (%) Encontrado (%)
57		186 °C-189 °C $C_{28}H_{29}BrN_8O$ $+0,1C_3H_8O, +1,2 H_2O$ C:56,55, H:5,40, N:18,64 C:56,58, H:5,40, N:18,27
58		192 °C-193 °C $C_{30}H_{33} N_7O$ C:70,98, H:6,55, N:19,31 C:70,79, H:6,67, N=19,39
59		184 °C-186 °C $C_{29}H_{30}N_8O_3 \cdot 0,7 H_2O$ C:63,19, H:5,74, N:20,33 C:63,38, H:5,57, N:20,00
60		171 °C-172 °C $C_{30}H_{33} N_7O_2 \cdot 0,6 H_2O$ C:67,42, H:6,45, N:18,35 C:67,23, H:6,36, N:18,19
61		227 °C-229 °C $C_{29}H_{29}Br_2 N_7O \cdot 0,35AcOEt \cdot 0,1 H_2O$ C:53,38, H:4,72, N:14,33 C:53,02, H:4,74, N:14,09
62		201 °C-214 °C (g.C.) $C_{31}H_{35} N_7O_3 \cdot 0,5 H_2O$ C:66,17, H:6,45, N:17,43 C:65,91, H:6,42, N:17,42
63		210 °C-214 °C (g.C.) $C_{32}H_{36}N_8O_2 \cdot 0,6 H_2O$ C:66,79, H:6,52, N:19,47 C:66,41, H:6,17, N:19,36

Ejemplo de referencia	Fórmula estructural	Punto de fusión Fórmula molecular Análisis elemental Teór. (%) Encontrado (%)
64		202 °C-203 °C $C_{30}H_{32}Br N_7O \cdot 0,25 H_2O$ C:60,97, H:5,54, N:16,59 C:60,96, H:5,54, N:16,32
65		204 °C-205 °C $C_{31}H_{34}Br N_7O \cdot 0,4 H_2O$ C:61,26, H:5,77, N:16,13 C:61,48, H:5,66, N:15,79
66		154 °C-155 °C $C_{26}H_{25}BrN_6O$ C:60,35, H:4,87, N:16,24 C:60,20, H:4,97, N:16,13
67		172 °C-173 °C $C_{28}H_{29}BrN_6O$ C:61,65, H:5,36, N:15,41 C:61,35, H:5,36, N:15,35
68		195 °C-196 °C $C_{28}H_{27}BrN_6O$ C:61,88, H:5,01, N:15,46 C:61,68, H:5,12, N:15,11
69		158 °C-159 °C $C_{29}H_{29}BrN_6O$ C:62,48, H:5,24, N:15,07 C:62,23, H:5,25, N:14,83
70		179 °C-180 °C $C_{28}H_{27}BrN_6O_2$ C:60,11, H:4,86, N:15,02 C:59,94, H:4,93, N:14,96

Ejemplo de referencia	Fórmula estructural	Punto de fusión Fórmula molecular Análisis elemental Teór. (%) Encontrado (%)
71		204 °C-205 °C $C_{30}H_{32}Br N_7O$ C:61,43, H:5,50, N:16,72 C:61,19, H:5,48, N:16,49
72		156 °C-157 °C $C_{30}H_{32}Br N_7O \cdot 0,25 H_2O$ C:61,43, H:5,50, N:16,72 C:61,13, H:5,43, N:16,39
73		225 °C-228 °C $C_{27}H_{27}BrN_8O \cdot 0,3 H_2O$ C:57,41, H:4,92, N:19,84 C:57,48, H:5,07, N:18,94
74		188 °C-191 °C $C_{33}H_{35}F_3N_8O_3$ RMN
75		208 °C-211 °C $C_{28}H_{27}F_3N_8O$ C:61,31, H:4,96, N:20,43 C:61,03, H:5,01, N:20,33
76		159 °C-161 °C $C_{31}H_{33}N_7O_3 \cdot 0,2 H_2O$ C:67,06, H:6,06, N:17,66 C:66,77, H:6,03, N:17,68
77		191 °C-193 °C (g.C.) $C_{30}H_{30}N_8O \cdot 0,5 H_2O$ C:68,29, H:5,92, N:21,24 C:68,05, H:5,99, N:21,12

Ejemplo de referencia	Fórmula estructural	Punto de fusión Fórmula molecular Análisis elemental Teór. (%) Encontrado (%)
78		184 °C-186 °C
		$C_{28}H_{29}BrN_8O \cdot HCl \cdot 2 H_2O$
		C:52,06, H:5,31, N:17,35
		C:51,72, H:5,17, N:17,21
79		244 °C-246 °C (g.C.)
		$C_{29}H_{29}F_3N_8O \cdot HCl \cdot 0,8 H_2O$
		C:56,78, H:5,19, N:18,27
		C:56,80, H:4,96, N:18,49
80		184 °C-187 °C
		$C_{30}H_{29}BrF_3N_7O \cdot HCl \cdot H_2O$
		C:51,85, H:4,64, N:14,11
		C:51,78, H:4,74, N:13,92
81		171 °C-173 °C
		$C_{29}H_{29}F_3N_8O \cdot CH_3SO_3H \cdot H_2O$
		C:53,25, H:5,21, N:16,56
		C:53,04, H:5,39, N:16,74

Los compuestos de los ejemplos de referencia 38 a 81 se prepararon según el procedimiento de preparación 1 como se describió anteriormente.

5 Ejemplo de referencia 82

4-(Bromometil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

De la misma manera que en el ejemplo de referencia 31, el compuesto objetivo se prepara usando 4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]anilina (documento 1 de patente).

Ejemplo 1

10 3-Difluorometil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Se disolvieron 1,98 g de 4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]anilina (ejemplo de referencia 18) en 35 ml de piridina anhidra y se añadieron 2,90 g de hidroclicuro del cloruro de 3-difluorometil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoílo (ejemplo de referencia 9), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la disolución de la reacción, se añadieron agua helada y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se lavaron los cristales brutos con cloroformo-dietil éter (1:1) para obtener 2,66 g del compuesto objetivo como cristales pardo pálido. Punto de fusión: 206 °C-207 °C.

Ejemplo 2

20 Hidroclicuro de 3-difluorometil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Se suspendieron 2,66 g de 3-difluorometil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 1) en 26 ml de etanol y se añadieron 4,88 ml de ácido clorhídrico 1 N a la misma y después se agitó la mezcla con calentamiento en un baño caliente a 70°C y se disolvió. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida y después se lavaron los cristales brutos con etanol para obtener 2,80 g del compuesto objetivo. Cristales ocres. Punto de fusión: 264 °C (con descomposición). Análisis elemental (para $C_{29}H_{30}F_2N_8O \cdot HCl \cdot 0.6EtOH$). Calc. (%): C, 59,59; H, 5,73; N, 18,41. Encontrado (%): C, 59,59; H, 5,71; N, 18,53.

Ejemplo 3

3-Etil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó hidrocloreto del cloruro de 3-etil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoilo (ejemplo de referencia 1) y que se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 2 días y se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice. Cristales amarillos. Punto de fusión: 131 °C-134 °C.

Ejemplo 4

Hidrocloreto de 3-etil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 3-etil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 3) y que se lavaron los cristales brutos resultantes con acetato de etilo. Cristales amarillos. Punto de fusión: 253 °C-255 °C (con descomposición). Análisis elemental (para $C_{30}H_{34}N_8O \cdot HCl \cdot 2,1H_2O$). Calc. (%): C, 60,36; H, 6,62; N, 18,77. Encontrado (%): C, 60,10; H, 6,31; N, 18,75.

Ejemplo 5

4-(1-Metilpiperidin-4-ilidenmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó una suspensión de hidrocloreto del cloruro de 4-(1-metilpiperidin-4-ilidenmetil)-3-trifluorometilbenzoilo (ejemplo de referencia 7) en tetrahidrofurano anhidro y que se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 21 horas. Cristales amarillos. Punto de fusión: 234 °C-239 °C (con descomposición).

Ejemplo 6

Hidrocloreto de 4-(1-metilpiperidin-4-ilidenmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-(1-metilpiperidin-4-ilidenmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 5) y que se lavaron los cristales brutos resultantes a su vez con etanol y dietil éter. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 202 °C-206 °C (con descomposición). Análisis elemental (para $C_{30}H_{28}F_3N_7O \cdot HCl \cdot H_2O$). Calc. (%): C, 58,68; H, 5,09; N, 15,97. Encontrado (%): C, 58,42; H, 4,92; N, 16,10.

Ejemplo 7

4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó una suspensión de hidrocloreto del cloruro de 4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoilo (ejemplo de referencia 8) en tetrahidrofurano anhidro y que se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 21 horas y se lavaron los cristales brutos resultantes con acetato de etilo. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 230 °C-233 °C (con descomposición).

Ejemplo 8

Hidrocloreto de 4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 7) y que se lavaron los cristales brutos resultantes a su vez con etanol y dietil éter. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 227 °C-231 °C (con descomposición). Análisis elemental (para $C_{30}H_{30}F_3N_7O \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$). Calc. (%): C, 59,35; H, 5,31; N, 16,15. Encontrado (%): C, 59,02; H, 5,20; N, 16,08.

Ejemplo 9

4-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó hidrocloreto del cloruro de 4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilbenzoílo (ejemplo de referencia 11) y que se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante la noche y se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 187 °C-191 °C.

Ejemplo 10

Hidrocloreto de 4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 9) y que se cristalizó la sustancia amorfa resultante por adición de etanol-diisopropil éter. Cristales amarillos. Punto de fusión: 275 °C o más. Análisis elemental (para $C_{29}H_{28}F_3N_7O_2 \cdot HCl \cdot 0,3H_2O$). Calc. (%): C, 57,53; H, 4,93; N, 16,19. Encontrado (%): C, 57,34; H, 4,99; N, 16,05.

Ejemplo 11

3,5-Dicloro-4-[(S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó hidrocloreto del cloruro de 3,5-dicloro-4-[(S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]benzoílo (ejemplo de referencia 6) y que se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 66 horas, se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice y se lavaron los cristales brutos resultantes con acetato de etilo. Cristales amarillos. Punto de fusión: 215 °C-223 °C (con descomposición).

Ejemplo 12

Hidrocloreto de (-)-3,5-dicloro-4-[(S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 3,5-dicloro-4-[(S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 11) y que se cristalizó la sustancia amorfa resultante por adición de acetato de etilo-etanol. Cristales ocres. Punto de fusión: 161 °C-170 °C (con descomposición). $[\alpha]_D^{20}$: -10,03° (c=0,538, metanol). Análisis elemental (para $C_{29}H_{30}Cl_2N_8O \cdot HCl \cdot 0,06CH_3CO_2C_2H_5 \cdot 1,7H_2O$). Calc. (%): C, 54,04; H, 5,09; N, 17,24. Encontrado (%): C, 54,41; H, 5,56; N, 16,94.

Ejemplo 13

3-Metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó 3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil (ejemplo de referencia 19) y se usó dihidrocloreto del cloruro de 3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoílo (ejemplo de referencia 3), y que se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 17 horas y se purificó el producto bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 168 °C-171 °C.

Ejemplo 14

Hidrocloreto de 3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}benzamida (Ejemplo 13) y que se cristalizó la sustancia amorfa resultante por adición de acetato de etilo. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 168 °C-169 °C (con descomposición). Análisis elemental (para $C_{30}H_{32}BrN_7O_2 \cdot HCl \cdot 0,3CH_3CO_2C_2H_5 \cdot 0,6H_2O$). Calc. (%): C, 55,42; H, 5,46; N, 14,50. Encontrado (%): C, 55,42; H, 5,45; N, 14,11.

Ejemplo 15

4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó dihidrocloreto del cloruro de 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoílo (ejemplo de referencia 5) y que se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 20 horas y se lavó el producto bruto con metanol caliente y después con dietil éter.

Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 240 °C-244 °C (con descomposición).

Ejemplo 16

Hidrocloruro de 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 5 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 15). Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 256 °C-259 °C (con descomposición). Análisis elemental (para $C_{30}H_{31}F_3N_8 \cdot HCl$). Calc. (%): C, 58,77; H, 5,26; N, 18,28. Encontrado (%): C, 59,47; H, 5,32; N, 18,19.

Ejemplo 17

- 10 4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó 3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil (ejemplo de referencia 19) y dihidrocloruro del cloruro 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoilo (ejemplo de referencia 5) y que se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas y se cristalizó la sustancia amorfa obtenida por purificación con cromatografía de columna sobre gel de sílice por adición de cloroformo-dietil éter (1:1). Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 178 °C-179 °C.

- 15

Ejemplo 18

Hidrocloruro de 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}benzamida

- 20 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}benzamida (Ejemplo 17) y que se cristalizó la sustancia amorfa resultante de etanol. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 166 °C-172 °C (con descomposición). Análisis elemental (para $C_{31}H_{31}BrF_3N_7O \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$). Calc. (%): C, 53,19; H, 4,75; N, 14,01. Encontrado (%): C, 52,89; H, 4,79; N, 14,05.

Ejemplo 19

- 25 3-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó dihidrocloruro del cloruro de 3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoilo (ejemplo de referencia 4) y que se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 210 °C-227 °C (con descomposición).

- 30 Ejemplo 20

Hidrocloruro de 3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 35 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 19) y que se cristalizó la sustancia amorfa resultante de etanol. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 197 °C-200 °C. Análisis elemental (para $C_{28}H_{29}ClN_8 \cdot HCl$). Calc. (%): C, 59,47; H, 5,35; N, 19,81. Encontrado (%): C, 59,73; H, 5,38; N, 19,90.

Ejemplo 21

3-Fluorometil-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 40 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó hidrocloruro del cloruro de 3-fluorometil-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)benzoilo (ejemplo de referencia 10) y que se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 3 días y se cristalizó la sustancia amorfa obtenida por purificación con cromatografía de columna sobre gel de sílice de acetato de etilo. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 162 °C-164 °C.

Ejemplo 22

4-(4-Metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 45 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó 4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)piridin-2-ilamino]anilina (ejemplo de referencia 22) y dihidrocloruro del cloruro de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoilo (ejemplo de referencia 2) y que se lavaron los cristales brutos resultantes con acetato

de etilo. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 277 °C (con descomposición).

Ejemplo 23

Hidrocloruro de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 5 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 22). Cristales incoloros. Punto de fusión: 203 °C-206 °C (con descomposición). Análisis elemental (para $C_{30}H_{30}F_3N_7O \cdot HCl \cdot 0.3H_2O$). Calc. (%): C, 59,71; H, 5,28; N, 16,25. Encontrado (%): C, 59,52; H, 5,34; N, 16,37.

Ejemplo 24

- 10 4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó 4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)piridin-2-ilamino]anilina (ejemplo de referencia 22) y dihidrocloruro del cloruro de 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoílo (ejemplo de referencia 5) y que se lavaron los cristales brutos resultantes con acetato de etilo. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 256 °C-258 °C (con descomposición).

- 15 Ejemplo 25

Hidrocloruro de 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 20 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 24). Cristales incoloros. Punto de fusión: 254 °C-256 °C (con descomposición). Análisis elemental (para $C_{31}H_{32}F_3N_7O \cdot HCl \cdot 0.6H_2O$). Calc. (%): C, 59,77; H, 5,53; N, 15,74. Encontrado (%): C, 59,63; H, 5,34; N, 15,63.

Ejemplo 26

4-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 25 Se suspendieron 200 mg de 4-metil-3-[4-(3-piridil)piridin-2-ilamino]anilina (ejemplo de referencia 23) en 4 ml de acetonitrilo y se añadieron 78,8 mg de 4-(dimetilamino)piridina y 484 µl de N,N-diisopropil-N-etilamina a su vez. Con enfriamiento con hielo con agitación, se añadieron 383 mg de dihidrocloruro del cloruro de 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoílo (ejemplo de referencia 5), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la disolución de la reacción se añadió agua y se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo tres veces. Se lavaron las capas orgánicas con disolución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 93 mg del compuesto objetivo como cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 227 °C-229 °C (con descomposición).
- 30

Ejemplo 27

Hidrocloruro de 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 35 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 26). Cristales incoloros. Punto de fusión: 230 °C-235 °C (con descomposición). Análisis elemental (para $C_{32}H_{33}F_3N_6O \cdot HCl$). Calc. (%): C, 62,89; H, 5,61; N, 13,75. Encontrado (%): C, 63,30; H, 5,70; N, 13,65.

Ejemplo 28

- 40 4-(4-Metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 45 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 26, excepto que se usó dihidrocloruro del cloruro de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoílo (ejemplo de referencia 2) y que se llevó a cabo extracción cinco veces con cloroformo y se lavaron los cristales brutos resultantes obtenidos por purificación con cromatografía de columna sobre gel de sílice con acetato de etilo. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 241 °C-242 °C (con descomposición). Análisis elemental (para $C_{31}H_{31}F_3N_6O \cdot 0,4H_2O$). Calc. (%): C, 65,57; H, 5,64; N, 14,80. Encontrado (%): C, 65,31; H, 5,70; N, 14,90.

Ejemplo 29

Metanosulfonato de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)piridin-2-

ilamino]fenil}benzamida

Se suspendieron 1,21 g de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 28) en 20 ml de metanol y se añadieron 140 µl de ácido metanosulfónico, seguido por agitación con calentamiento. Se eliminaron las sustancias insolubles por filtración con calentamiento y se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. Se cristalizó el residuo añadiendo isopropanol y se recogió por filtración para obtener 1,33 g del compuesto objetivo como cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 189 °C-191 °C. Análisis elemental (para $C_{31}H_{31}F_3N_6O \cdot CH_3SO_3H \cdot 0,3H_2O$). Calc. (%): C, 58,05; H, 5,42; N, 12,69. Encontrado (%): C, 58,05; H, 5,30; N, 12,71.

Ejemplo 30

4-(1-Metilpiperazin-4-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[6-(3-piridil)pirimidin-4-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó 4-metil-3-[6-(3-piridil)pirimidin-4-ilamino]anilina (ejemplo de referencia 20) y dihidrocloruro del cloruro de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoilo (ejemplo de referencia 2) y que se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 92 horas y se lavaron los cristales brutos resultantes con acetato de etilo. Cristales incoloros. Punto de fusión: 253 °C-254 °C (con descomposición).

Ejemplo 31

Hidrocloruro de 4-(1-metilpiperazin-4-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[6-(3-piridil)pirimidin-4-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-(1-metilpiperazin-4-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[6-(3-piridil)pirimidin-4-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 30) y que se lavaron los cristales brutos resultantes a su vez con etanol y dietil éter. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 190 °C-194 °C (con descomposición). Análisis elemental (para $C_{30}H_{30}F_3N_7O \cdot HCl \cdot 2,5H_2O$). Calc. (%): C, 56,03; H, 5,64; N, 15,25. Encontrado (%): C, 55,67; H, 5,76; N, 15,11.

Ejemplo 32

4-(1-Metilpiperazin-4-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[6-(5-pirimidinil)pirimidin-4-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó 4-metil-3-[6-(5-pirimidinil)pirimidin-4-ilamino]anilina (ejemplo de referencia 21) y dihidrocloruro del cloruro de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoilo (ejemplo de referencia 2) y que se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 17 horas y se lavaron los cristales brutos resultantes con acetato de etilo. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 257 °C-267 °C (con descomposición).

Ejemplo 33

Hidrocloruro de 4-(1-metilpiperazin-4-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[6-(5-pirimidinil)pirimidin-4-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-(1-metilpiperazin-4-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[6-(5-pirimidinil)pirimidin-4-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 32) y que se lavaron los cristales brutos resultantes a su vez con etanol y dietil éter. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 203 °C-207 °C (con descomposición). Análisis elemental (para $C_{29}H_{29}F_3N_8O \cdot HCl \cdot 4H_2O$). Calc. (%): C, 51,90; H, 5,71; N, 16,70. Encontrado (%): C, 52,50; H, 5,68; N, 16,24.

Ejemplo 34

4-[4-(2-Fluoroetil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

En atmósfera de argón, se disolvieron 1,71 g de ácido 4-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoico (ejemplo de referencia 14) en 14 ml de N,N-dimetilformamida anhidra y se añadieron 1,56 g de yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron 1,50 g de 4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]anilina (ejemplo de referencia 18) y 1,13 ml de N,N-diisopropil-N-etilamina a su vez, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron 300 ml de agua a la disolución de la reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se añadieron doscientos ml de hidrogenocarbonato de sodio saturado a la capa acuosa y se extrajo la mezcla además con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna y se lavaron los cristales brutos con dietil éter-acetato de etilo para obtener 1,68 g del compuesto objetivo como cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 207 °C-209 °C (con descomposición).

Ejemplo 35

Hidrocloruro de 4-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 5 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 34) y que se lavaron los cristales brutos resultantes con etanol. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 213 °C-233 °C (con descomposición). Análisis elemental (para $C_{30}H_{30}F_4N_8O \cdot HCl \cdot 0,2H_2O$). Calc. (%): C, 56,77; H, 4,99; N, 17,66. Encontrado (%): C, 56,62; H, 4,99; N, 17,77.

Ejemplo 36

- 10 4-[4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Etapa 1

4-{4-[2-(t-Butildimetilsilanoxi)etil]piperazin-1-ilmetil}-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 15 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 34, excepto que se usó ácido 4-{4-[2-(t-butildimetilsilanoxi)etil]piperazin-1-ilmetil}-3-trifluorometilbenzoico (ejemplo de referencia 15) y que se cristalizó la sustancia amorfa resultante obtenida por purificación con cromatografía de columna de dietil éter-acetato de etilo. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 193 °C-198 °C (con descomposición).

Etapa 2

4-[4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 20 Se disolvieron 2,03 g de 4-{4-[2-(t-butildimetilsilanoxi)etil]piperazin-1-ilmetil}-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida obtenida en la etapa 1 en 25 ml de tetrahidrofurano anhidro, seguido por agitación con enfriamiento con hielo. Se añadieron 5,74 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (disolución 1 M en tetrahidrofurano) y se agitó la mezcla durante 5 minutos, después se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se sometió la capa acuosa lavada a extracción con acetato de etilo cuatro veces. Se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 890 mg del compuesto objetivo como cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 188 °C-192 °C.
- 25

Ejemplo 37

- 30 Hidrocloruro de 4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 35 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 36). Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 248 °C-255 °C (con descomposición). Análisis elemental (para $C_{30}H_{31}F_3N_8O_2 \cdot HCl \cdot 0,2H_2O$). Calc. (%): C, 56,95; H, 5,16; N, 17,71. Encontrado (%): C, 56,80; H, 5,06; N, 17,71.

Ejemplo 38

Hidrocloruro de (+)-4-[(R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Etapa 1

- 40 4-[(R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 45 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 34, excepto que se usó ácido 4-[(R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoico (ejemplo de referencia 12) y que después de que se añadiera agua y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la disolución de la reacción, se agitó la mezcla y después se recogieron los cristales depositados por filtración y se lavaron con agua. Cristales amarillos.

Etapa 2

Hidrocloruro de (+)-4-[(R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-

ilamino]fenil}benzamida

5 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-[(R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida obtenida en la etapa 1 y que se lavaron los cristales brutos resultantes a su vez con diisopropil éter y dietil éter. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 178 °C (con descomposición). $[\alpha]_D^{20}$: +9,75° (c=1,025, metanol). Análisis elemental (para $C_{30}H_{31}F_3N_8O \cdot HCl \cdot 1,5H_2O$). Calc. (%): C, 56,29; H, 5,51; N, 17,51. Encontrado (%): C, 56,11; H, 5,43; N, 17,60.

Ejemplo 39

4-(1-Piperazinilmetil)-3-trifluorometil-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}benzamida

10 Etapa 1

4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}benzamida

15 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 34, excepto que se usó ácido 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoico (ejemplo de referencia 13) y 3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil (ejemplo de referencia 19). Cristales de color amarillo pálido.

Etapa 2

4-(1-piperazinilmetil)-3-trifluorometil-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}benzamida

20 A 214 mg de 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}benzamida obtenida en la etapa 1 se añadieron 1,5 ml de ácido trifluoroacético, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se alcalinizó (pH 9) por adición de 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% a la disolución de la reacción, se extrajo dos veces con acetato de etilo y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice y se cristalizó el producto bruto de dietil éter-acetato de etilo para obtener 99 mg del compuesto objetivo como cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 195 °C-197 °C (con descomposición).

Ejemplo 40

Hidrocloreto de 4-(1-piperazinilmetil)-3-trifluorometil-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}benzamida

30 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-(1-piperazinilmetil)-3-trifluorometil-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}benzamida (Ejemplo 39) y que se cristalizó la sustancia amorfa resultante por adición de cloroformo-dietil éter-metanol. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 176 °C-182 °C (con descomposición). Análisis elemental (para $C_{29}H_{27}BrF_3N_7O \cdot HCl \cdot 1,5H_2O$). Calc. (%): C, 50,48; H, 4,53; N, 14,21. Encontrado (%): C, 50,25; H, 4,21; N, 13,91.

Ejemplo 41

35 4-(1-Piperazinilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida

Etapa 1

4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida

40 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 34, excepto que se usó ácido 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoico (ejemplo de referencia 13) y 4-metil-3-[4-(3-piridil)piridin-2-ilamino]anilina (ejemplo de referencia 23) y que los cristales brutos resultantes obtenidos por purificación con cromatografía de columna sobre gel de sílice se recrystalizaron de n-hexano-acetato de etilo.

Etapa 2

4-(1-Piperazinilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida

45 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 39 (Etapa 2), excepto que se usó 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida obtenida en la etapa 1.

Ejemplo 42

Hidrocloruro de 4-(1-piperazinilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida

5 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-(1-piperazinilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 41) y que se cristalizó la sustancia amorfa resultante por adición de isopropanol. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 190 °C-195 °C (con descomposición). Análisis elemental (para $C_{30}H_{29}F_3N_6O \cdot HCl \cdot 0,36(CH_3)CHOH \cdot 1,9H_2O$). Calc. (%): C, 57,64; H, 5,89; N, 13,40. Encontrado (%): C, 58,02; H, 5,47; N, 12,97.

Ejemplo 43

Trifluoroacetato de la 4-(1-piperazinilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

10 Etapa 1

4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

15 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 34, excepto que se usó ácido 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoico (ejemplo de referencia 13). Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 182 °C-186 °C (con descomposición).

Etapa 2

Trifluoroacetato de la 4-(1-piperazinilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

20 A 1,54 g de 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida obtenida en la etapa 1 se añadieron 15 ml de ácido trifluoroacético, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó ácido trifluoroacético por destilación a presión reducida y después se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice NH (Chromatorex (Fuji Silysia Chemical Co., Ltd.), cloroformo→cloroformo/metanol (10/1)). Se cristalizó la sustancia amorfa resultante de acetato de etilo para obtener 1,23 g del compuesto objetivo. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 199 °C-202 °C (con descomposición). Análisis elemental (para $C_{28}H_{27}F_3N_6O \cdot CF_3CO_2H \cdot 2H_2O$). Calc. (%): C, 51,58; H, 4,62; N, 16,04. Encontrado (%): C, 51,71; H, 4,26; N, 16,13.

Ejemplo 44

4-(3-Carbamoilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Etapa 1

30 4-[4-(t-butoxicarbonil)-3-carbamoilpiperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

35 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 34, excepto que se usó ácido 4-[1-(t-butoxicarbonil)-2-carbamoilpiperazin-4-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoico (ejemplo de referencia 16) y que se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 206 °C-209 °C (con descomposición).

Etapa 2

4-(3-Carbamoilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

40 A 1,52 g de 4-[4-(t-butoxicarbonil)-3-carbamoilpiperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida obtenida en la etapa 1 se añadieron 6,0 ml de ácido trifluoroacético, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó ácido trifluoroacético por destilación a presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo, se lavó a su vez con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida y después se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 963 mg del compuesto objetivo como cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 235 °C-238 °C.

45 Ejemplo 45

Hidrocloruro de 4-(3-carbamoilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-(3-carbamoilpiperazin-1-

ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 44). Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 205 °C-208 °C. Análisis elemental (para $C_{29}H_{28}F_3N_9O_2 \cdot HCl \cdot 1,3H_2O$). Calc. (%): C, 53,47; H, 4,89; N, 19,35. Encontrado (%): C, 53,11; H, 4,92; N, 19,79.

Ejemplo 46

- 5 (-)-4-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Etapa 1

4-[(S)-3-(t-butoxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 10 Se disolvieron ochocientos mg de ácido 4-[(S)-3-(t-butoxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometilbenzoico (ejemplo de referencia 17) en 7 ml de N,N-dimetilformamida anhidra y se añadieron a su vez 0,67 ml de N,N-diisopropil-N-etilamina y 1,00 g de hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (PyBOP), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]anilina (ejemplo de referencia 18) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante
- 15 18 horas. Se diluyó la disolución de reacción con agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica a su vez con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 453 mg del compuesto objetivo como una sustancia amorfa amarillo pálido.

- 20 Etapa 2

(-)-4-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- A 439 mg de 4-[(S)-3-(t-butoxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida obtenida en la etapa 1 se añadieron 2,0 ml de ácido trifluoroacético, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó ácido trifluoroacético por destilación a presión reducida y después se disolvió el residuo en agua y se lavó con dietil éter. La mezcla se alcalinizó por adición de una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la capa acuosa, seguido por extracción con cloroformo dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida y después se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice, se cristalizó por adición de acetato de etilo a la sustancia amorfa resultante y se recogió por filtración para obtener 244
- 25 mg del compuesto objetivo como cristales amarillos. Punto de fusión: 156 °C-159 °C (con descomposición). $[\alpha]_D^{20}$: -26,13° (c=0,352, metanol). Análisis elemental (para $C_{28}H_{25}F_3N_8O \cdot 0,5CH_3CO_2C_2H_5 \cdot 0,5H_2O$). Calc. (%): C, 58,53; H, 4,91; N, 18,20. Encontrado (%): C, 58,99; H, 4,88; N, 17,76.

Ejemplo 47

- 35 4-[(S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- A una disolución de 6,00 g de 4-(bromometil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (ejemplo de referencia 31) en 60 ml de N,N-dimetilformamida anhidra se añadieron 1,51 g de (S)-(-)-3-(dimetilamino)pirrolidina y 1,83 g de carbonato de potasio, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. A la disolución de reacción se añadieron agua y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 4,57 g de cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 179 °C-183 °C (con descomposición).

- 45 Ejemplo 48

Hidrocloruro de (-)-4-[(S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-[(S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 47) y que se lavaron los cristales brutos resultantes con isopropanol. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 154 °C-158 °C (con descomposición). $[\alpha]_D^{20}$: -10,25° (c=0,546, metanol). Análisis elemental (para $C_{30}H_{31}F_3N_8O \cdot HCl \cdot 2,5H_2O$). Calc. (%): C, 54,75; H, 5,67; N, 17,03. Encontrado (%): C, 54,72; H, 5,38; N, 16,96.
- 50

Ejemplo 49

4-(3-carbamoil-4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 5 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 47, excepto que se usó dihidrocloruro de 1-metilpiperazin-2-carboxamida (ejemplo de referencia 24) y que se usó carbonato de potasio en una cantidad de 10 equivalentes basándose en una materia prima. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 248 °C-253 °C.

Ejemplo 50

Hidrocloruro de 4-(3-carbamoil-4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 10 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-(3-carbamoil-4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 49). Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 203 °C-208 °C. Análisis elemental (para C₃₀H₃₀F₃N₉O₂·HCl·1,7H₂O). Calc. (%): C, 53,56; H, 5,15; N, 18,74. Encontrado (%): C, 53,53; H, 4,98; N, 18,46.

Ejemplo 51

- 15 4-[(S)-2-(1-pirrolidinilmetil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 47, excepto que se usó (S)-(+)-2-(1-pirrolidinilmetil)pirrolidina. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 147 °C-152 °C (con descomposición).

Ejemplo 52

- 20 Hidrocloruro de (-)-4-[(S)-2-(1-pirrolidinilmetil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 25 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-[(S)-2-(1-pirrolidinilmetil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 51). Sustancia amorfa amarillo pálido. $[\alpha]_D^{20}$: -11,00° (c=0,509, metanol). Análisis elemental (para C₃₃H₃₅F₃N₈O·HCl·0,5H₂O). Calc. (%): C, 59,86; H, 5,63; N, 16,92. Encontrado (%): C, 59,66; H, 5,89; N, 16,61.

Ejemplo 53

4-[3-(Dimetilaminometil)azetidín-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 30 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 47, excepto que se usó dihidrocloruro de 3-(dimetilaminometil)azetidina (ejemplo de referencia 25) y que se usó carbonato de potasio en una cantidad de 5 equivalentes basándose en una materia prima. Cristales amarillos. Punto de fusión: 174 °C-181 °C (con descomposición).

Ejemplo 54

- 35 Hidrocloruro de 4-[3-(dimetilaminometil)azetidín-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-[3-(dimetilaminometil)azetidín-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 53). Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 142 °C-152 °C (con descomposición). Análisis elemental (para C₃₀H₃₁F₃N₈O·HCl·H₂O). Calc. (%): C, 57,10; H, 5,43; N, 17,76. Encontrado (%): C, 57,41; H, 5,79; N, 17,53.

- 40 Ejemplo 55

4-((S)-3-Metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 47, excepto que se usó (S)-(+)-2-metilpiperazina. Cristales amarillos. Punto de fusión: 193 °C-196 °C.

Ejemplo 56

- 45 Hidrocloruro de (+)-4-((R)-3-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Etapa 1

4-((R)-3-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 47, excepto que se usó (R)-(-)-2-metilpiperazina. Cristales amarillo pálido.

5 Etapa 2

Hidrocloreto de (+)-4-((R)-3-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

10 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-((R)-3-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida obtenida en la etapa 1. Cristales amarillos. Punto de fusión: 254 °C-258 °C. $[\alpha]_D^{20}$: +9,63° (c=0,498, metanol). Análisis elemental (para $C_{29}H_{29}F_3N_8O \cdot HCl \cdot 0,3C_2H_5OH \cdot H_2O$). Calc. (%): C, 55,85; H, 5,46; N, 17,97. Encontrado (%): C, 55,93; H, 5,33; N, 18,08.

Ejemplo 57

15 Hidrocloreto de (-)-4-[(S)-3-(N,N-dietilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Etapa 1

4-[(S)-3-(N,N-dietilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

20 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 47, excepto que se usó dihidrocloreto de (S)-3-(N,N-dietilamino)pirrolidina (ejemplo de referencia 26) y que se usó carbonato de potasio en una cantidad de 6 equivalentes basándose en una materia prima. Cristales amarillo pálido.

Etapa 2

Hidrocloreto de (-)-4-[(S)-3-(N,N-dietilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

25 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-[(S)-3-(N,N-dietilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida obtenida en la etapa 1. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 200 °C-202 °C. $[\alpha]_D^{20}$: -9,74° (c=0,513, metanol). Análisis elemental (para $C_{32}H_{35}F_3N_8O \cdot HCl \cdot 2,5H_2O$). Calc. (%): C, 56,01; H, 6,02; N, 16,33. Encontrado (%): C, 56,27; H, 5,94; N, 15,96.

30 Ejemplo 58

Hidrocloreto de (-)-4-[(S)-3-(1-pirrolidinil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Etapa 1

35 4-[(S)-3-(1-pirrolidinil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 47, excepto que se usó hidrocloreto de (S)-3-(1-pirrolidinil)pirrolidina (ejemplo de referencia 27) y que se usó carbonato de potasio en una cantidad de 3,8 equivalentes basándose en una materia prima. Cristales amarillos.

Etapa 2

40 Hidrocloreto de (-)-4-[(S)-3-(1-pirrolidinil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

45 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-[(S)-3-(1-pirrolidinil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida obtenida en la etapa 1. Cristales amarillos. Punto de fusión: 168 °C-171 °C. $[\alpha]_D^{20}$: -12,20° (c=1,016, metanol). Análisis elemental (para $C_{32}H_{33}F_3N_8O \cdot HCl \cdot 3H_2O$). Calc. (%): C, 55,45; H, 5,82; N, 16,17. Encontrado (%): C, 55,44; H, 5,48; N, 16,06.

Ejemplo 59

Hidrocloruro de 4-[(3S, 4S)-3-(dimetilamino)-4-metoxipirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Etapa 1

5 4-[(3S, 4S)-3-(dimetilamino)-4-metoxipirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 47, excepto que se usó dihidrocloruro de (3S, 4S)-3-(dimetilamino)-4-metoxipirrolidina (ejemplo de referencia 28) y que se usó carbonato de potasio en una cantidad de 5 equivalentes basándose en una materia prima. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 187 °C-190 °C (con descomposición).

10 Etapa 2

Hidrocloruro de 4-[(3S, 4S)-3-(dimetilamino)-4-metoxipirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

15 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-[(3S, 4S)-3-(dimetilamino)-4-metoxipirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida obtenida en la etapa 1. Se lavaron los cristales brutos con isopropanol. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 155 °C-161 °C (con descomposición). Análisis elemental (para $C_{31}H_{33}F_3N_8O \cdot HCl \cdot 0,2i\text{-PrOH} \cdot 1,5H_2O$). Calc. (%): C, 55,64; H, 5,70; N, 16,43. Encontrado (%): C, 55,59; H, 5,37; N, 16,69.

Ejemplo 60

20 Hidrocloruro de (-)-4-[(2R, 4S)-4-(dimetilamino)-2-metilpirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Etapa 1

4-[(2R, 4S)-4-(dimetilamino)-2-metilpirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

25 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 47, excepto que se usó dihidrocloruro de (2R, 4S)-4-(dimetilamino)-2-metilpirrolidina (ejemplo de referencia 29) y que se usó carbonato de potasio en una cantidad de 5 equivalentes basándose en una materia prima. Cristales amarillo pálido.

Etapa 2

Hidrocloruro de (-)-4-[(2R, 4S)-4-(dimetilamino)-2-metilpirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

30 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-[(2R, 4S)-4-(dimetilamino)-2-metilpirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida obtenida en la etapa 1. Cristales amarillos. Punto de fusión: 188 °C-193 °C. $[\alpha]_D^{20}$: -51,87° (c=0,347, metanol). Análisis elemental (para $C_{31}H_{33}F_3N_8O \cdot HCl \cdot 0,5C_2H_5OH \cdot 2H_2O$). Calc. (%): C, 55,23; H, 6,13; N, 16,62. Encontrado (%): C, 55,42; H, 6,10; N, 16,96.

35 Ejemplo 61

4-[(S)-3-aminopiperidinometil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Etapa 1

4-[(S)-3-(t-butoxicarbonilamino)piperidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

40 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 47, excepto que se usó (S)-(-)-3-(t-butoxicarbonilamino)piperidina (*Synthetic Communications*, 1998, 28, 3919-3926). Sustancia amorfa amarillo pálido.

Etapa 2

4-[(S)-3-aminopiperidinometil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

45 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 46 (Etapa 2), excepto que se usó 4-[(S)-3-(t-butoxicarbonilamino)piperidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida obtenida en la etapa 1 y que se llevó a cabo extracción con una disolución mezclada de cloroformo-metanol (10:1), se separó por destilación el disolvente y después se lavaron los cristales brutos resultantes con dietil

éter. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 163 °C-167 °C.

Ejemplo 62

Hidrocloruro de (+)-4-((S)-3-aminopiperidinometil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 5 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-((S)-3-aminopiperidinometil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 61). Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 193 °C-199 °C. $[\alpha]_D^{20}$: +28,31° (c=0,438, metanol). Análisis elemental (para $C_{29}H_{29}F_3N_8O \cdot HCl \cdot 2,1H_2O$). Calc. (%): C, 54,69; H, 5,41; N, 17,59. Encontrado (%): C, 54,33; H, 5,40; N, 18,05.

Ejemplo 63

- 10 4-[(S)-3-(dimetilamino)piperidinometil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

A una suspensión de 1,47 g de 4-((S)-3-aminopiperidinometil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 61) en 30 ml de metanol se añadieron a su vez 3 ml de ácido acético, 2 ml de una disolución acuosa de formaldehído al 37% y 1,66 g de triacetoxiborohidruro de sodio, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se alcalinizó por adición de una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la disolución de reacción, se extrajo con acetato de etilo dos veces. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,62 g del compuesto objetivo como cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 160 °C-162 °C.

- 15

Ejemplo 64

- 20 Hidrocloruro de (+)-4-[(S)-3-(dimetilamino)piperidinometil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-[(S)-3-(dimetilamino)piperidinometil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 63) y que se lavaron los cristales brutos resultantes con acetona. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 195 °C-198 °C. $[\alpha]_D^{20}$: +15,92° (c=0,314, metanol). Análisis elemental (para $C_{31}H_{33}F_3N_8O \cdot HCl \cdot 2H_2O$). Calc. (%): C, 56,15; H, 5,78; N, 16,90. Encontrado (%): C, 55,45; H, 5,80; N, 17,30.

- 25

Ejemplo 65

4-((3S, 4R)-3-amino-4-metilpirrolidin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 30 Etapa 1

4-[(3S, 4R)-3-(t-butoxicarbonil)amino-4-metilpirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 35 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 47, excepto que se usó (3S, 4R)-3-(t-butoxicarbonil)amino-4-metilpirrolidina (Tetrahedron: Asymmetry, 1997, 8, 883-887). Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 191 °C-201 °C.

Etapa 2

4-((3S, 4R)-3-amino-4-metilpirrolidin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 40 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 46 (Etapa 2), excepto que se usó 4-[(3S, 4R)-3-(t-butoxicarbonil)amino-4-metilpirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida obtenida en la etapa 1 y que se llevó a cabo extracción con una disolución mezclada de cloroformo-metanol (10:1). Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 148 °C-155 °C (con descomposición).

Ejemplo 66

- 45 4-[(3S, 4R)-3-(dimetilamino)-4-metilpirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 63, excepto que se usó 4-((3S, 4R)-3-amino-4-metilpirrolidin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 65). Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 153 °C-156 °C (con descomposición).

Ejemplo 67

Hidrocloruro de (-)-4-[(3S, 4R)-3-(dimetilamino)-4-metilpirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 5 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-[(3S, 4R)-3-(dimetilamino)-4-metilpirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 66). Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 164 °C-174 °C (con descomposición). $[\alpha]_D^{20}$: -2,43° (c=0,493, metanol). Análisis elemental (para $C_{31}H_{33}F_3N_8O \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$). Calc. (%): C, 58,53; H, 5,55; N, 17,62. Encontrado (%): C, 58,50; H, 5,73; N, 17,38.

Ejemplo 68

- 10 (-)-4-[(S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Etapa 1

4-[(S)-3-[N-(t-butoxicarbonil)-N-metilamino]pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 15 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 47, excepto que se usó (S)-3-[N-(t-butoxicarbonil)-N-metilamino]pirrolidina (ejemplo de referencia 30). Cristales amarillos.

Etapa 2

(-)-4-[(S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 20 Se disolvieron 0,99 g de 4-[(S)-3-[N-(t-butoxicarbonil)-N-metilamino]pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida obtenida en la etapa 1 en 15 ml de diclorometano y 10 ml de ácido trifluoroacético, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se neutralizó la disolución de reacción con una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 20% y seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con disolución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,70 g del compuesto objetivo como cristales de color carne. Punto de fusión: 142 °C-149 °C (con descomposición). $[\alpha]_D^{20}$: -7,14° (c=1,007, metanol). Análisis elemental (para $C_{29}H_{29}F_3N_8O \cdot HCl \cdot 0,6H_2O$). Calc. (%): C, 66,75; H, 5,31; N, 19,54. Encontrado (%): C, 66,78; H, 5,30; N, 19,37.

Ejemplo 69

- 30 Hidrocloruro de (-)-4-[(S)-3,4-dimetilpiperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Etapa 1

4-[(S)-3,4-dimetilpiperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 35 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 63, excepto que se usó 4-[(S)-3-metilpiperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 55). Cristales amarillos.

Etapa 2

Hidrocloruro de (-)-4-[(S)-3,4-dimetilpiperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 40 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-[(S)-3,4-dimetilpiperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida obtenida en la etapa 1. Cristales amarillos. Punto de fusión: 187 °C-193 °C. $[\alpha]_D^{20}$: -5,27° (c=0,379, metanol). Análisis elemental (para $C_{30}H_{31}F_3N_8O \cdot HCl \cdot 2,6H_2O$). Calc. (%): C, 54,60; H, 5,68; N, 16,98. Encontrado (%): C, 54,46; H, 5,46; N, 16,81.

Ejemplo 70

- 45 4-[(R)-3,4-dimetilpiperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 63, excepto que se usó 4-[(R)-3-metilpiperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 56 (Etapa 1)). Polvo

amarillo. Punto de fusión: 246 °C-249 °C (con descomposición).

Ejemplo 71

Hidrocloruro de (+)-4-((R)-3,4-dimetilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 5 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-((R)-3,4-dimetilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 70). Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 186 °C-194 °C. $[\alpha]_D^{20}$: +5,42° (c=0,369, metanol). Análisis elemental (para $C_{30}H_{31}F_3N_8O \cdot HCl \cdot 0,4C_2H_5OH \cdot 2H_2O$). Calc. (%): C, 54,77; H, 5,88; N, 17,04. Encontrado (%): C, 55,04; H, 5,65; N, 16,74.

10 Ejemplo 72

4-{4-[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil]piperazin-1-ilmetil}-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Etapa 1

4-(Bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona

- 15 A 403 mg de 4-(clorometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona y 525 mg de bromuro de sodio se añadieron 0,8 ml de N,N-dimetilformamida anhidra, seguido por temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la disolución de reacción se añadieron 1,2 ml de acetona anhidra, se agitó la mezcla además a temperatura ambiente durante 1 hora y después se retiraron por filtración las sustancias insolubles. Se lavaron las sustancias insolubles tres veces con 0,8 ml de acetona anhidra y se usó la disolución de color amarillo pálido resultante en la siguiente reacción.

20 Etapa 2

4-{4-[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil]piperazin-1-ilmetil}-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 25 A una suspensión de 1,22 g de 4-(piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (ejemplo de referencia 32) en 5 ml de N,N-dimetilformamida anhidra se añadieron 222 mg de hidrogenocarbonato de potasio y una disolución de 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona obtenida en la etapa 1 en acetona, gota a gota, agitando, a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 horas, se diluyó la disolución de reacción con agua y seguido por extracción con acetato de etilo cinco veces. Se lavaron las capas orgánicas con agua y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 1,00 g del compuesto objetivo como una sustancia amorfa de color amarillo pálido.

30 Ejemplo 73

Hidrocloruro de 4-{4-[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil]piperazin-1-ilmetil}-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

- 35 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-{4-[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil]piperazin-1-ilmetil}-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 72) y que se lavaron los cristales brutos resultantes con metanol. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 218 °C-226 °C (con descomposición). Análisis elemental (para $C_{33}H_{31}F_3N_8O_4 \cdot HCl \cdot 3H_2O$). Calc. (%): C, 56,86; H, 4,63; N, 16,07. Encontrado (%): C, 56,55; H, 4,70; N, 16,14.

Ejemplo 74

- 40 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(4-piridil)tiazol-2-ilamino]fenil}benzamida

- 45 A 697 mg de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-(tioureido)fenil}benzamida (ejemplo de referencia 33) se añadieron a su vez 3 ml de etanol, 1,5 ml de agua y 1,5 ml de ácido clorhídrico 1 N y se calentó la mezcla en un baño de aceite a 65 °C. Se añadieron 6 ml de una disolución acuosa de 421 mg de hidrobromuro de 4-(bromoacetil)piridina (J. Heterocycl. Chem., 1970, 7, 1137-1141) a la misma y se agitó la mezcla durante 2 horas. Después de enfriar por aire la disolución de reacción, se diluyó la disolución de reacción con agua, se alcalinizó por adición de una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, se separó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 701 mg del compuesto objetivo como cristales incoloros. Punto de fusión: 226 °C-227 °C.

50 Ejemplo 75

Hidrocloruro de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(4-piridil)tiazol-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(4-piridil)tiazol-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 74). Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 186 °C-188 °C. Análisis elemental (para C₂₉H₂₉F₃N₆OS·HCl·H₂O). Calc. (%): C, 56,08; H, 5,19; N, 13,53. Encontrado (%): C, 56,37; H, 5,26; N, 13,25.

Ejemplo 76

4-[3-(Dimetilamino)azetidín-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 47, excepto que se usó dihidrocloruro de 3-(dimetilamino)azetidina (ejemplo de referencia 34) y que se usó carbonato de potasio en una cantidad de 5 equivalentes basándose en una materia prima. Cristales amarillos. Punto de fusión: 169 °C-173 °C (con descomposición).

Ejemplo 77

Hidrocloruro de 4-[3-(dimetilamino)azetidín-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-[3-(dimetilamino)azetidín-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 76). Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 159 °C-167 °C (con descomposición). Análisis elemental (para C₂₉H₂₉F₃N₈O·HCl·H₂O). Calc. (%): C, 56,45; H, 5,23; N, 18,16. Encontrado (%): C, 56,35; H, 5,04; N, 17,90.

Ejemplo 78

4-[(R)-3-(Dimetilaminometil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 47, excepto que se usó dihidrocloruro de (S)-3-(dimetilaminometil)pirrolidina (ejemplo de referencia 35) y que se usó carbonato de potasio en una cantidad de 5 equivalentes basándose en una materia prima. Cristales amarillos. Punto de fusión: 159 °C-164 °C (con descomposición).

Ejemplo 79

Hidrocloruro de 4-[(R)-3-(dimetilaminometil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-[(R)-3-(dimetilaminometil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 78) y que se lavaron los cristales brutos con isopropanol. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 114 °C-122 °C (con descomposición). Análisis elemental (para C₃₁H₃₃F₃N₈O·HCl·0,5i-PrOH·0,5H₂O). Calc. (%): C, 58,61; H, 5,97; N, 16,67. Encontrado (%): C, 58,73; H, 5,87; N, 16,31.

Ejemplo 80

4-[(S)-3-(dimetilaminometil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 47, excepto que se usó dihidrocloruro de (R)-3-(dimetilaminometil)pirrolidina (ejemplo de referencia 36) y que se usó carbonato de potasio en una cantidad de 5 equivalentes basándose en una materia prima. Cristales amarillos. Punto de fusión: 158 °C-163 °C (con descomposición).

Ejemplo 81

Hidrocloruro de 4-[(S)-3-(dimetilaminometil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-[(S)-3-(dimetilaminometil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 80) y que se lavaron los cristales brutos con isopropanol. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 114 °C-122 °C (con descomposición). Análisis elemental (para C₃₁H₃₃F₃N₈O·HCl·0,5i-PrOH·0,2H₂O). Calc. (%): C, 59,08; H, 5,86; N, 16,96. Encontrado (%): C, 59,02; H, 5,79; N, 16,62.

Ejemplo 82

4-[(3R, 4R)-3-(dimetilamino)-4-metoxipirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

5 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 47, excepto que se usó dihidrocloruro de (3R, 4R)-3-(dimetilamino)-4-metoxipirrolidina (ejemplo de referencia 37) y que se usó carbonato de potasio en una cantidad de 5 equivalentes basándose en una materia prima. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 185 °C-188 °C.

Ejemplo 83

10 Hidrocloruro de 4-[(3R, 4R)-3-(dimetilamino)-4-metoxipirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

15 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto que se usó 4-[(3R, 4R)-3-(dimetilamino)-4-metoxipirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (Ejemplo 82) y que se lavaron los cristales brutos con isopropanol. Cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 166 °C-170 °C. Análisis elemental (para $C_{31}H_{33}F_3N_8O \cdot HCl \cdot 1,5H_2O$). Calc. (%): C, 55,56; H, 5,57; N, 16,72. Encontrado (%): C, 55,53; H, 5,19; N, 16,77.

Ejemplo 84

4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

20 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó 4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]anilina (documento 1 de patente) e hidrocloreto del cloruro de 4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilbenzoílo (ejemplo de referencia 11).

Ejemplo 85

4-(1-metilpiperidin-4-ilidenmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

25 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó 4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]anilina (documento 1 de patente) e hidrocloreto del cloruro de 4-(1-metilpiperidin-4-ilidenmetil)-3-trifluorometilbenzoílo (ejemplo de referencia 7).

Ejemplo 86

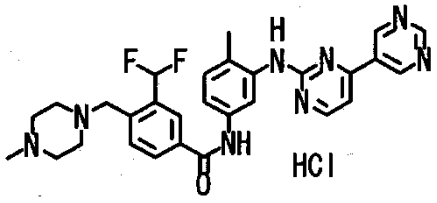
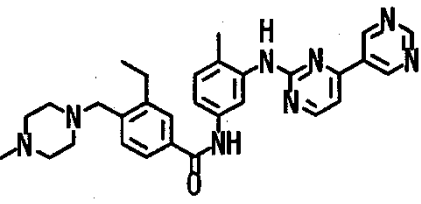
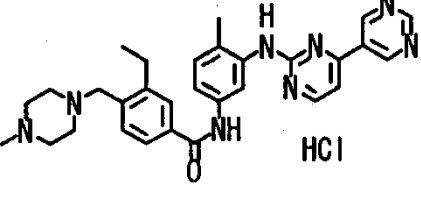
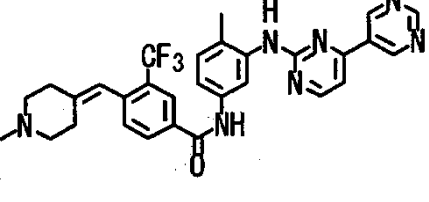
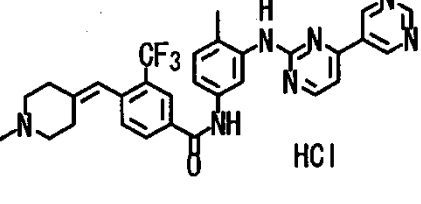
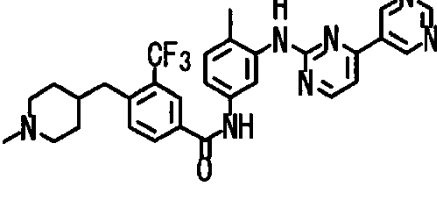
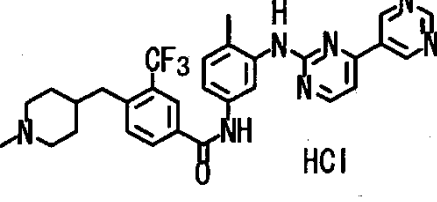
4-[(R)-3-(dimetilaminometil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida

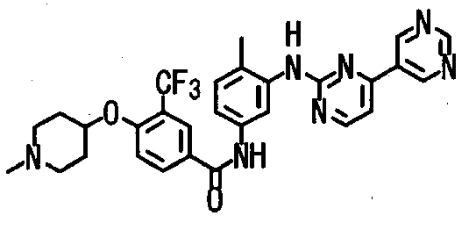
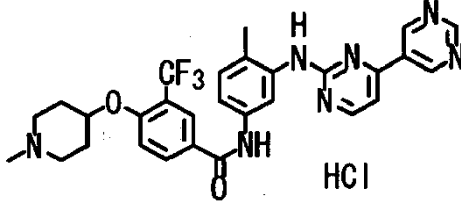
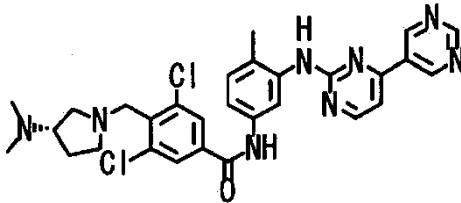
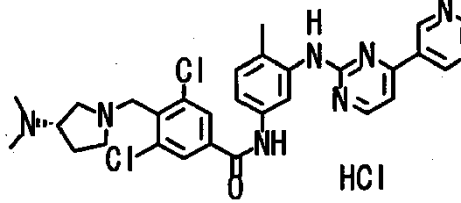
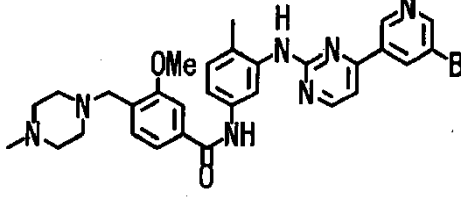
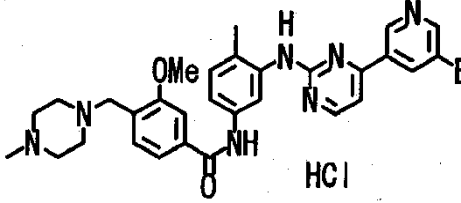
30 Este compuesto se preparó de la misma manera que en el ejemplo 47, excepto que se usó 4-(bromometil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida (ejemplo de referencia 82) y dihidrocloruro de (S)-3-(dimetilaminometil)pirrolidina (ejemplo de referencia 35) y que se usó carbonato de potasio en una cantidad de 5 equivalentes basándose en una materia prima.

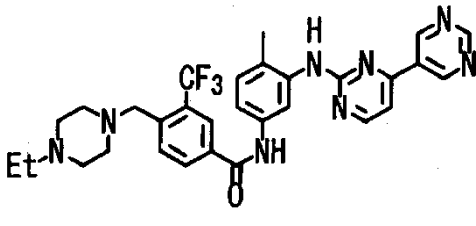
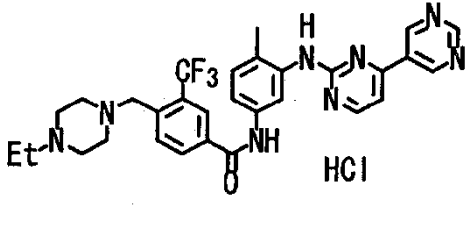
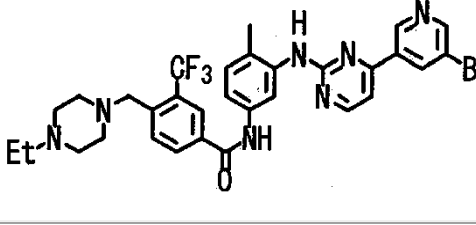
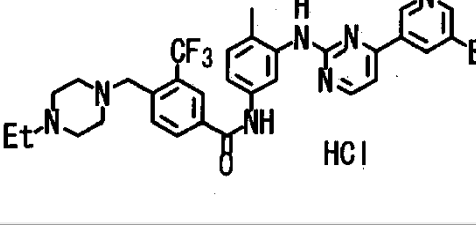
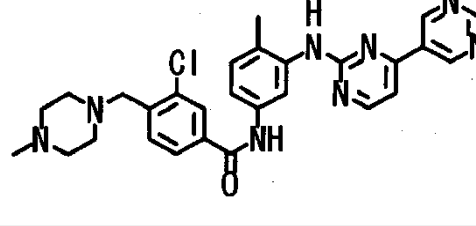
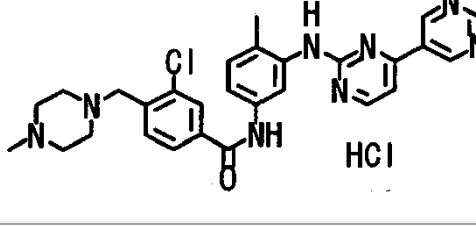
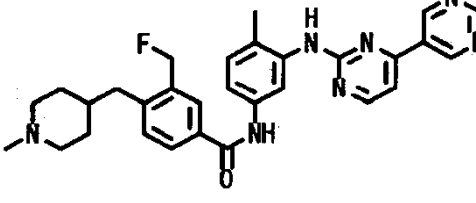
Las fórmulas estructurales de los ejemplos 1 a 86 se muestran en la Tabla 2.

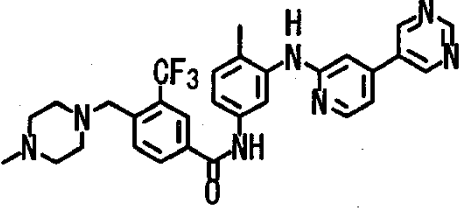
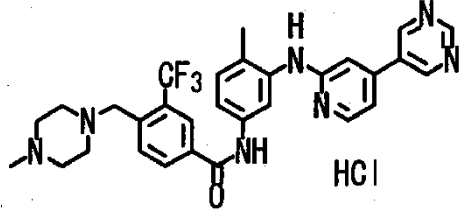
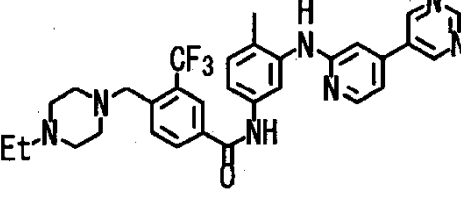
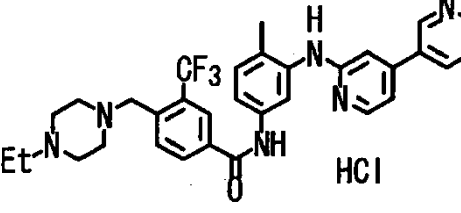
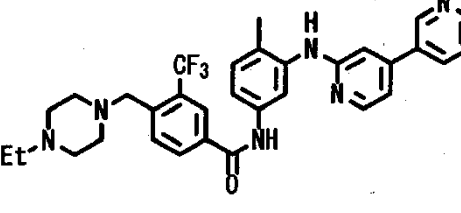
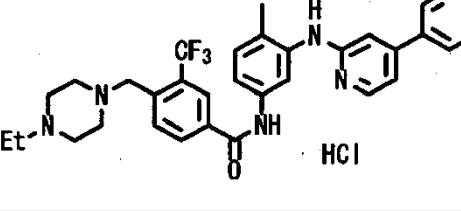
[Tabla 2]

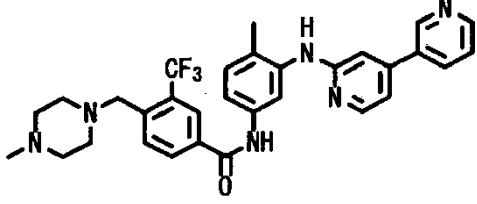
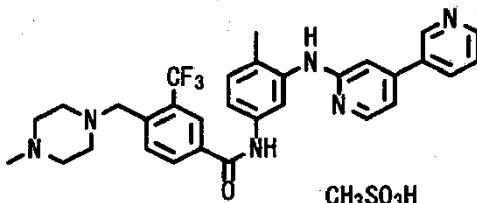
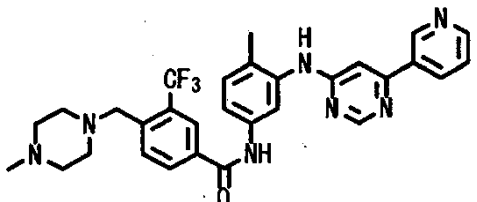
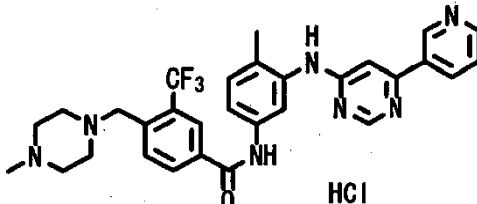
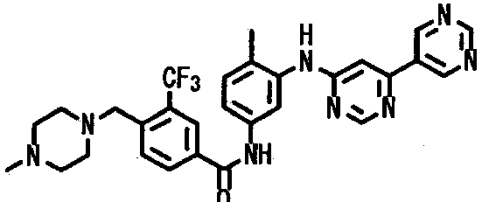
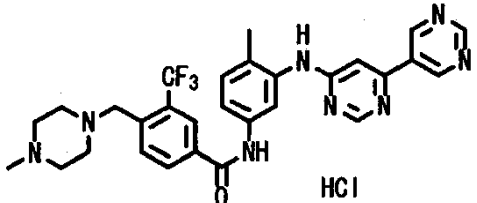
Ejemplo	Fórmula estructural
1	

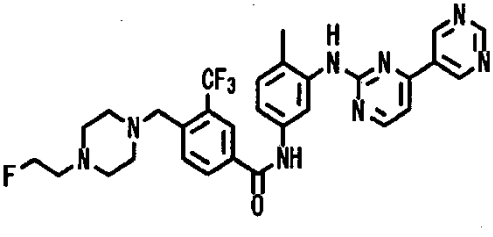
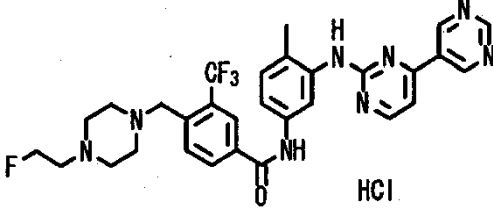
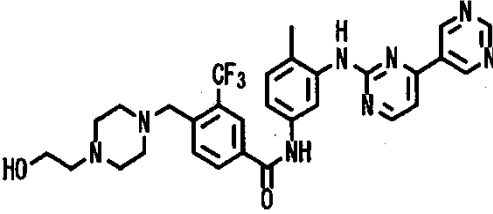
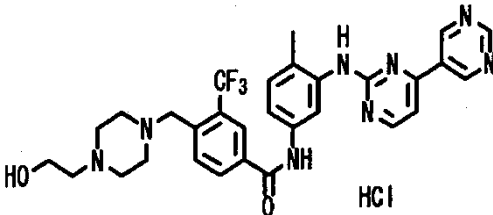
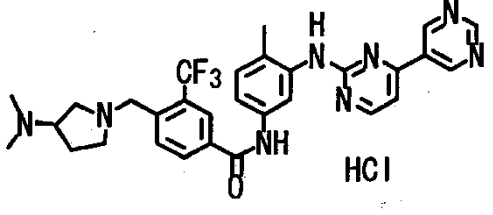
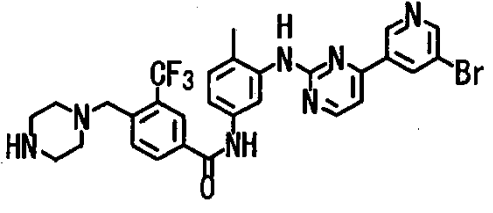
Ejemplo	Fórmula estructural
2	 HCl
3	
4	 HCl
5	
6	 HCl
7	
8	 HCl

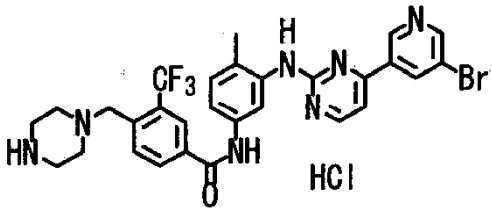
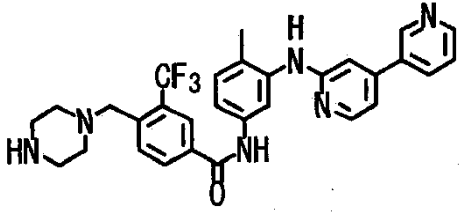
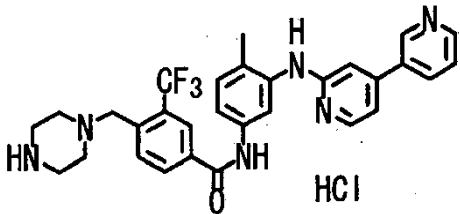
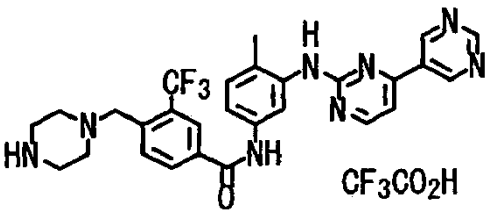
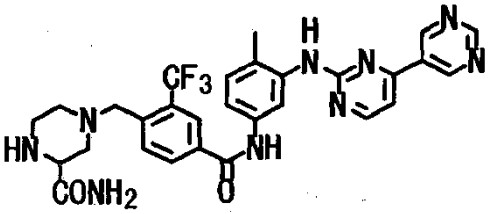
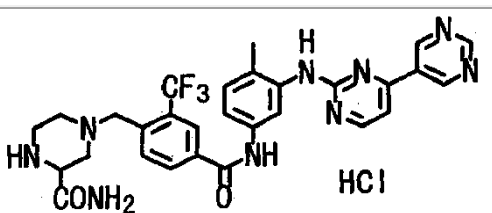
Ejemplo	Fórmula estructural
9	
10	 HCl
11	
12	 HCl
13	
14	 HCl

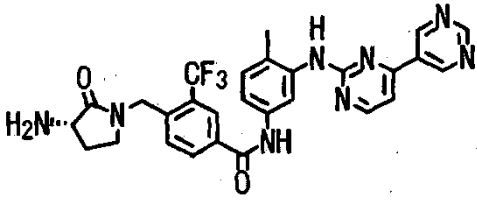
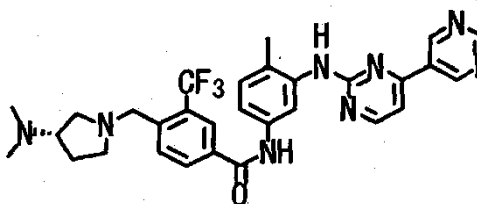
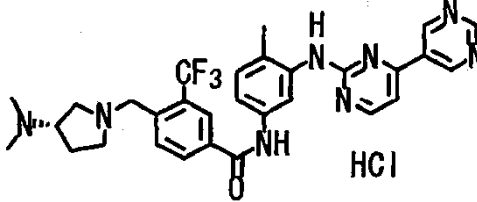
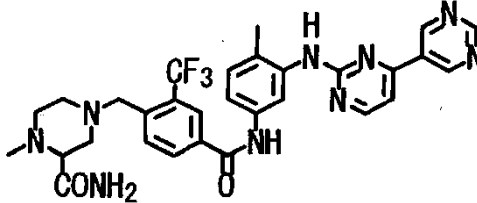
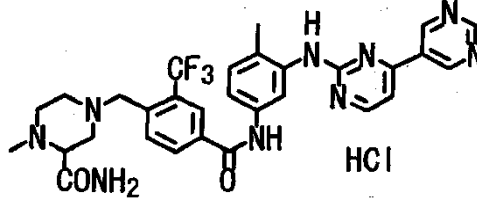
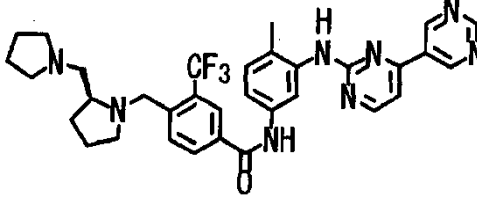
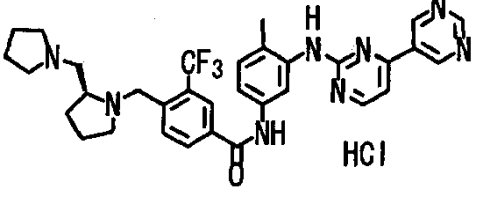
Ejemplo	Fórmula estructural
15	
16	 HCl
17	
18	 HCl
19	
20	 HCl
21	

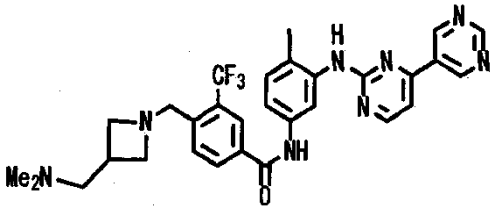
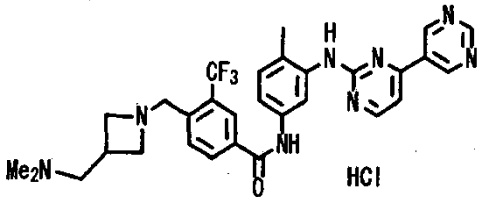
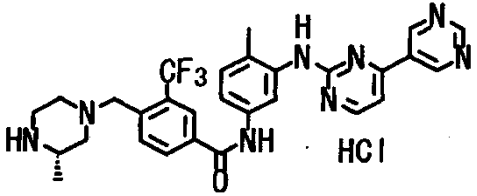
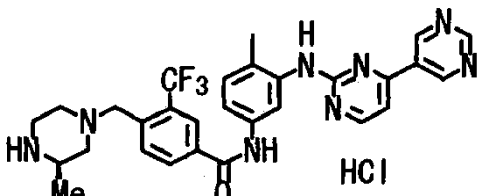
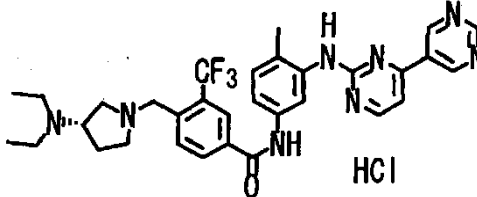
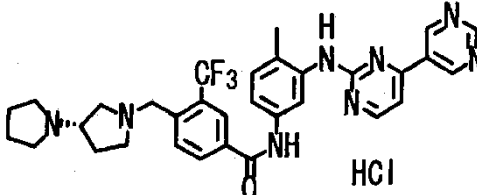
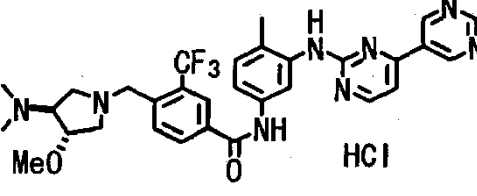
Ejemplo	Fórmula estructural
22	
23	
24	
25	
26	
27	

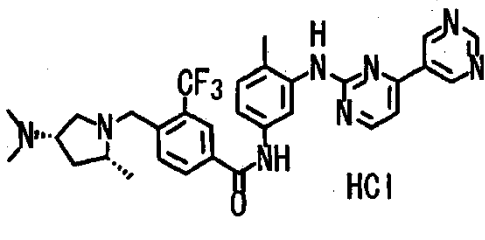
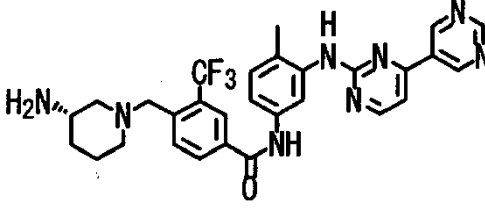
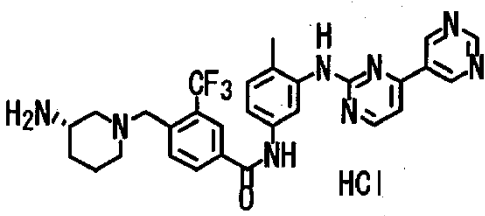
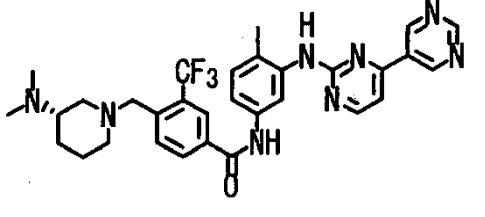
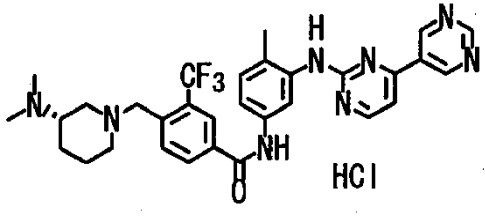
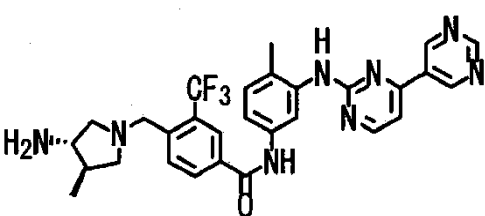
Ejemplo	Fórmula estructural
28	
29	 <p data-bbox="676 770 772 801">CH₃SO₃H</p>
30	
31	 <p data-bbox="676 1263 724 1294">HCl</p>
32	
33	 <p data-bbox="676 1769 724 1800">HCl</p>

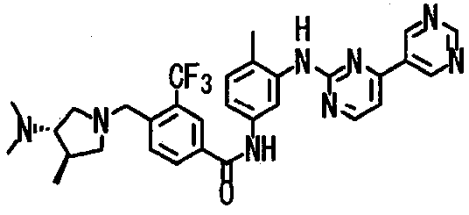
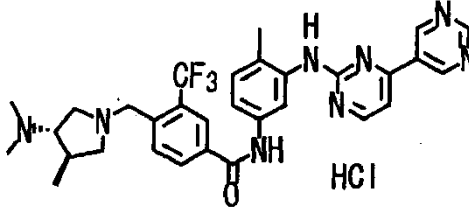
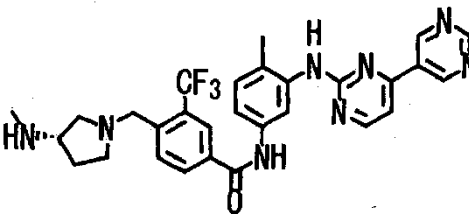
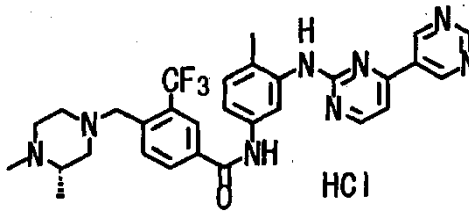
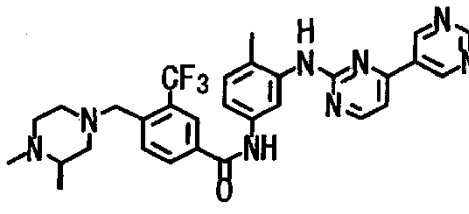
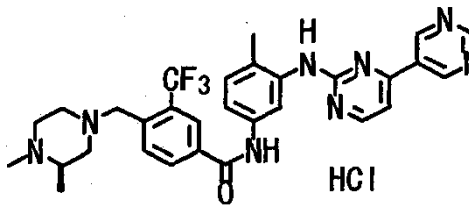
Ejemplo	Fórmula estructural
34	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)C(=O)Nc3cc(C)c(Nc4nc5ccncc5n4)cc3)CN(CCN1)CCF</chem>
35	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)C(=O)Nc3cc(C)c(Nc4nc5ccncc5n4)cc3)CN(CCN1)CCF.Cl</chem>
36	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)C(=O)Nc3cc(C)c(Nc4nc5ccncc5n4)cc3)CN(CCN1)CCO</chem>
37	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)C(=O)Nc3cc(C)c(Nc4nc5ccncc5n4)cc3)CN(CCN1)CCO.Cl</chem>
38	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)C(=O)Nc3cc(C)c(Nc4nc5ccncc5n4)cc3)CN1CCN(C)C1.Cl</chem>
39	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)C(=O)Nc3cc(C)c(Nc4nc5cc(Br)cn5n4)cc3)CN(CCN1)CC</chem>

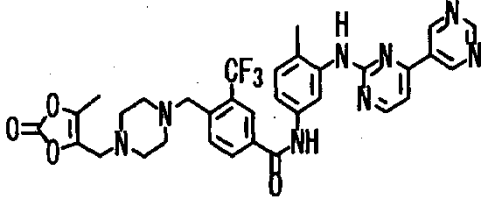
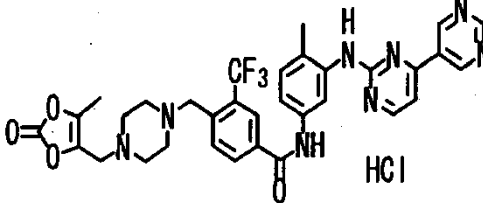
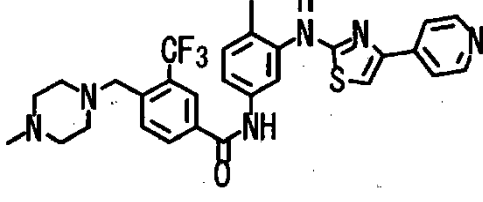
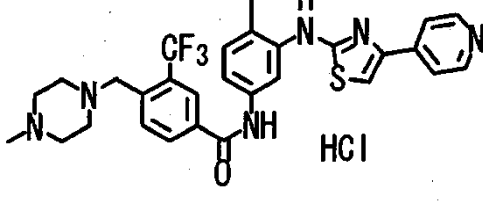
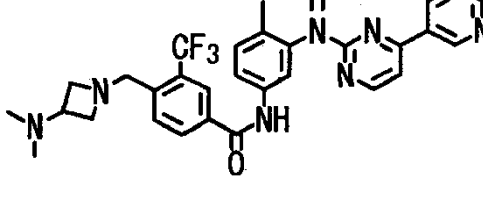
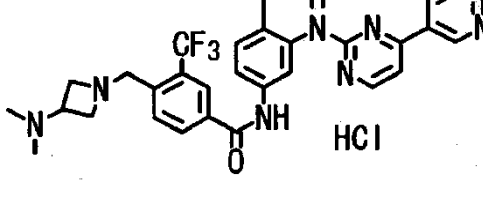
Ejemplo	Fórmula estructural
40	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
41	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
42	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
43	 <p style="text-align: center;">CF₃CO₂H</p>
44	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
45	 <p style="text-align: center;">HCl</p>

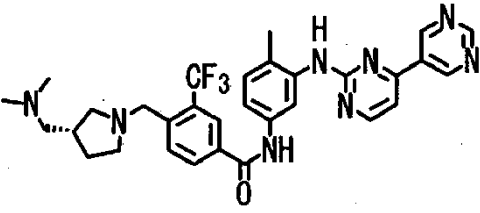
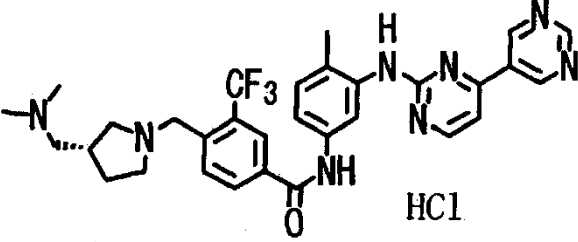
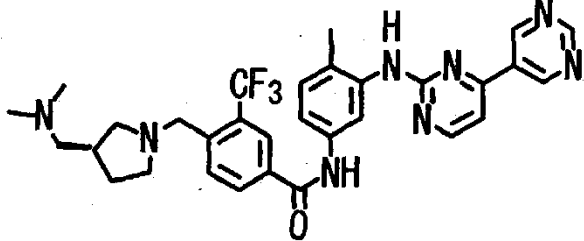
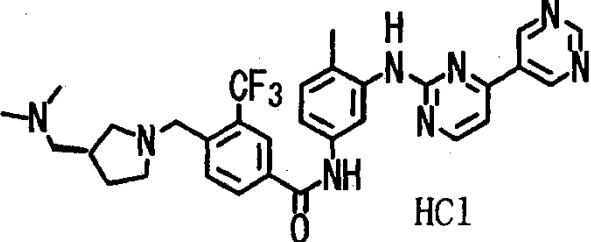
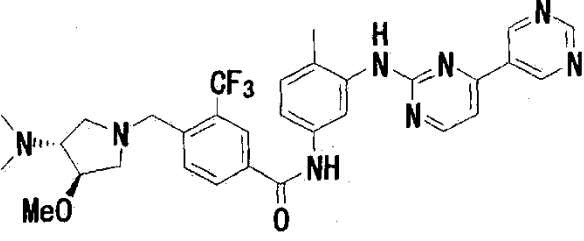
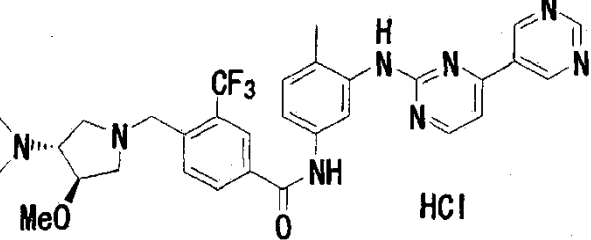
Ejemplo	Fórmula estructural
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

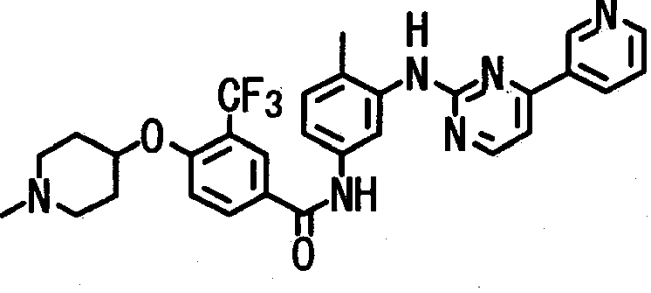
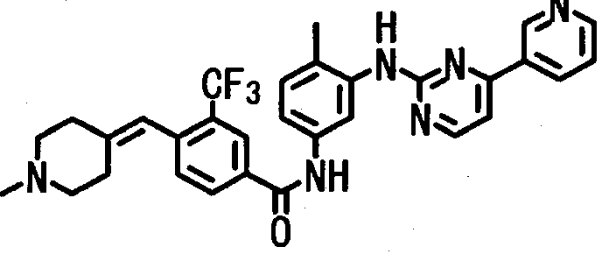
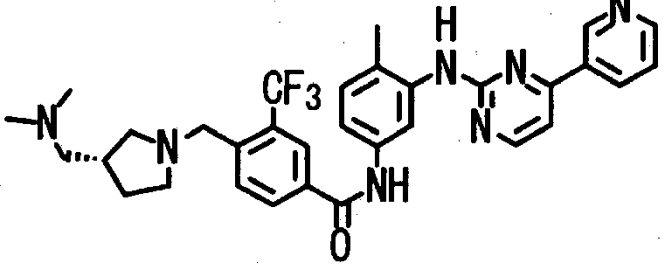
Ejemplo	Fórmula estructural
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	

Ejemplo	Fórmula estructural
60	 HCl
61	
62	 HCl
63	
64	 HCl
65	

Ejemplo	Fórmula estructural
66	
67	
68	
69	
70	
71	

Ejemplo	Fórmula estructural
72	
73	 HCl
74	 HCl
75	 HCl
76	
77	 HCl

Ejemplo	Fórmula estructural
78	
79	 HCl
80	 HCl
81	 HCl
82	 HCl
83	 HCl

Ejemplo	Fórmula estructural
84	
85	
86	

Ejemplo de ensayo 1

Efecto inhibitor del crecimiento celular

5 Se cultivaron células K562 y células U937 (adquiridas de American Type Culture Collection) en un medio RPMI-1640 (fabricado por Sigma) que contenía suero fetal bovino al 10 % (FCS, por sus siglas en inglés) (fabricado por Sigma) (RPMI-1640/FCS). Se sembraron células K562 y células U937 a una densidad de 5000 células/100 μ l/pozo y 4000 células/100 μ l/pozo en cada uno de una placa de 96 pozos (fabricado por costar), respectivamente. Se incubó la placa en una incubadora de CO₂ durante la noche. Se preparó un fármaco para ensayo con dimetilsulfóxido (DMSO) (fabricado por Nacalai Tesque) en una concentración 1000 veces mayor que la concentración de ensayo (0, 0,00001 a 1 μ M). Se diluyó la disolución resultante 500 veces en un medio RPMI-1640/FCS y después se añadieron 100 μ l del diluyente en un pozo. Se incubó la placa en una incubadora de CO₂. Después de 72 horas, se añadieron a cada pozo 20 μ l de estuche-8 de recuento celular (5 mmol/l de WST-8, 0,2 mmol/l de 1-Metoxi PMS, 150 mmol/l de NaCl) (fabricado por Dojindo). Después de reacción para desarrollo del color en una incubadora de CO₂ durante 3 horas, se determinó una absorbancia de formazán, generada por reducción de WST-8 a 450 nm usando un contador multinivel ARVosx (fabricado por Wallac).

15 En el medio RPMI-1640/FCS que contenía DMSO al 0,1%, cuando la absorbancia de una región en la que se sembraron células después de cultivo en la incubadora de CO₂ durante 72 horas se define como una tasa de inhibición de crecimiento celular de 0% y la absorbancia de una región en la que no se sembraron células se define como una tasa de inhibición de crecimiento celular de 100%, se calcularon un valor de log conc., en términos de log (tasa de inhibición/(100 - tasa de inhibición)) y un valor representado de IC₅₀ (μ M). Los resultados se muestran en la tabla 3.

20 Como fármaco de control, se usó 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}

benzamida (véase el documento 1 de patente).

[Tabla 3]

Fármacos de ensayo	Células K562 (valor IC ₅₀ : μM)	Células U937 (valor IC ₅₀ : μM)	Relación (células U937/células K562)
Ejemplo 2	0,00012	15	1 125 000
Ejemplo 4	0,00012	28	233 333,3
Ejemplo 6	<0,00001	4,3	>430 000
Ejemplo 8	<0,00001	4,6	>460 000
Ejemplo 10	<0,00001	8,1	>810 000
Ejemplo 12	0,00071	4,7	6619,7
Ejemplo 14	0,00038	2,0	5263,2
Ejemplo 16	0,000013	4,1	315 384,6
Ejemplo 18	<0,00001	4,6	>460 000
Ejemplo 20	0,00037	29	78 378,4
Ejemplo 21	0,00085	42	49 411,8
Ejemplo 23	<0,00001	5,0	>500 000
Ejemplo 25	0,00044	3,8	8636,4
Ejemplo 27	0,000032	2,6	81 250
Ejemplo 29	0,0012	1,4	1166,7
Ejemplo 31	0,001	2,1	2100
Ejemplo 33	0,0014	11	7857,1
Ejemplo 35	<0,00001	11	>1 100 000
Ejemplo 37	<0,00001	10	>1 000 000
Ejemplo 38	<0,00001	8,9	>890 000
Ejemplo 40	0,00029	4,4	15 172,4
Ejemplo 42	<0,00001	1,4	>140 000
Ejemplo 43	<0,00001	3,9	>390 000
Ejemplo 45	0,0004	15	37 500
Ejemplo 46	0,0027	29	10 740,7

ES 2 651 615 T3

Fármacos de ensayo	Células K562 (valor IC ₅₀ : μM)	Células U937 (valor IC ₅₀ : μM)	Relación (células U937/células K562)
Ejemplo 48	0,000038	12	315 789,5
Ejemplo 50	0,000067	16	238 806,0
Ejemplo 52	0,000061	3,9	63 934,4
Ejemplo 54	0,0024	16	6666,7
Ejemplo 55	<0,00001	10	>1 000 000
Ejemplo 56	<0,00001	4,4	>440 000
Ejemplo 57	0,00085	5,6	6588,2
Ejemplo 58	0,000093	9,4	101 075,3
Ejemplo 59	0,00068	13	19 117,6
Ejemplo 60	<0,00001	4,0	400 000
Ejemplo 62	0,000018	1,6	88 888,9
Ejemplo 64	0,00017	3,7	21 764,7
Ejemplo 67	0,000066	6,5	98 484,8
Ejemplo 68	<0,00001	5,8	>580 000
Ejemplo 69	<0,00001	10	>1 000 000
Ejemplo 71	<0,00001	6,7	>670 000
Ejemplo 73	<0,00001	9,7	>980 000
Ejemplo 75	0,000049	2,7	55 102,0
Ejemplo 77	0,0073	>100	>13 699
Ejemplo 79	0,0046	20	4348
Ejemplo 81	0,0036	>100	>27 778
Fármacos de control	0,13	17,8	136,9

Como es evidente a partir de los resultados mostrados en la tabla 3, los compuestos de la presente invención presentan efecto inhibitor del crecimiento celular normalmente mayor comparado con un fármaco de control. Además, las células K562 usadas en el ejemplo 1 de ensayo fueron células BCR-ABL positivas, que se habían recogido de efusión pleural en un paciente de leucemia mieloide crónica tardía que había sido sometido a una transformación intensa. Las células U937 eran células malignas BCR-ABL negativas que se habían recogido de un paciente de linfoma histiocítico. Como es evidente de la relación inhibitora de crecimiento celular (células U937/células K562), los compuestos de la presente invención son fármacos con mayor seguridad (20 veces a 8000 veces o más) que un fármaco de control. Además, los compuestos de la presente invención también presentan un efecto

5

inhibidor de crecimiento celular en células que expresan E255K y por lo tanto se puede esperar que inhiban el efecto inhibidor de autofosforilación adecuado en cinasas mutantes que se encontrarían en el futuro. De acuerdo con esto, los compuestos de la presente invención son muy útiles como agente terapéutico para uso en el tratamiento de enfermedades tales como leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda y leucemia mielógena aguda.

5 Ejemplo de formulación 1

Comprimido (comprimido oral)

Formulación/comprimido (en 80 mg)	
Compuesto de Ejemplo 1	5,0 mg
Almidón de maíz	46,6 mg
Celulosa cristalina	24,0 mg
Metilcelulosa	4,0 mg
Estearato de magnesio	0,4 mg

Se comprimió el polvo mezclado de esta composición por un método convencional y se moldeó para fabricar comprimidos orales.

10 Ejemplo de formulación 2

Comprimido (comprimido oral)

Formulación/comprimido (en 80 mg)	
Compuesto de Ejemplo 2	5,0 mg
Almidón de maíz	46,6 mg
Celulosa cristalina	24,0 mg
Metilcelulosa	4,0 mg
Estearato de magnesio	0,4 mg

Se comprimió el polvo mezclado de esta composición por un método convencional y se moldeó para fabricar comprimidos orales.

15 Aplicabilidad industrial

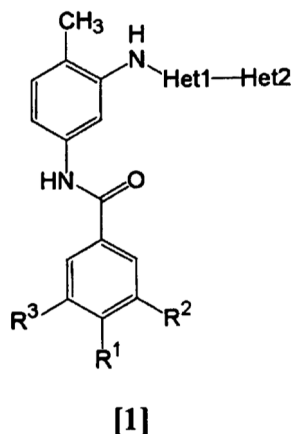
Como se describió anteriormente, puesto que el compuesto de la presente invención es un compuesto que presenta excelente actividad inhibidora de la tirosina cinasa BCR-ABL, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención como principio activo es útil como inhibidor de la tirosina cinasa BCR-ABL, un agente terapéutico para uso en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, un agente terapéutico para uso en el tratamiento de la leucemia mielógena aguda y un agente terapéutico para uso en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda para mamíferos, incluyendo seres humanos.

20

REIVINDICACIONES

1. Un amidoderivado, que es un compuesto representado por la siguiente fórmula [1] general en cualquiera de los siguientes casos (A) o (C) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Compuesto químico 19]



5

en donde:

(A)

R¹ representa cualquiera de los grupos de los siguientes (1) a (3):

10 (1) -CH₂-R¹¹ [R¹¹ representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, mediante el cual el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, se sustituye obligatoriamente por un grupo seleccionado del grupo que consiste en: oxo, -CH₂-R¹¹¹ (R¹¹¹ representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado), un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxi y (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo y puede sustituirse además opcionalmente por 1 o 2 miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo, alcoxycarbonilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo];

20 (2) -O-R¹² [R¹² representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, mediante el cual el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, puede sustituirse por 1 a 3 miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en: oxo, -CH₂-R¹²¹ (R¹²¹ representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado), un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxi, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, alquilo, alcoxycarbonilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo] y

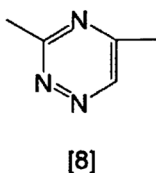
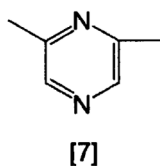
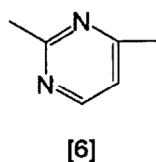
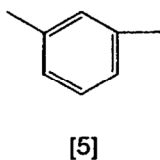
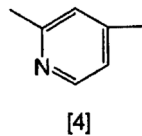
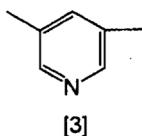
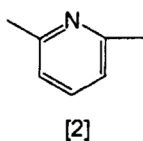
25 (3) -CH=R¹³ [R¹³ representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, mediante el cual el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, puede sustituirse por 1 a 3 miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en: oxo, -CH₂-R¹³¹ (R¹³¹ representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado), un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxi, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, alquilo, alcoxycarbonilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo];

30 R² representa alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, acilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, nitro, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo o ciano;

R³ representa hidrógeno, halógeno o alcoxi;

35 Het1 representa cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas químicas [2] a [8]:

[Compuesto químico 20]



Het2 representa piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o 1,2-dihidropropiridazinilo, (el Het2 puede sustituirse por 1 a 3 miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno y amino);

5 excluyendo compuestos en donde R^{11} sea pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, según lo cual cada uno de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo se sustituye por un grupo seleccionado del grupo que consiste en: oxo, $-\text{CH}_2\text{-R}^{11}$ (R^{11} representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado), un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxi y (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo y además, puede sustituirse por 1 o 2
10 miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo, alcoxicarbonilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo; Het1 es un grupo de la fórmula [6] y Het2 es pirazinilo o piridilo que puede sustituirse por alquilo;

(C)

15 R^1 representa cualquiera de los grupos de los siguientes (1) a (3):

(1) $-\text{CH}_2\text{-R}^{11}$ [R^{11} representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, mediante el cual el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, se sustituye por un grupo seleccionado del grupo que consiste en: oxo, $-\text{CH}_2\text{-R}^{11}$ (R^{11} representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado), un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxi y (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo y además, puede sustituirse por 1 o 2
20 miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo, alcoxicarbonilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo];

(2) $-\text{O-R}^{12}$ [R^{12} representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, mediante el cual el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, puede sustituirse por 1 a 3 miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en: oxo, $-\text{CH}_2\text{-R}^{121}$ (mediante el cual R^{121} representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado), un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxi, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, alquilo, alcoxicarbonilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo] y
25
30

(3) $-\text{CH=R}^{13}$ [R^{13} representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, mediante el cual el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, puede sustituirse por 1 a 3 miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en: oxo, $-\text{CH}_2\text{-R}^{131}$ (R^{131} representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado), un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxi, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, alquilo, alcoxicarbonilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo];
35

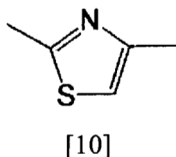
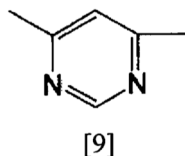
R^2 representa alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, acilo,

amino, monoalquilamino, dialquilamino, nitro, carbamoílo, monoalquilcarbamoílo, dialquilcarbamoílo o ciano;

R³ representa hidrógeno, halógeno o alcoxi;

Het1 representa cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas químicas [9] y [10]:

5 [Compuesto químico 22]



Het2 representa piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o 1,2-dihidropiridazinilo, mediante el cual el Het2 puede sustituirse por 1 a 3 miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno y amino.

10 2. El amidoderivado según la reivindicación 1, que es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los siguientes compuestos (1) a (7) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

(1) (-)-4-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

15 (2) 4-[(S)-2-(1-pirrolidinilmetil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

(3) 4-[3-(dimetilaminometil)azetidín-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

(4) 4-[(S)-3-(1-pirrolidinil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

20 (5) 4-{4-[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil]piperazin-1-ilmetil}-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

(6) 4-[(S)-3-(dimetilaminometil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida y

25 (7) 4-[(3R, 4R)-3-(dimetilamino)-4-metoxipirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida.

3. El amidoderivado que es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los siguientes compuestos (1) a (44) o una sal farmacéuticamente aceptable:

(1) 3-difluorometil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

30 (2) 3-etil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

(3) 4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

(4) 3,5-dicloro-4-[(S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

35 (5) 3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}benzamida,

(6) 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

40 (7) 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}benzamida,

(8) 3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

- (9) 3-fluorometil-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (10) 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- 5 (11) 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (12) 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (13) 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (14) 4-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- 10 (15) 4-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (16) 4-[(R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- 15 (17) 4-(1-piperazinilmetil)-3-trifluorometil-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}benzamida,
- (18) 4-(1-piperazinilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)piridin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (19) 4-(1-piperazinilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (20) 4-(3-carbamoilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- 20 (21) 4-[(S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (22) 4-(3-carbamoil-4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- 25 (23) 4-[(S)-3-metilpiperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (24) 4-[(R)-3-metilpiperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (25) 4-[(S)-3-(N,N-dietilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- 30 (26) 4-[(2R, 4S)-4-(dimetilamino)-2-metilpirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (27) 4-[(S)-3-aminopiperidinometil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- 35 (28) 4-[(S)-3-(dimetilamino)piperidinometil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (29) 4-[(3S, 4R)-3-amino-4-metilpirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (30) 4-[(3S, 4R)-3-(dimetilamino)-4-metilpirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- 40 (31) 4-[(S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (32) 4-[(S)-3,4-dimetilpiperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- 45 (33) 4-[(R)-3,4-dimetilpiperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,

- (34) 4-[(3R, 4R)-3-(dimetilamino)-4-metoxipirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (35) 4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- 5 (36) 4-(1-metilpiperidin-4-ilidenmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (37) 4-[(R)-3-(dimetilaminometil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (38) 4-(1-metilpiperazin-4-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[6-(3-piridil)pirimidin-4-ilamino]fenil}benzamida,
- 10 (39) 4-(1-metilpiperazin-4-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[6-(5-pirimidinil)pirimidin-4-ilamino]fenil}benzamida,
- (40) 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(4-piridil)tiazol-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (41) 4-[(R)-3-(dimetilaminometil)pirrolidin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- 15 (42) 4-(1-metilpiperidin-4-ilidenmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida,
- (43) 4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida y
- (44) 4-[3-(dimetilamino)azetidín-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)pirimidin-2-ilamino]fenil}benzamida.
- 20 4. Una composición farmacéutica que comprende el amidoderivado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.
5. Un inhibidor de la tirosina cinasa BCR-ABL que comprende el amidoderivado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.
- 25 6. Un agente terapéutico para uso en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica que comprende el amidoderivado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.
7. Un agente terapéutico para uso en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda que comprende el amidoderivado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.
- 30 8. Un agente terapéutico para uso en el tratamiento de la leucemia mielógena aguda que comprende el amidoderivado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal del mismo como principio activo.