



INPI
Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0312288-3

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0312288-3

(22) Data do Depósito: 27/06/2003

(43) Data da Publicação do Pedido: 08/01/2004

(51) Classificação Internacional: C07D 239/42; C07D 401/04; A61K 31/505; A61K 31/506; A61P 35/02; A61P 43/00.

(30) Prioridade Unionista: JP 2002-305146 de 18/10/2002; JP 2002-377937 de 26/12/2002; JP 2002-189269 de 28/06/2002.

(54) Título: DERIVADOS DE AMIDAS

(73) Titular: NIPPON SHINYAKU CO., LTD., Sociedade Japonesa. Endereço: 14 Kisshoin Nishinosho Monguchicho, Minami-Ku, Kyoto-Shi 601, JAPÃO(JP)

(72) Inventor: TETSUO ASAKI; TAISUKE HAMAMOTO; YUKITERU SUGIYAMA.

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 02/01/2019, observadas as condições legais

Expedida em: 02/01/2019

Assinado digitalmente por:
Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE AMIDAS".

Campo Técnico da Invenção

A presente invenção refere-se a um derivado de amida ou um seu sal, e uma composição farmacêutica que compreende um derivado de amida ou um seu sal como um ingrediente ativo.

Embora a tirosina cinase de BCR-ABL (vide, por exemplo, o Documento Não Patente 1) cause o crescimento aberrante de células, um composto que inibe sua atividade é útil para a prevenção ou tratamento de doenças causadas pela atividade da tirosina cinase de BCR-ABL, como, por exemplo, leucemia granulocítica crônica, leucemia linfoblástica aguda e leucemia granulocítica aguda (vide, por exemplo, Documento Não Patente 2).

Antecedentes da Invenção

bcr é um gene que existe no cromossoma 22 humano e *abl* é um gene que existe no cromossoma 9 humano, e o cromossoma *Philadelphia* é formado pela redistribuição dos cromossomas humanos 22 e 9. Sabe-se que um produto gênico do cromossoma, BCR-ABL, é uma proteína que tem atividade de tirosina cinase e constantemente faz com que o sinal do crescimento cause o crescimento aberrante de células (vide, por exemplo, o Documento Não Patente 2).

Portanto, a inibição da atividade de tirosina cinase de BCR-ABL torna possível suprimir o crescimento celular causado pela cinase, e um composto que inibe a atividade é apropriado para uso como um agente terapêutico para doenças tais como leucemia granulocítica crônica, leucemia linfoblástica aguda e leucemia granulocítica aguda. Embora Glivec® (vide, por exemplo, Documento Patente 1) já tenha sido lançado no mercado como uma droga que tem a mesma ação, outras drogas que têm o mesmo mecanismo de ação nunca foram lançados no mercado, e assim sendo, houve necessidade de se desenvolver medicamentos melhores.

Foi relatado recentemente que a recorrência é freqüentemente reconhecida em pacientes nos quais a remissão é atingida pela administração de Glivec® em leucemia linfoblástica aguda BCR-ABL-positiva, além dos



exemplos de crise blástica da leucemia granulocítica crônica (vide, por exemplo, Documento Não Patente 3). Como resultado do exame de células leucêmicas dos pacientes que sofrem da recorrência da doença, o aparecimento de uma variante, tal como E255K, é reconhecido (vide, por exemplo, Documentos Não Patentes 4 a 7). Além disso, em exemplos da administração de Glivec® aos pacientes com leucemia linfoblástica aguda BCR-ABL-positiva, o aparecimento de células resistentes, que apresentam principalmente a variação de E255K, é reconhecido (vide, por exemplo, Documento Não Patente 8). Com um aumento no uso de Glivec®, os pacientes resistentes aumentam ainda mais, e assim sendo, faz-se necessário desenvolver uma terapia.

Documento Patente 1:

Patente japonesa não-examinada nº 6-87834

Documento Patente 2:

Folheto da publicação internacional nº WO 02/22597

15 Documento Não Patente 1:

Shtivelman, E. *et al.*, *Nature* 315:550-554 (1985)

Documento Não Patente 2:

Daley, G.Q. *et al.*, *Science* 247:824-830 (1990)

Documento Não Patente 3:

20 Druker, B.J. *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 344:1038-1042 (2001)

Documento Não Patente 4:

Weisberg, E. *et al.*, *Drug Resist. Updat.* 4:22-28 (2001)

Documento Não Patente 5:

Gorre, M.E. *et al.*, *Science* 293:876-880 (2001)

25 Documento Não Patente 6:

Blagosklonny, M.V., *Leukemia* 16:570-572 (2002)

Documento Não Patente 7:

Hochhaus, A. *et al.*, *Leukemia* 16:2190-2196 (2002)

Documento Não Patente 8:

30 Hofmann, W-K *et al.*, *Blood* 99:1860-1862 (2002)



Documento Não Patente 9:

Deninger, W.N. *et al.*, *Blood* 96:3343-3356 (2000)

Documento Não Patente 10:

J. Org. Chem. 61:1133-1135 (1996)

5 Documento Não Patente 11:

J. Org. Chem. 65:1144-1157 (2000)

Documento Não Patente 12:

Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 69:673-699 (1950)

Documento Não Patente 13:

10 *J. Med. Chem.* 43:1508-1518 (2000)

Documento Não Patente 14:

J. Med. Chem. 18:1077-1088 (2000)

Documento Não patente 15:

Bioorg. Med. Chem. Lett. 11:2235-2239 (2001)

15 Documento Não Patente 16:

J. Heterocyclic Chem. 37:1457-1462 (2000)

Documento Não Patente 17:

J. Med. Chem. 43(8):1508-1518 (2000)

Documento Não Patente 18:

20 *Khim. Geterotsikl. Soedim.* (7):958-962 (1981)

Documento Não Patente 19:

J. Heterocyclic Chem. 27:579-582 (1990)

Documento Não Patente 20:

Arzneim.-Forsch./Drug Res. 39(2):1196-1201 (1989)

25 Documento Não Patente 21:

J. Org. Chem. 61:7240-7241 (1996)

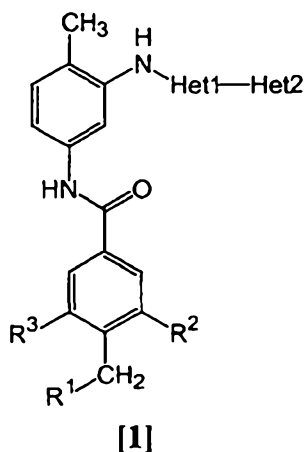
Descrição da Invenção

Um objeto da presente invenção é fornecer um derivado de amida
que tem uma excelente atividade inibitória de tirosina cinase de BCR-ABL,
30 ou um seu sal.

Os presentes inventores estudaram intensamente vários com-
postos, e descobriram que o objetivo acima é alcançado pelo derivado de

amida da presente invenção, e assim sendo, a presente invenção foi completada.

Isto é, a presente invenção refere-se a um derivado de amida, que é um composto representado pela fórmula [1] que se segue, em qualquer um dos casos (A) e (B) que se seguem, ou um seu sal (aqui doravante denominado "composto da presente invenção").



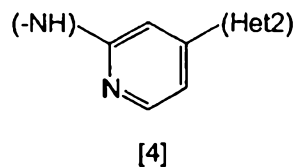
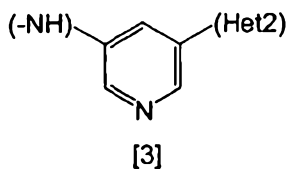
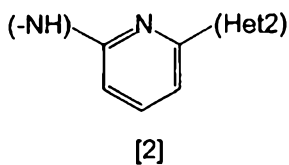
(A)

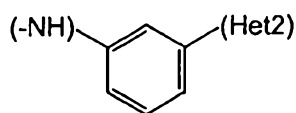
R^1 representa um grupo amino cíclico saturado (o grupo amino cíclico saturado pode ser substituído com 1 a 3 membros iguais ou diferentes selecionados no grupo que consiste em alquila, alcóxicarbonila, halogênio, haloalquila, hidroxialquila, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carbamoila, monoalquilcarbamoila e dialquilcarbamoila), monoalquilamino ou dialquilamino.

R^2 representa alquila, halogênio, haloalquila, hidroxialquila, alcóxi, alcóxi-alquila, alcóxicarbonila, acila, amino, monoalquilamino, dialquilamino, nitro, carbamoila, monoalquilcarbamoila, dialquilcarbamoila ou ciano.

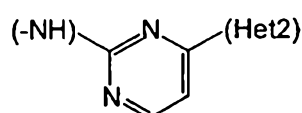
R^3 representa hidrogênio, halogênio ou alcóxi.

Het1 representa qualquer um dos grupos das seguintes fórmulas [2] a [8]:

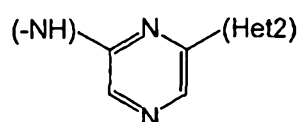




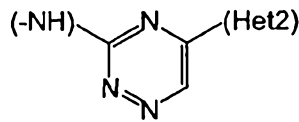
[5]



[6]



[7]



[8]

Het2 representa piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila ou 1,2-diidropiridazinila (Het2 pode ser substituído com 1 a 3 membros iguais ou diferentes selecionados no grupo que consiste em alquila, halogênio e amino).

Faz-se exceção para um composto no qual R¹ é (i) pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila, todos os quais podendo ser substituídos com 1 a 3 membros iguais ou diferentes selecionados no grupo que consiste em alquila, alcóxicarbonila, halogênio, haloalquila, hidroxialquila, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carbamoila, monoalquilcarbamoila e dialquilcarbamoila, (ii) monoalquilamino, ou (iii) dialquilamino, Het1 é um grupo da fórmula [6], e Het2 é pirazinila ou piridila que pode ser substituída com alquila.

(B)

R¹ representa 4-metilpiperazin-1-ila, 1-pirrolidinila, piperidino, 4-etil-piperazin-1-ila, 4-n-propil-piperazin-1-ila, cis-3,5-dimetilpiperazin-1-ila, morfolino, dimetilamino ou dietil-amino.

R² representa metila, halogênio, trifluorometila, metóxi, metoxicarbonila, nitro, dimetilcarbamoila ou ciano.

R³ representa hidrogênio, bromo ou metóxi.

Het1 representa um grupo da fórmula [6].

Het2 representa 3-piridila.

A presente invenção refere-se também a uma composição farmacêutica que compreende o derivado de amida acima ou um seu sal, como um ingrediente ativo, e mais particularmente, um inibidor de tirosina cinase de BCR-ABL, o qual compreende o derivado de amida acima ou seu sal,



como um ingrediente ativo. O agente terapêutico específico para doenças inclui um agente terapêutico para leucemia granulocítica crônica, um agente terapêutico para leucemia linfoblástica aguda e um agente terapêutico para leucemia granulocítica aguda.

5 Os exemplos dos preferíveis dentre os derivados de amidas acima ou seus sais incluem o seguinte derivado de amida ou seu sal:

Um derivado de amida da fórmula genérica [1] no qual R¹ é um grupo amino cíclico saturado (o grupo amino cíclico saturado pode ser substituído com 1 a 3 membros iguais ou diferentes selecionados no grupo que
10 consiste em alquila e alcóxicarbonila), monoalquilamino ou dialquilamino,

R² é alquila, halogênio, haloalquila, alcóxi, alcóxicarbonila, nitro, dialquilcarbamoila ou ciano,

R³ é hidrogênio, halogênio ou alcóxi,

Het1 é qualquer um dos grupos das fórmulas [2] a [8], e

15 Het2 é piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila ou 1,2-diidropiridazinila (Het2 pode ser substituído com 1 a 3 halogênios iguais ou diferentes), ou um sal dele.

Os exemplos dos particularmente preferíveis dentre os derivados de amidas acima incluem derivados de amidas dos seguintes (1) a (40), ou
20 seus sais:

- (1) 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-il-amino]-fenil}-benzamida;
- (2) 3-iodo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-il-amino]-fenil}-benzamida;
- 25 (3) 3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-il-amino]-fenil}-benzamida;
- (4) 3-flúor-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-il-amino]-fenil}-benzamida;
- (5) 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-il-amino]-fenil}-benzamida;
- 30 (6) 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-pirimidin-2-il-amino]-fenil}-benzamida;

- (7) 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(2-pirazinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;
- (8) 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}-benzamida;
- 5 (9) 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}-benzamida;
- (10) 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}-benzamida;
- (11) 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{3-[4-(1,2-diidropiridazin-4-il)-pirimidin-2-il-amino]-4-metilfenil}-benzamida;
- 10 (12) 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridazinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;
- (13) 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-pirimidin-2-il-amino]-fenil}-benzamida;
- (14) 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-piridin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;
- 15 (15) 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-piridin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;
- (16) 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[2-(3-piridil)-piridin-6-ilamino]-fenil}-benzamida;
- 20 (17) 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[3-(3-piridil)-piridin-5-ilamino]-fenil}-benzamida;
- (18) 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[3-(3-piridil)-fenil-amino]-fenil}-benzamida;
- 25 (19) 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[2-(3-piridil)-pirazin-6-ilamino]-fenil}-benzamida;
- (20) 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[5-(3-piridil)-1,2,4-triazin-3-ilamino]-fenil}-benzamida;
- (21) 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;
- 30 (22) 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-nitro-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;



- (23) 3-metóxi-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;
- (24) 3,5-dibromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-il-amino]-fenil}-benzamida;
- 5 (25) 3,5-dimetóxi-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;
- (26) 3-(N,N-dimetilcarbamoil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;
- (27) 3-bromo-4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;
- 10 (28) 3-bromo-4-[4-(n-propil)-piperazin-1-ilmetil]-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;
- (29) 3-bromo-4-(N,N-dimetilamino-metil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;
- (30) 3-bromo-4-(N,N-dietilaminometil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;
- 15 (31) 3-bromo-4-(1-pirrolidinilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;
- (32) 3-bromo-4-(piperidinometil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;
- 20 (33) 3-bromo-4-(morfolinometil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;
- (34) 3-bromo-4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;
- 25 (35) 3-bromo-4-(4-metil-hexaidro-1H-1,4-diazepin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;
- (36) 3-bromo-4-(1-piperazinilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;
- (37) 4-[4-(t-butoxicarbonil)-piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;
- 30 (38) 4-(1-piperazinilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;



(39) 3-metoxycarbonil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;

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

5 O composto da presente invenção tem atividade inibitória de tirosina cinase de BCR-ABL e é útil como um agente terapêutico para doenças tais como leucemia granulocítica crônica, leucemia linfoblástica aguda e leucemia granulocítica aguda (vide, por exemplo, Documento Não Patente 9).

O composto da fórmula [1] acima, no caso (B), parece estar descrito em documentos das técnicas anteriores (vide, por exemplo, Documento Patente 1 ou 2), mas ele não está descrito especificamente na publicação. Além disso, o composto da fórmula [1] acima, no caso (A), não está descrito em nenhum documento.

A presente invenção será agora descrita detalhadamente.

15 Os exemplos do "grupo amino cíclico saturado" incluem um grupo anelar saturado tendo 4 a 8 membros, que tem um grupo anelar saturado que tem pelo menos um átomo de nitrogênio como um átomo que compõe o anel e pode ter também 1 a 3 membros iguais ou diferentes selecionados no grupo que consiste em um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre. Quando o átomo que compõe o anel do grupo amino cíclico é um átomo de nitrogênio ou um átomo de enxofre, o átomo de nitrogênio ou o átomo de enxofre pode formar um óxido. Os seus exemplos incluem pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila e hexaidro-1H-1,4-diazepinila. Estes substituintes podem ter um braço de ligação em qualquer posição. Especificamente, isto significa que "pirrolidinila" inclui todos estes de 1-pirrolidinila, 2-pirrolidinila e 3-pirrolidinila.

"Alquila" inclui grupos alquila lineares ou ramificados que têm 1 a 10 carbonos, como por exemplo, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, n-pentila, isopentila, n-hexila, iso-hexila, n-heptila, iso-heptila, n-octila, n-nonila e n-decila. Os grupos alquila de cadeia reta que têm 1 a 3 átomos de carbono são particularmente preferidos.

A porção alquila de "haloalquila", "alcoxicarbonila", "hidroxialquila",

"monoalquilamino", "dialquilamino", "monoalquilcarbamoila", "dialquilcarbamoila", "alcóxi", alcoxialquila" e "hidroxialquila" inclui a alquila supramencionada.

"Halogênio" inclui, por exemplo, flúor, cloro, bromo e iodo.

5 "Haloalquila" inclui monohaloalquila, dihaloalquila e trihaloalquila, e a porção halogênio de "haloalquila" inclui o halogênio supramencionado. "Haloalquila" inclui, por exemplo, trifluorometila e 2,2,2-trifluoroetila.

"Acila" inclui grupos acila que têm 1 a 11 carbonos, como por exemplo, formila, acetila, propionila, butirila, isobutirila, benzoila, 1-naftoila e
10 2-naftoila.

"Piridila" inclui, por exemplo, 2-piridila, 3-piridila e 4-piridila.

"Pirimidinila" inclui, por exemplo, 2-pirimidinila, 4-pirimidinila e
5-pirimidinila.

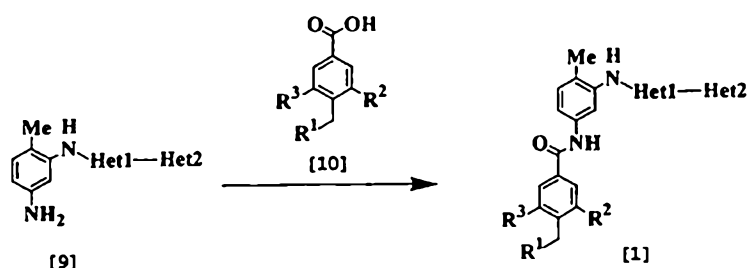
"Pirazinila" inclui, por exemplo, 2-pirazinila.

15 "Piridazinila" inclui, por exemplo, 3-piridazinila e 4-piridazinila.

"1,2-diidropiridazinila" inclui, por exemplo, 1,2-diidropiridazin-3-ila e 1,2-diidropiridazin-4-ila.

O composto da presente invenção pode ser produzido a partir de um composto conhecido per se ou um intermediário que pode ser produzido
20 com facilidade, por exemplo, pelo método que se segue. Na produção do composto da presente invenção, é comum que as matérias-primas sejam usadas para a reação depois da proteção com grupos protetores apropriados pelos métodos conhecidos per se, quando as matérias-primas têm substituintes que não se pretende sejam reagidos. Depois da reação, os
25 grupos protetores podem ser removidos por métodos conhecidos per se.

Processo 1





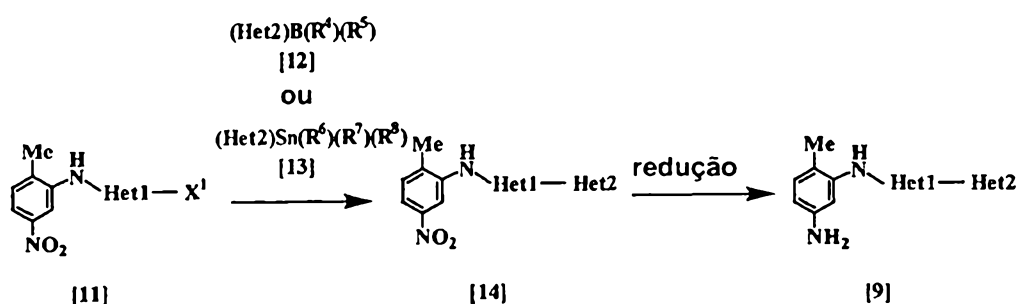
onde R^1 , R^2 , R^3 , Het1 e Het2 são como definidos acima.

Esta reação é uma reação de condensação de um composto [9] e um composto [10] e é portanto conduzida por métodos conhecidos per se usados na reação de condensação. Um composto [1] pode ser produzido reagindo um ácido carboxílico, como um composto [10], ou um seu derivado reativo, com uma amina, como um composto [9]. Os exemplos do derivado reativo do composto [10] incluem aqueles que são utilizados usualmente na reação de formação de amidas por condensação, como, por exemplo, halogeneto de ácido (como, por exemplo, cloreto de ácido, brometo de ácido, etc.), anidrido de ácido misto, imidazolida e amida ativa. Quando se usa o ácido carboxílico [10], usa-se um agente de condensação (como, por exemplo, 1,1'-oxalildiimidazol, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, dicitclohexilcarbodiimida, cianofosfonato de dietila, difenilfosforilazida, iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio, etc.), e a reação é conduzida em uma temperatura entre -20 e 100°C, na presença ou ausência de uma base (como, por exemplo, uma base orgânica, tal como trietilamina, N,N-diisopropil-N-etil-amina, N,N-dimetil-anilina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabicyclo [5.4.0]-undec-7-eno, etc.). O solvente não está especificamente limitado, desde que ele não se envolva na reação, e seus exemplos incluem éteres tais como tetraidrofurano e dietiléter; amidas tais como N,N-dimetilformamida e N,N-dimetilacetamida; nitrilas tais como acetonitrila e propionitrila; hidrocarbonetos tais como benzeno e tolueno; hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio e diclorometano; e misturas destes solventes. Neste caso, podem ser usados também aditivos (como, por exemplo, 1-hidroxibenzotriazol, N-hidroxissuccinimida, etc.). O tempo de reação varia dependendo dos tipos das matérias-primas e do agente de condensação e da temperatura da reação, porém é de preferência entre 30 minutos e 24 horas. A quantidade do composto [10] e do agente de condensação é de preferência 1 a 3 moles por mol do composto [9]. Quando se usa um halogeneto de ácido como derivado reativo do composto [10], a reação é conduzida em uma temperatura entre -20 e 100°C, usando um solvente de piridina, tal como piridina ou 4-metilpiridina, ou a mesma base e solvente tais como descritos acima. Além disso, pode-se

adicionar 4-dimetilaminopiridina como um aditivo. O tempo da reação varia dependendo do tipo de halogeneto de ácido e da temperatura da reação, mas é de preferência entre 30 minutos e 24 horas.

O composto [9], como composto matéria-prima, onde Het1 é um grupo da fórmula [6], pode ser preparado da mesma maneira que aquela descrita no Documento Patente 1.

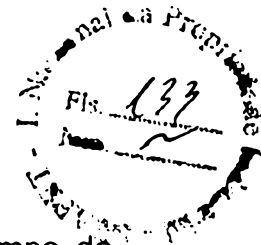
O composto [9] como composto matéria-prima, onde Het1 é um grupo da fórmula [4], [5] ou [7], pode ser preparado da seguinte maneira:



onde Het1 e Het2 são como definidos acima, R⁴ e R⁵ representam alquila ou hidróxi, R⁶, R⁷ e R⁸ representam alquila, e X¹ representa halogênio.

Etapa 1

Esta reação é uma reação de acoplamento cruzado, usando um composto [11] e um composto organoboro [12] ou um composto organoestanho [13], e pode ser conduzida por métodos conhecidos per se. Por exemplo, esta reação é conduzida em uma temperatura entre 20 e 200°C, em um solvente apropriado, na presença de um catalisador de paládio. Como catalisador de paládio, usualmente são utilizados tetraquis(trifenilfosfina)-paládio, diclorobis(trifenilfosfina)-paládio, e diclorobis-(tri-*o*-tolilfosfina)-paládio. O solvente da reação não é especificamente limitado, desde que ele não se envolva na reação, e seus exemplos incluem éteres tais como tetraidrofurano, 1,4-dioxano e 1,2-dimetoxietano; álcoois tais como metanol e etanol; amidas tais como N,N-dimetilformamida e N,N-dimetilacetamida; hidrocarbonetos tais como benzeno, tolueno e xileno; aminas orgânicas tais como piridina e trietilamina; e misturas destes solventes. Quando se usa o composto [12], a adição de uma base (como, por exemplo, hidróxido de sódio,



carbonato de potássio, fosfato tripotássico, etc.) é essencial. O tempo da reação varia dependendo do tipo de matéria-prima e da temperatura da reação, mas é de preferência entre 1 e 48 horas.

Etapas 2

- 5 Esta reação é uma reação de redução de um grupo nitro aromático de um composto [14] para um grupo amino, e é portanto conduzida por métodos conhecidos per se utilizados na reação de redução. O método inclui, por exemplo, um método de tratar com zinco ou estanho sob condições ácidas. De acordo com o método de redução catalítica, por exemplo, a hidrogenação
- 10 pode ser conduzida usando platina, níquel de Raney, platina sobre carvão (Pt/C), paládio sobre carvão (Pd/C) ou complexo de rutênio, como catalisador. Além disso, outros exemplos de métodos incluem um método de usar um sulfeto, tal como ditionita sódica, e um método de reduzir com formiato de amônio ou hidrazina, na presença de um catalisador metálico.
- 15 O composto [11] como composto matéria-prima, onde Het1 é um grupo da fórmula [4], pode ser preparado reagindo 2,4-dicloropiridina (preparada, por exemplo, pela versão do método descrito no Documento Não Patente 12) com 2-metil-5-nitroanilina, usando o método de J. P. Wolfe *et al.*, usando um catalisador de paládio (vide Documentos Não Patentes 10 e 11).
- 20 Quando Het1 é um grupo da fórmula [5], por exemplo, o composto pode ser preparado reagindo 1-bromo-3-iodobenzeno com 2-metil-5-nitroanilina. Quando Het1 é um grupo da fórmula [7], por exemplo, o composto pode ser preparado reagindo 2,6-dicloropirazina com 2-metil-5-nitroanilina.

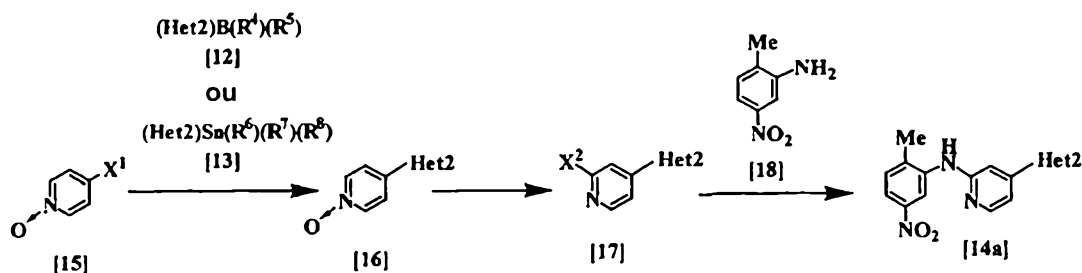
- 25 O solvente da reação não está especificamente limitado, desde que ele não se envolva na reação, e os seus exemplos incluem éteres tais como tetraidrofurano, 1,4-dioxano e 1,2-dimetoxietano; hidrocarbonetos tais como benzeno, tolueno e xileno; e misturas destes solventes. A reação é conduzida em uma temperatura entre 70 e 100°C, na presença de uma base. Os exemplos do catalisador de paládio incluem tris(dibenzilideno-
- 30 acetona)-dipaládio(0), acetato de paládio(II) e tri(o-tolilfosfina)-paládio(0). A quantidade de paládio é de preferência entre 0,5 e 4% em mol, baseado na arila halogenada. Como ligante do catalisador de paládio, pode-se usar, por



exemplo, 1,3-bis(difenilfosfino)-propano, 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno, e $(\pm)$ -2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila $[(\pm)$ -BINAP]. Os exemplos da base incluem t-butóxido de sódio, t-butóxido de potássio, carbonato de cézio, carbonato de potássio e carbonato de sódio. O tempo da reação varia dependendo do tipo de matéria-prima e da temperatura da reação, mas é de preferência entre 1 e 36 horas.

O composto [11], onde Het1 é um grupo [4], pode ser preparado também reagindo 2,4-dicloropiridina com 2-metil-5-nitroanilina em uma temperatura entre 20 e 200°C, em um solvente apropriado, na presença ou ausência de uma base. Os exemplos da base incluem piridina, trietilamina, N,N-diisopropil-N-etilamina, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, e hidróxido de potássio. O solvente não é especificamente limitado, desde que ele não se envolva na reação, e seus exemplos incluem éteres tais como tetraidrofurano, dibutiléter e 1,4-dioxano; amidas tais como N,N-dimetilformamida e N,N-dimetilacetamida; hidrocarbonetos tais como benzeno e tolueno; álcoois tais como etilenoglicol e 2-metoxietanol; hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio e diclorometano; sulfóxido de dimetila; e misturas destes solventes. O tempo de reação varia dependendo do tipo de matéria-prima e da temperatura da reação, mas é de preferência entre 1 e 24 horas.

O composto [14a] como composto matéria-prima (composto [14], onde Het1 é um grupo da fórmula [4]) pode ser preparado também da seguinte maneira:



onde R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , Het2 e X^1 são como definidos acima, e X^2 representa halogênio.

Etapa 1

Esta reação é uma reação de acoplamento cruzado, usando um composto [15] e um composto organoboro [12] ou um composto organo-estanho [13], e pode ser conduzida da mesma maneira que aquela descrita acima.

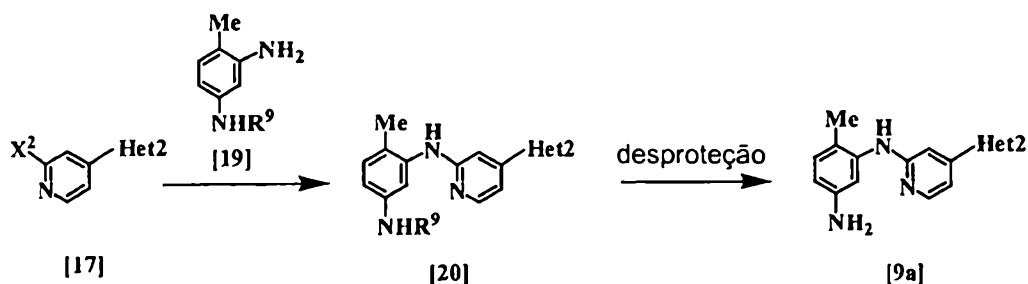
Etapa 2

Um composto [17] é preparado halogenando um composto [16]. Portanto, a reação é conduzida por métodos conhecidos per se. A reação é conduzida usando oxiclureto de fósforo, oxibrometo de fósforo, pentaclureto de fósforo ou pentabrometo de fósforo, com ou sem solvente. O solvente da reação não está especificamente limitado, e seus exemplos incluem éteres tais como tetraidrofurano, dibutiléter e 1,4-dioxano; amidas tais como N,N-dimetilformamida e N,N-dimetilacetamida; hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio e diclorometano; e misturas destes solventes. A reação é usualmente conduzida entre a temperatura ambiente e 130°C, e o tempo da reação é de preferência entre 20 minutos e 24 horas.

Etapa 3

Um composto [14a] pode ser preparado reagindo o composto [17] com um composto [18], utilizando o método acima, usando um catalisador de paládio (vide, por exemplo, Documentos Não Patentes 10 e 11).

Um composto [9a] (composto [9], onde Het1 é um grupo da fórmula [4]), pode ser preparado reagindo o composto [17] com um composto [19], utilizando o método acima, usando um catalisador de paládio (vide, por exemplo, Documentos Não Patentes 10 e 11), para dar um composto [20], e desprotegendo o composto [20].



onde Het2 e X² são como definidos acima, e R⁹ representa um grupo protetor.

Etapa 1

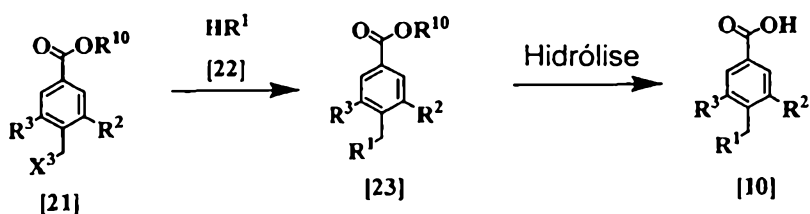
O composto matéria-prima [19] pode ser preparado protegendo 2,4-diaminotolueno com um grupo protetor apropriado, usando métodos conhecidos per se. Os exemplos de grupos protetores incluem derivados de acila tais como benzoíla, acetila e formila; e derivados do tipo uretano tais como benziloxicarbonila, t-butoxicarbonila e 2,2,2-tricloroetoxicarbonila. Um composto [20] pode ser preparado reagindo o composto [17] com o composto [19], usando o catalisador de paládio acima.

Etapa 2

Na reação de desproteção do composto [20], um grupo protetor do tipo acila é removido por hidrólise, usando um ácido ou álcali, ou removido com amônia ou hidrazina. Os exemplos do ácido usado na hidrólise incluem ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico e ácido sulfúrico, e os exemplos da base incluem bases inorgânicas tais como hidróxido de sódio e hidróxido de potássio. Os exemplos do solvente da reação incluem álcoois tais como metanol e etanol; éteres tais como tetraidrofurano e 1,4-dioxano; água; e misturas destes solventes. A temperatura da reação é entre 0 e 100°C, e o tempo de reação é usualmente entre vários minutos e 24 horas. Quando o grupo protetor é um derivado do tipo uretano, o grupo protetor pode ser removido por hidrogenação, usando um catalisador de paládio, ou removido com ácido clorídrico, ácido trifluoroacético, iodeto de trimetilsilila ou trifluoreto de boro, embora dependendo do tipo do grupo protetor.

O composto matéria-prima [9], onde Het1 é um grupo da fórmula [8], pode ser preparado pela versão do método descrito no Exemplo Referencial 18 aqui descrito abaixo.

O composto [10], como produto matéria-prima, pode ser preparado da seguinte maneira:



onde R^1 , R^2 e R^3 são como definidos acima, R^{10} representa alquila, e X^3 representa um grupo de saída tal como Cl, Br, I, OTs ou OMs.

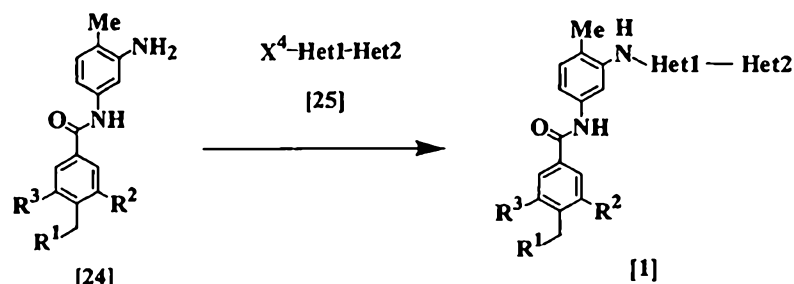
Etapas 1

5 Um composto [23] pode ser preparado condensando um composto [21] (que pode ser preparado, por exemplo, pela versão do método descrito no Documento Não Patente 13) com uma amina [22] (onde o grupo de saída X^3 representa um grupo de saída tal como halogênio, mesilato ou tosilato). Esta reação é uma reação de substituição nucleofílica de um halogeneto de alquila e aminas, e é conduzida por métodos conhecidos per se. Esta reação é conduzida em um solvente apropriado, usando um excesso de amina, ou na presença de uma base. Os exemplos de bases preferíveis incluem piridina, trietilamina, N,N-diisopropil-N-etilamina, carbonato de potássio e hidrogenocarbonato de potássio. O solvente não é especificamente limitado, desde que ele não se envolva na reação, e seus exemplos incluem éteres tais como tetraidrofurano e dietil éter; amidas tais como N, N-dimetilacetamida, N,N-dimetil-acetamida; nitrilas tais como acetonitrila e propionitrila; hidrocarbonetos tais como benzeno e tolueno; álcoois tais como metanol e etanol; água; e misturas destes solventes. A temperatura da reação é usualmente entre 0°C e 100°C. O tempo da reação varia dependendo do tipo da matéria-prima e da temperatura da reação, mas é de preferência entre 30 minutos e 24 horas.

Etapas 2

25 Um composto [10] pode ser preparado hidrolisando um composto [23]. A reação é usualmente conduzida em um solvente apropriado, na presença de um ácido ou uma base. Os exemplos do ácido usado na hidrólise incluem ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico e ácido sulfúrico, e os exemplos da base incluem bases inorgânicas tais como hidróxido de sódio e hidróxido de potássio. Os exemplos do solvente da reação incluem álcoois tais como metanol e etanol; éteres tais como tetraidrofurano e 1,4-dioxano; água; e misturas destes solventes. A temperatura da reação é usualmente entre 0 e 100°C e o tempo de reação é usualmente entre 30 minutos e 24 horas.

Processo 2



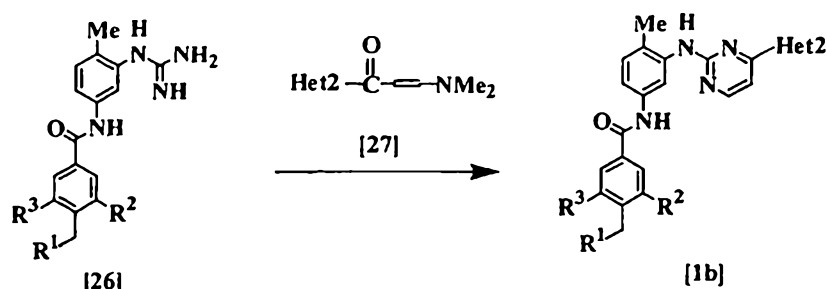
onde R^1 , R^2 , R^3 , Het1 e Het2 são como definidos acima, e X^4 representa Cl, Br, I ou SR^{11} , e R^{11} representa alquila.

Um composto [1] pode ser preparado reagindo um composto [24] com um composto [25]. A reação é conduzida em uma temperatura entre 20 e 200°C, em um solvente apropriado, na presença ou ausência de uma base. Os exemplos da base incluem piridina, trietilamina, N,N-diisopropil-N-etilamina, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio e hidróxido de potássio. O solvente não é especificamente limitado, desde que ele não se envolva na reação, e seus exemplos incluem éteres tais como tetraidrofurano, dibutiléter e 1,4-dioxano; amidas tais como N,N-dimetilformamida e N,N-dimetil-acetamida; hidrocarbonetos tais como benzeno e tolueno; álcoois tais como etilenoglicol e 2-metóxi-etanol; hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio e diclorometano; sulfóxido de dimetila; e misturas destes solventes. O tempo de reação varia dependendo do tipo da matéria-prima e da temperatura da reação, mas é de preferência entre 1 e 24 horas.

O composto [24], como matéria-prima, pode ser preparado condensando 2,4-diaminotolueno com o composto [10] pela versão do processo 1.

O composto [24], como matéria-prima, pode ser preparado usando 2,6-dibromo-piridina, quando Het1 é um grupo da fórmula [2], 3,5-dibromo-piridina quando Het1 é um grupo da fórmula [3], ou 2,4-dicloro-pirimidina quando Het1 é um grupo da fórmula [6], de acordo com o Processo 4 aqui descrito abaixo. Quando Het1 é um grupo da fórmula [4], o composto [25] pode ser preparado também pelo método descrito no Processo 1 supramencionado.

Processo 3



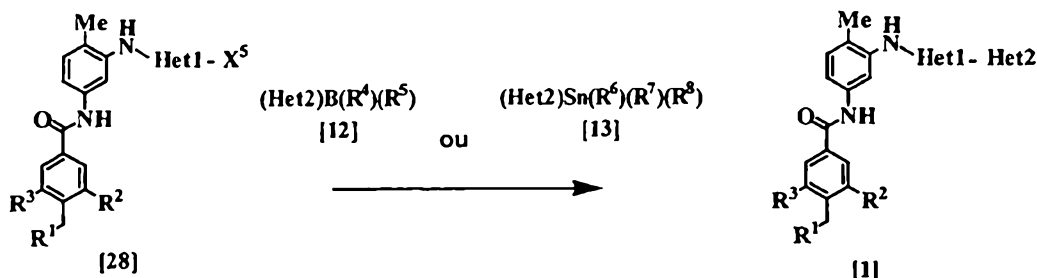
onde R^1 , R^2 , R^3 , e Het2 são como definidos acima.

Um composto [1b] (composto [1], onde Het1 é um grupo da fórmula [6]) pode ser preparado reagindo um composto [26] ou seu sal de adição de ácido com um composto [27]. A reação é conduzida em uma temperatura entre 20 e 200°C em um solvente apropriado. O solvente não está especificamente limitado, desde que ele não se envolva na reação, e seus exemplos incluem álcoois tais como metanol, etanol, 2-propanol e 2-metoxietanol. A quantidade do composto [27] é entre 1 e 2 moles, e de preferência entre 1 e 1,2 mol, por mol do composto [26]. O tempo da reação varia dependendo do tipo da matéria-prima e da temperatura da reação, mas é de preferência entre 30 minutos e 30 horas. Quando se usa o sal de adição de ácido do composto [26], a reação pode ser conduzida adicionando uma base apropriada (como, por exemplo, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, etc.).

O composto [26], como matéria-prima, pode ser preparado na forma de um sal livre ou um sal de adição de ácido reagindo o composto [24] com cianamida pelo método descrito no documento (vide, por exemplo, Documento Não Patente 14).

O composto [27], como composto matéria-prima, pode ser preparado, por exemplo, pela versão do método descrito no Documento Patente 1.

Processo 4



onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , Het1 e Het2 são como definidos acima, e X^5 representa halogênio.

Esta reação é uma reação de acoplamento cruzado, usando um composto [28] e um composto organoboro [12] ou um composto organo-estanho [13], e pode ser conduzida por métodos conhecidos per se. Por exemplo, esta reação é conduzida em uma temperatura entre 20 e 200°C, em um solvente apropriado, na presença de um catalisador de paládio. Como catalisador de paládio, são usados tetraquis(trifenilfosfina)-paládio, diclorobis(trifenilfosfina)-paládio, e diclorobis-(tri-*o*-tolilfosfina)-paládio. O solvente da reação não é especificamente limitado, desde que ele não se envolva na reação, e seus exemplos incluem éteres tais como tetraidrofurano, 1,4-dioxano e 1,2-dimetoxietano; álcoois tais como metanol e etanol; amidas tais como N,N-dimetilformamida e N,N-dimetil-acetamida; hidrocarbonetos tais como benzeno, tolueno e xileno; aminas orgânicas tais como piridina e trietilamina; e misturas destes solventes. Quando se usa o composto [12], a adição de uma base (como, por exemplo, hidróxido de sódio, carbonato de potássio, fosfato tripotássico, etc.) é essencial. O tempo da reação varia dependendo do tipo de matéria-prima e da temperatura da reação, mas é de preferência entre 1 e 48 horas.

O composto [28], como composto matéria-prima, pode ser preparado reagindo um composto [24] com 4-hidróxi-2-(metiltio)-piridina quando Het1 é um grupo da fórmula [4], ou reagindo um composto [24] com 4-hidróxi-2-(metiltio)-piridina, e tratando o produto da reação com oxicloreto de fósforo (vide, por exemplo, Documento Não Patente 15) quando Het1 é um grupo da fórmula [6], ou reagindo pelo método descrito no documento (vide, por exemplo, Documento Não Patente 16), usando um composto [24]



e 2,4-dicloropirimidina quando Het 1 é um grupo da fórmula [6].

O composto da presente invenção pode ser usado na forma de uma base livre como um medicamento; entretanto, ele pode ser usado também como um sal farmaceuticamente aceitável fabricado pelos métodos conhecidos per se. Estes sais incluem sais de ácidos minerais, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico, e sais de ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido p-toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico e ácido metanossulfônico.

O cloridrato do derivado de amida de acordo com a presente invenção pode ser obtido, por exemplo, dissolvendo o derivado de amida em uma solução em álcool, uma solução em acetato de etila ou uma solução em éter do cloreto de hidrogênio.

Como demonstrado nos exemplos de testes aqui descritos abaixo, o composto da presente invenção tem alta atividade inibitória de tirosina cinase de BCR-ABL, comparado com um derivado de pirimidina descrito especificamente no Documento Patente 1. Portanto, o medicamento da presente invenção é útil como um agente preventivo ou terapêutico para doenças envolvidas com tirosina cinase de BCR-ABL, como, por exemplo, leucemia granulocítica crônica, leucemia linfoblástica aguda e leucemia granulocítica aguda.

Quando o composto da presente invenção é administrado como um medicamento, ele pode ser administrado a mamíferos, inclusive seres humanos, seja isoladamente ou como uma composição farmacêutica na qual o composto está contido em um veículo farmaceuticamente aceitável atóxico e inerte, na proporção de, por exemplo, 0,1 a 99,5%, ou de preferência, 0,5 a 90%.

Um ou mais agentes auxiliares para formulação, tais como cargas ou um diluente sólido, semi-sólido ou líquido, são usados. É desejável administrar a composição farmacêutica em forma de dosagem unitária. A composição farmacêutica da presente invenção pode ser administrada por via intravenosa, oral, diretamente para o tecido-alvo, tópica (como, por

exemplo, transdérmica) ou retal. É importante, evidentemente, que uma forma de dosagem apropriada para qualquer um dos modos de administração descritos acima seja empregada. É desejável administrar por via oral.

É desejável ajustar a dosagem do composto como um inibidor de tirosina cinase de BCR-ABL ou um agente terapêutico para leucemia granulocítica crônica considerando a condição do paciente, tal como idade, peso corporal, e características e gravidade da doença, e outros fatores tais como via de administração; porém, usualmente, para adultos, uma quantidade na faixa entre 0,1 e 1.000 mg/pessoa por dia, e de preferência 1 a 500 mg/pessoa por dia, é genericamente uma dose do composto da presente invenção.

Em alguns casos, quantidades abaixo dessa faixa são suficientes, e inversamente, em outros casos, quantidades maiores são necessárias. Ele pode ser administrado dividindo a dosagem total em duas ou três doses por dia.

Melhor Modo de Conduzir a Invenção

A presente invenção será agora descrita mais detalhadamente através de Exemplos Referenciais, Exemplos, Exemplos de Testes e Exemplos de Formulações do composto da presente invenção, aos quais, entretanto, a presente invenção não está limitada.

Exemplo Referencial 1

Dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoila

Etapas 1

3-bromo-4-metilbenzoato de etila

Colocou-se 10,00 g de ácido 3-bromo-4-metilbenzóico em suspensão em 100 ml de etanol, e adicionou-se 2,7 ml de ácido sulfúrico concentrado, e depois a mistura foi aquecida sob refluxo por 22 horas. Depois de remover o solvente por destilação sob pressão reduzida, o resíduo foi misturado com água gelada, neutralizado com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (pH 8), e depois extraído com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e depois secado sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida,

para obter 10,99 g do composto desejado, como um produto oleoso marrom.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,39(3H, t), 2,45(3H, s), 4,37(2H, q), 7,29(1H, dd), 7,87(1H, dd), 8,20(1H, d)

Etapa 2

5 3-bromo-4-(bromometil)-benzoato de etila

Este composto foi preparado pela versão do método descrito no documento (*J. Med. Chem.* 43(8):1508-1518 (2000)). Dissolveu-se 10,00 g do 3-bromo-4-metilbenzoato de etila obtido na Etapa 1 em 125 ml de tetracloreto de carbono, e depois de adicionar 6,83 g de N-bromossuccinimida e 10 80 g de peróxido de benzoila, a solução foi aquecida sob refluxo e exposição à luz de uma lâmpada incandescente (1.500 W) por 8 horas. Depois de remover os insolúveis por filtração, o filtrado foi diluído com 500 ml de diclorometano. A solução foi lavada sequencialmente com água e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e depois secada com 15 sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter 13,02 g de um produto bruto, como um produto oleoso marrom.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,40(3H, t), 2,45(3H, s), 4,37(2H, q), 4,60(2H, s), 7,52(1H, d), 7,96(1H, dd), 8,24(1H, d)

20 Etapa 3

3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoato de etila

Dissolveu-se 11,40 g do 3-bromo-4-(bromometil)-benzoato de etila obtido na Etapa 2 em 114 ml de tetraidrofurano anidro, e depois de adicionar 5,3 g de carbonato de potássio, adicionou-se gotejando 2,86 g de N-metilpiperazina em 10 ml de solução em tetraidrofurano em 10 min sob agitação 25 e uma atmosfera de argônio à temperatura ambiente. Depois de agitar à temperatura ambiente por 4 h, os insolúveis foram removidos por filtração, e o solvente no filtrado foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel, para obter 30 7,53 g do composto desejado como um produto oleoso marrom.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,39(3H, t), 2,30(3H, s), 2,48(4H, br), 2,57(4H, br), 3,63(2H, s), 4,38(2H, q), 7,57(1H, d), 7,94(1H, dd), 8,20(1H, d)



Etapa 4

Dicloridrato do ácido 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzóico

Dissolveu-se 2,00 g do 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoato de etila obtido na Etapa 3 em 40 ml de metanol, e depois de adicionar 8,8 ml de uma solução aquosa 1 N de hidróxido de sódio, a mistura foi aquecida sob refluxo por 1 h. Depois de remover o solvente por destilação, o resíduo foi dissolvido em 40 ml de água. A solução foi lavada com 40 ml de éter e a camada aquosa foi acidificada (pH 2) com ácido clorídrico 1 N sob resfriamento com gelo. Depois de remover a água por destilação, a operação de adicionar 50 ml de tolueno ao resíduo, seguida de remoção azeotrópica de água, foi repetida três vezes, para obter 2,56 g de um produto bruto, como um cristal incolor.

$^1\text{H-RMN}(\text{D}_2\text{O})\delta$: 3,04(3H, s), 3,72(8H, br), 4,66(2H, s), 7,74(1H, d), 8,05(1H, d), 8,33(1H, s)

15 Etapa 5

Dicloridrato de cloreto 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla

Colocou-se 1,50 g do dicloridrato do ácido 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzóico obtido na Etapa 4 em suspensão em 6,3 ml de cloreto de tionila, e depois agitou-se sob aquecimento por 24 h. A solução da reação foi resfriada com ar e o cristal depositado foi coletado por filtração e depois lavado com dietil éter, para obter 1,34 g de um produto bruto, como um cristal incolor.

Ponto de fusão: 229-231°C (com decomposição)

25 $^1\text{H-RMN}(\text{D}_2\text{O})\delta$: 3,05(3H, s), 3,83(8H, br), 4,71(2H, s), 7,76(1H, d), 8,07(1H, dd), 8,37(1H, s)

Exemplo Referencial 2

Dicloridrato de cloreto de 3-iodo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla

Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1, exceto que usou-se ácido 3-iodo-4-metilbenzóico no lugar de ácido 3-bromo-4-metilbenzóico na Etapa 1, um cristal amarelo-pálido foi preparado.

Ponto de fusão: 218-220°C (com decomposição)

$^1\text{H-RMN}(\text{D}_2\text{O})\delta$: 3,09(3H, s), 3,86(8H, br), 4,71(2H, s), 7,77(1H, d), 8,13(1H,



dd), 8,66(1H, d)

Exemplo Referencial 3

Dicloridrato de cloreto de 3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla

Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1, exceto que
5 usou-se ácido 3-cloro-4-metilbenzóico no lugar de ácido 3-bromo-4-metilbenzóico na Etapa 1, um cristal incolor foi preparado.

Ponto de fusão: 245-247°C (com decomposição)

¹H-RMN(D₂O)δ: 3,07(3H, s), 3,84(8H, br), 4,71(2H, s), 7,79(1H, d), 8,06(1H, dd), 8,21(1H, s)

10 Exemplo Referencial 4

Dicloridrato de cloreto de 3-flúor-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla

Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1, exceto que
usou-se ácido 3-flúor-4-metilbenzóico no lugar de ácido 3-bromo-4-metilbenzóico na Etapa 1, um cristal incolor foi preparado.

15 Ponto de fusão: 242-244°C (com decomposição)

¹H-RMN(D₂O)δ: 3,01(3H, s), 3,63(4H, br), 3,84(4H, br), 4,63(2H, s), 7,68(1H, t), 7,89(2H, t)

Exemplo Referencial 5

Dicloridrato de cloreto de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzoíla

20 Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1, exceto que usou-se ácido 4-metil-trifluorobenzóico no lugar de ácido 3-bromo-4-metilbenzóico na Etapa 1, um cristal marrom-pálido foi preparado.

Ponto de fusão: 214-216°C (com decomposição)

25 ¹H-RMN(D₂O)δ: 3,02(3H, s), 3,81(8H, br), 4,70(2H, s), 7,91(1H, d), 8,32(1H, d), 8,44(1H, s)

Exemplo Referencial 6

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

Etapa 1

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

30 Este composto foi preparado pela versão do método descrito no documento (Publicação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-87834). Adicionou-se 6,01 g de N,N-dimetilformamida dimetilacetal a 1,54 g



de 5-acetilpirimidina (*Khim. Geterotsikl. Soedim.* (7):958-962 (1981)) e a mistura foi aquecida sob refluxo por 15 h. Depois de resfriar a solução da reação com ar, uma pequena quantidade de diisopropil éter foi adicionada, e o cristal depositado foi coletado por filtração, para obter 1,52 g do composto

5 desejado como um cristal marrom-avermelhado.

Ponto de fusão: 133-135°C

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2,98(3H, s), 3,22(3H, s), 5,62(1H, d), 7,89(1H, d), 9,17(2H, s), 9,27(1H, s)

Etapa 2

10 1-(2-metil-5-nitrofenil)-guanidina

Adicionou-se diretamente 21 g de hidróxido de sódio em 1,0 L de solução aquosa gelada a 135 g de nitrato de 1-(2-metil-5-nitrofenil)-guanidina (Publicação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-87834), e em seguida, agitou-se à temperatura ambiente por 10 min. O cristal foi re-

15 movido por filtração, lavado suficientemente com água e depois secado por circulação forçada de ar a 60°C, para obter 102 g do composto desejado, como um cristal amarelo-pálido.

Ponto de fusão: 135-142°C

$^1\text{H-RMN}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 2,16(3H, s), 5,31(4H, br), 7,31(1H, d), 7,48(1H, d),

20 7,59(1H, dd)

Etapa 3

1-metil-4-nitro-2-[4-(5-pirimidinil)-pirimidin-2-ilamino]-benzeno

Adicionou-se 1,66 g de 1-(2-metil-5-nitrofenil)-guanidina obtida na Etapa 2 a 1,51 g de 3-(dimetilamino)-1-(5-pirimidinil)-2-propen-1-ona obtida

25 na Etapa 1, e em seguida agitou-se a 120°C por 2 h. Adicionou-se 2-propanol à solução da reação solidificada, e o cristal foi coletado por filtração e depois lavado com 2-propanol e dietil éter, para obter 1,95 g do composto desejado, como um cristal marrom-pálido.

Ponto de fusão: 200-203°C

$^1\text{H-RMN}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 2,43(3H, s), 7,53(1H, d), 7,65(1H, d), 7,91(1H, dd),

30 8,68(1H, d), 8,77(1H, d), 9,33(2H, s), 9,47(2H, s)



Etapa 4

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

Este composto foi preparado pela versão do método descrito no documento (Publicação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-87834). Colocou-se 1,95 g do 1-metil-4-nitro-2-[4-(5-pirimidinil)-pirimidin-2-il -amino]-benzeno obtido na Etapa 3 em suspensão em 300 ml de metanol, e depois de adicionar 0,50 g de 10% de paládio sobre carvão, a mistura foi hidrogenada a 30°C sob 4 atm por 18 h. O catalisador foi removido por filtração e o solvente no filtrado foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel, para obter 0,60 g do composto desejado, como um amorfo amarelo.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2,25(3H, s), 3,64(2H, br), 6,43(1H, d), 6,99(1H, s), 7,01(1H, d), 7,14(1H, dd), 7,52(1H, s), 8,54(1H, dd), 9,32(1H, s), 9,35(2H, s)

Exemplo Referencial 7

4-metil-3-[4-(2-pirazinil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina

Etapa 1

3-(dimetilamino)-1-(2-pirazinil)-2-propen-1-ona

Este composto foi preparado pela versão do método descrito no documento (Publicação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-87834). Adicionou-se 5,37 g de N,N-dimetilformamida dimetil-acetal a 5,00 g de 2-acetilpirazina e a mistura foi aquecida sob refluxo por 19 h. A solução da reação foi resfriada com ar e o cristal depositado foi dissolvido em acetato de etila e depois concentrado sob pressão reduzida. Depois de adicionar uma pequena quantidade de dietil éter, o cristal depositado foi coletado por filtração e depois lavado seqüencialmente com dietil éter e diisopropil éter, para obter 5,20 g do composto desejado como um cristal marrom.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 3,01(3H, s), 3,21(3H, s), 6,36(1H, d), 7,95(1H, d), 8,61(2H, m), 9,33(1H, s)

Etapa 2

1-metil-4-nitro-2-[4-(2-pirazinil)-pirimidin-2-ilamino]-benzeno

Este composto foi preparado pela versão do método descrito no documento (Publicação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-



87834). 2,00 g da 3-(dimetilamino)-1-(2-pirazinil)-2-propen-1-ona obtida na Etapa 1 e 2,90 g de nitrato de 1-(2-metil-5-nitrofenil)-guanidina (publicação de patente japonesa não examinada (Kokai) nº 6-87834) foram colocados em suspensão em 23 ml de 2-propanol, e depois de adicionar 0,50 g de hidróxido de sódio, a mistura foi aquecida sob refluxo por 20 h. Depois de resfriar a solução da reação o cristal depositado foi coletado por filtração, para obter 3,25 g de um cristal bruto. O cristal bruto foi dissolvido em clorofórmio:metanol 2:1 e os insolúveis foram removidos por filtração, e depois o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para obter 1,93 g do composto desejado como um cristal ocreado.

Ponto de fusão: 207-210°C

^1H -RMN(DMSO- d_6) δ : 2,44(3H, s), 7,53(1H, d), 7,74(1H, d), 7,91(1H, dd), 8,71(1H, d), 8,81(3H, m), 9,34(1H, s), 9,47(1H, s)

Etapa 3

15 4-metil-3-[4-(2-pirazinil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina

Este composto foi preparado pela versão do método descrito no documento (Publicação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-87834). Colocou-se 1,00 g do 1-metil-4-nitro-2-[4-(2-pirazinil)-pirimidin-2-ilamino]-benzeno obtido na Etapa 2 em suspensão em 50 ml de metanol, e depois de adicionar 100 mg de 10% de paládio sobre carvão, a mistura foi hidrogenada à temperatura ambiente sob 3 atm por 14 h e depois hidrogenada sob 3,4 atm por 4 h. O catalisador foi removido por filtração e o solvente no filtrado foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel, para obter 0,49 g do composto desejado, como um amorfo amarelo.

^1H -RMN(CDCl_3) δ : 2,27(3H, s), 3,69(2H, br), 6,43(1H, dd), 7,00(1H, s), 7,02(1H, d), 7,60(1H, d), 7,70(1H, d), 8,58(1H, d), 8,67(2H, m), 9,60(1H, s)

Exemplo Referencial 8

3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina

30 Etapa 1

5-acetil-2-cloropiridina

Colocou-se 1,84 g de cloreto de magnésio moído em suspensão



em 20 ml de tolueno e adicionou-se seqüencialmente 9,4 ml de trietilamina e 4,46 g de malonato de dietila. Depois de agitar à temperatura ambiente por 1,5 h, adicionou-se gota a gota uma suspensão de 4,84 g de cloreto de 6-cloronicotinoíla em 10 ml de tolueno por 20 min, e em seguida, agitou-se à temperatura ambiente por 2 h. Depois de neutralizar com 60 ml de ácido clorídrico 1 N, a camada aquosa foi separada. A camada aquosa foi extraída ainda mais com dietil éter e as camadas orgânicas foram combinadas, e depois o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se sulfóxido de dimetila/água (25 ml/1 ml) ao cristal bruto resultante, e depois agitou-se sob aquecimento a 150-160°C por 2 h. A solução da reação foi resfriada com ar e adicionou-se água, e depois o cristal depositado foi coletado por filtração. O cristal depositado foi dissolvido em acetato de etila e a solução foi lavada seqüencialmente com água e solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e depois secado com sulfato de magnésio anidro. O cristal bruto resultante foi lavado com diisopril-éter e depois coletado por filtração, para obter 2,74 g do composto desejado como um cristal semitranslúcido.

Ponto de fusão: 101-102°C

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2,64(3H, d), 7,45(1H, d), 8,20(1H, dt), 8,94(1H, d)

20 Etapa 2

1-(6-cloropiridin-3-il)-3-(dimetilamino)-2-propen-1-ona

Este composto foi preparado pela versão do método descrito no documento (Publicação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-87834. Adicionou-se 2,26 g de N,N-dimetilformamida dimetil acetal a 2,68 g de 5-acetil-2-cloropiridina obtida na Etapa 1, e a mistura foi aquecida sob refluxo por 12 h. Depois de resfriar com ar, a solução da reação foi purificada diretamente por cromatografia de coluna em sílica-gel. O cristal bruto resultante foi lavado com dietil éter e depois coletado por filtração, para obter 1,87 g do composto desejado, como um cristal amarelo.

30 Ponto de fusão: 122-123°C

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2,96(3H, s), 3,19(3H, s), 5,62(1H, d), 7,37(1H, d), 7,85(1H, d), 8,16(1H, dd), 8,85(1H, d)



Etapas 3

2-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-4-nitrobenzeno

Adicionou-se 18 ml de 2-propanol a 1,83 g da 1-(6-cloropiridin-3-il)-3-(dimetilamino)-2-propen-1-ona obtida na Etapa 2 e 1,69 g de 1-(2-metil-5-nitrofenil)-guanidina obtida na Etapa 2 do Exemplo Referencial 6, e a mistura foi aquecida sob refluxo por 16 h. Depois de resfriar com ar a solução da reação, o cristal depositado foi coletado por filtração e lavado com dietil éter. O cristal bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, para obter 0,91 g do composto desejado como um cristal amarelo-pálido.

Ponto de fusão: 210-212°C

^1H -RMN(DMSO- d_6) δ : 2,42(3H, s), 7,52(1H, d), 7,59(1H, d), 7,70(1H, d), 7,90(1H, dd), 8,53(1H, dd), 8,64(1H, d), 8,75(1H, d), 9,15(1H, d), 9,29(1H, s)

Etapas 4

3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina

Adicionou-se 6 ml de ácido clorídrico concentrado a 842 mg do 2-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-4-nitrobenzeno obtido na Etapa 3, e adicionou-se uma solução de 2,78 g de cloreto de estanho (II) diidratado em 4 ml de ácido clorídrico concentrado, sob agitação e aquecimento a 55°C. A mistura foi aquecida gradualmente até 100°C e agitada ainda mais sob aquecimento a 100°C por 15 min. A solução da reação foi resfriada com ar e adicionou-se água, e depois a solução foi alcalinizada com uma solução aquosa a 10% de hidróxido de sódio. Depois de adicionar clorofórmio e agitar um pouco, os insolúveis foram removidos por filtração e a camada aquosa foi separada. A camada aquosa foi extraída ainda mais com clorofórmio e as camadas orgânicas foram combinadas, e depois de secar sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, para obter um produto bruto. O produto bruto foi cristalizado adicionando dietil éter e o cristal foi coletado por filtração, para obter 680 mg do composto desejado como um cristal amarelo-pálido.

Ponto de fusão: 117-118°C



^1H -RMN(CDCl_3) δ : 2,25(3H, s), 3,63(2H, br), 6,42(1H, dd), 6,95(1H, s), 7,00(1H, d), 7,10(1H, d), 7,45(1H, d), 7,54(1H, s), 8,31(1H, dd), 8,50(1H, d), 9,03(1H, d)

Exemplo Referencial 9

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

Etapa 1

cloreto de 5-bromonicotinoíla

Adicionou-se 74 ml de cloreto de tionila a 5,00 g de ácido 5-bromonicotínico, e a mistura foi aquecida sob refluxo por 6 h. Depois de remover o solvente por destilação sob pressão reduzida, o cristal foi lavado com diisopropil éter e coletado por filtração, para obter 4,09 g do composto desejado, como um cristal incolor.

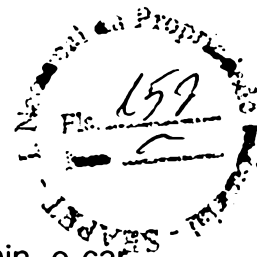
Ponto de fusão: 72-74°C

^1H -RMN(CDCl_3) δ : 8,51(1H, t), 8,96(1H, d), 9,21(1H, d)

15 Etapa 2

3-acetil-5-bromopiridina

Colocou-se 1,24 g de cloreto de magnésio moído em suspensão em 13 ml de tolueno e adicionou-se seqüencialmente 6,2 ml de trietilamina e 2,93 g de malonato de dietila. Depois de agitar à temperatura ambiente por 1,5 h, adicionou-se gotejando uma suspensão de 4,08 g de cloreto de 5-bromonicotinoíla obtida na Etapa 1 em 10 ml de tolueno por 15 min, e em seguida, agitou-se à temperatura ambiente por 2 h. Depois de neutralizar com 40 ml de ácido clorídrico 1 N, a camada aquosa foi separada. A camada aquosa foi extraída ainda mais com dietil éter e as camadas orgânicas foram combinadas, e depois o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se sulfóxido de dimetila/água (17 ml/0,7 ml) ao produto oleoso resultante, e depois agitou-se sob aquecimento a 150-160°C por 2 h. A solução da reação foi resfriada com ar e adicionou-se água, e depois o cristal depositado foi coletado por filtração. O cristal depositado foi dissolvido em acetato de etila e a solução foi lavada seqüencialmente com água e solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e depois secado com sulfato de magnésio anidro. Adicionou-se 0,60 g de carvão ativado



(Kyoryoku Shirasagi MOI-WY433), e depois de descansar por 10 min, o carvão ativado foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, para obter 0,89 g do composto desejado como um cristal amarelo-pálido.

Ponto de fusão: 87-89,5°C

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2,65(3H, s), 8,37(1H, t), 8,86(1H, d), 9,07(1H, d)

Etapas 3

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

Este composto foi preparado pela versão do método descrito no documento (Publicação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-87834). Adicionou-se 563 mg de N,N-dimetilformamida dimetil acetal a 859 mg de 3-acetil-5-bromopiridina obtida na Etapa 2, e a mistura foi aquecida sob refluxo por 1 h. Depois de resfriar com ar, a solução da reação foi purificada diretamente por cromatografia de coluna em sílica-gel. O cristal bruto resultante foi lavado com dietil éter e depois coletado por filtração, para obter 860 mg do composto desejado, como um cristal amarelo.

Ponto de fusão: 131-131,5°C

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2,98(3H, s), 3,21(3H, s), 5,63(1H, d), 7,87(1H, d), 8,33(1H, t), 8,73(1H, d), 8,98(1H, d)

Etapas 4

2-[4-(5-bromopiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-4-nitrobenzeno

Adicionou-se 7 ml de 2-propanol a 833 mg da 1-(5-bromopiridin-3-il)-3-(dimetilamino)-2-propen-1-ona obtida na Etapa 3 e 634 mg de 1-(2-metil-5-nitrofenil)-guanidina obtida na Etapa 2 do Exemplo Referencial 6, e a mistura foi aquecida sob refluxo por 17 h. Depois de resfriar com ar a solução da reação, o cristal depositado foi coletado por filtração e lavado com dietil éter, para obter 823 mg do composto desejado como um cristal amarelo-pálido.

Ponto de fusão: 206-208°C

$^1\text{H-RMN}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 2,43(3H, s), 7,52(1H, d), 7,66(1H, d), 7,90(1H, dd), 8,66(1H, d), 8,74(1H, d), 8,80(1H, d), 8,86(1H, d), 9,31(2H, s)



Etapa 5

3-[4-(5-bromopiridin-3-il)-pirimidin-2-il-amino]-4-metilanilina

Adicionou-se 5 ml de ácido clorídrico concentrado a 807 mg do 2-[4-(5-bromopiridin-3-il)-pirimidin-2-il-amino]-1-metil-4-nitrobenzeno obtido na Etapa 4, e adicionou-se uma solução de 2,36 g de cloreto de estanho (II) diidratado em 3,5 ml de ácido clorídrico concentrado, sob agitação e aquecimento a 55°C. A mistura foi aquecida gradualmente até 100°C e agitada ainda mais sob aquecimento a 100°C por 15 min. A solução da reação foi resfriada com ar e adicionou-se água, e depois a solução foi alcalinizada com uma solução aquosa a 10% de hidróxido de sódio. Depois de adicionar clorofórmio e agitar um pouco, os insolúveis foram removidos por filtração e a camada aquosa foi separada. A camada aquosa foi extraída ainda mais com clorofórmio e as camadas orgânicas foram combinadas, e depois de secar sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, para obter um produto bruto. O produto bruto foi cristalizado adicionando dietil éter e o cristal foi coletado por filtração, para obter 528 mg do composto desejado como um cristal amarelo.

Ponto de fusão: 129,5-130°C

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 2,26(3H, s), 3,64(2H, br), 6,44(1H, dd), 6,99(1H, s), 7,01(1H, d), 7,13(1H, d), 7,59(1H, d), 8,53(2H, m), 8,78(1H, s), 9,15(1H, s)

Exemplo Referencial 10

3-[4-(1,2-diidropiridazin-4-il)-pirimidin-2-il-amino]-4-metilanilina

Etapa 1

4-acetilpiridazina

Adicionou-se 12 ml de N,N-dimetilformamida a 3,55 g do sal potássico de malonato de monoetila e 2,21 g de cloreto de magnésio, e a mistura foi agitada sob aquecimento a 60°C por 4 h (solução de reação 1). Separadamente, uma solução de reação (solução de reação 2) foi preparada agitando 2,07 g de ácido 4-piridazinocarboxílico (*J. Heterocyclic Chem.* 27:579-582 (1990)) e 2,95 g de 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol em 12 ml de N,N-dimetilformamida à temperatura ambiente por 4 h, e a solução da rea-

ção foi adicionada à solução de reação 1, e em seguida, agitou-se à temperatura ambiente por 26 h. Adicionou-se dietil éter à solução da reação e a mistura foi neutralizada com 50 ml de ácido clorídrico 1 N. A camada aquosa foi separada e extraída ainda mais quatro vezes com dietil éter. As camadas orgânicas foram combinadas, e depois de secar sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se sulfóxido de dimetil/água (5 ml/0,4 ml) ao produto oleoso resultante, e em seguida agitou-se sob aquecimento a 150-160°C por 2 h. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel. O cristal bruto resultante foi lavado com diisopropil éter e depois coletado por filtração, para obter 429 mg do composto desejado, como um cristal amarelo-pálido.

Ponto de fusão: 66,5-67,5°C

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 2,70(3H, s), 7,87(1H, dd), 9,49(1H, dd), 9,62(1H, t)

15 Etapa 2

3-(dimetilamino)-1-(4-piridazinil)-2-propen-1-ona

Este composto foi preparado pela versão do método descrito no documento (Publicação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-87834). Adicionou-se 440 mg de N,N-dimetilformamida dimetil acetal a 410 mg de 4-acetilpiridazina obtida na Etapa 1, e a mistura foi aquecida sob refluxo por 1 h. Depois de resfriar com ar, a solução da reação foi purificada diretamente por cromatografia de coluna em sílica-gel. O cristal bruto resultante foi lavado com dietil éter e depois coletado por filtração, para obter 341 mg do composto desejado, como um cristal laranja.

25 Ponto de fusão: 136-138°C

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 3,01(3H, s), 3,24(3H, s), 5,66(1H, d), 7,85(1H, dd), 7,92(1H, d), 9,32(1H, dd), 9,55(1H, t)

Etapa 3

1-metil-4-nitro-2-[4-(4-piridazinil)-pirimidin-2-ilamino]-benzeno

30 Adicionou-se 4 ml de 2-propanol a 327 mg da 3-(dimetilamino)-1-(4-piridazinil)-2-propen-1-ona obtida na Etapa 2 e 359 mg de 1-(2-metil-5-nitrofenil)-guanidina obtida na Etapa 2 do Exemplo Referencial 6, e a mistura



foi aquecida sob refluxo por 22 h. A solução da reação foi resfriada com ar e o cristal depositado foi coletado por filtração e depois lavado com 2-propanol e dietil éter, para obter 437 mg do composto desejado como um cristal amarelo-pálido.

5 Ponto de fusão: 243-245°C

^1H -RMN(DMSO- d_6) δ : 2,43(3H, s), 7,53(1H, d), 7,73(1H, d), 7,93(1H, dd), 8,29(1H, dd), 8,73(2H, m), 9,44(2H, m), 9,88(1H, s)

Etapas 4

3-[4-(1,2-diidropiridazin-4-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilaniлина

10 Adicionou-se 3 ml de ácido clorídrico concentrado a 413 mg do 1-metil-4-nitro-2-[4-(4-piridazinil)-pirimidin-2-ilamino]-benzeno obtido na Etapa 3, e adicionou-se uma solução de 1,51 g de cloreto de estanho (II) diidratado em 2 ml de ácido clorídrico concentrado, sob agitação e aquecimento a 55°C. A mistura foi aquecida gradualmente até 100°C e agitada
15 ainda mais sob aquecimento a 100°C por 25 min. A solução da reação foi resfriada com ar e adicionou-se água, e depois a solução foi alcalinizada com uma solução aquosa a 10% de hidróxido de sódio. Depois de adicionar clorofórmio e agitar um pouco, os insolúveis foram removidos por filtração e a camada aquosa foi separada. A camada aquosa foi extraída ainda mais
20 com clorofórmio e as camadas orgânicas foram combinadas, e depois de secar sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, para obter 38 mg do composto desejado como um amorfo amarelo-pálido.

25 ^1H -RMN(CDCl_3) δ : 2,24(3H, s), 4,96(2H, s), 6,37(1H, dd), 6,58(1H, dd), 6,73(1H, t), 6,79(1H, s), 6,80(1H, d), 6,97(1H, d), 7,41(1H, t), 7,70(1H, d), 8,27(1H, d)

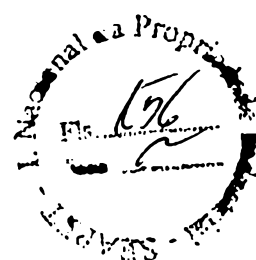
Exemplo Referencial 11

4-metil-3-[4-(3-piridazinil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina

30 Etapas 1

3-(dimetilamino)-1-(3-piridazinil)-2-propen-1-ona

Este composto foi preparado pela versão do método descrito no



documento (Publicação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-87834). Adicionou-se 818 mg de N,N-dimetilformamida dimetil acetal a 762 mg de 3-acetilpiridazina (*Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 39(2):1196-1201 (1989)), e a mistura foi aquecida sob refluxo por 1,5 h. Depois de resfriar com ar, a solução da reação foi purificada diretamente por cromatografia de coluna em sílica-gel. O cristal bruto resultante foi lavado com diisopropil éter e depois coletado por filtração, para obter 945 mg do composto desejado, como um cristal marrom-amarelado.

Ponto de fusão: 102-105°C

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 3,04(3H, s), 3,22(3H, s), 6,69(1H, d), 7,61(1H, dd), 7,99(1H, d), 8,27(1H, dd), 9,24(1H, dd)

Etapas 2

1-metil-4-nitro-2-[4-(3-piridazinil)-pirimidin-2-ilamino]-benzeno

800 mg da 3-(dimetilamino)-1-(3-piridazinil)-2-propen-1-ona obtida na Etapa 1 e 876 mg de 1-(2-metil-5-nitrofenil)-guanidina obtida na Etapa 2 do Exemplo Referencial 6 foram agitados sob aquecimento a 120°C por 3 h. A solução da reação solidificada foi cristalizada adicionando 2-propanol, e depois lavada seqüencialmente com 2-propanol e dietil éter, para obter 1,21 g do composto desejado, como um cristal marrom-escuro.

Ponto de fusão: 275-277°C

¹H-RMN(CF₃COOD)δ: 2,45(3H, s), 7,56(1H, br), 8,18(3H, br), 8,57(1H, br), 8,75(2H, br), 9,18(1H, br), 9,79(1H, br)

Etapas 3

4-metil-3-[4-(3-piridazinil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina

Colocou-se 754 mg de 1-metil-4-nitro-2-[4-(3-piridazinil)-pirimidin-2-ilamino]-benzeno obtido na Etapa 2 em suspensão em 40 ml de metanol, adicionou-se 4,21 g de ditionita sódica e 3,05 g de hidrogenocarbonato de sódio, e depois a mistura foi aquecida sob refluxo por 5 h. Depois de resfriar com ar a solução da reação, os insolúveis foram removidos por filtração e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se água e clorofórmio ao resíduo, para separar a camada aquosa, e depois a camada aquosa foi extraída três vezes com clorofórmio. As camadas orgâni-



cas foram combinadas, lavadas seqüencialmente com água e solução salina saturada, e depois secadas com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel, para obter 247 mg do composto desejado, como um produto oleoso amarelo.

^1H -RMN(CDCl_3) δ : 2,26(3H, s), 3,65(2H, br), 6,44(1H, dd), 6,95(1H, br), 7,02(1H, d), 7,54(1H, d), 7,63(1H, dd), 8,02(1H, d), 8,50(1H, dd), 8,62(1H, d), 9,27(1H, dd)

Exemplo Referencial 12

10 4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina

Etapas 1

2-[(4-cloro-)-piridin-2-ilamino]-1-metil-4-nitrobenzeno

Este composto foi preparado pela versão do método descrito no documento (*J. Org. Chem.* 61:7240-7241 (1996)). Adicionou-se 2,26 g de 2-metil-5-nitroanilina, 121 mg de acetato de paládio (II), 336 mg de ($\pm$)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftila [($\pm$)-BINAP] e 6,16 g de carbonato de cério a 2,00 g de 2,4-dicloro-piridina (*Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 69:673-699 (1950)), em 120 ml de tolueno, e depois a mistura foi agitada sob aquecimento a 70°C por 23 h, sob uma atmosfera de argônio. Depois disso, os insolúveis foram removidos por filtração, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia com coluna de sílica-gel, para obter 2,11 g de um produto bruto. O produto bruto foi lavado com dietil éter, para obter 1,22 g do composto desejado, como um cristal amarelo.

25 Ponto de fusão: 130-133°C

^1H -RMN(CDCl_3) δ : 2,38(3H, s), 6,40(1H, br), 6,74(1H, d), 6,85(1H, dd), 7,38(1H, d), 7,90(1H, dd), 8,15(1H, d), 8,57(1H, d)

Etapas 2

1-metil-4-nitro-2-[4-(3-piridil)-piridin-2-ilamino]-benzeno

30 Adicionou-se seqüencialmente 264 mg do 2-[(4-cloro-)-piridin-2-ilamino]-1-metil-4-nitrobenzeno obtido na Etapa 1, 162 mg de dietil-(3-piridil)-borano, 470 mg de carbonato de potássio e 173 mg de tetraquis(trifenil-



fosfina)-paládio (0), a 20 ml de uma mistura desaerada de tetraidrofura
no:água (1:1), e a mistura foi agitada sob aquecimento a 80°C por 44 h, sob
uma atmosfera de argônio. A solução da reação foi diluída com acetato de
etila, para separar a camada aquosa, e depois a camada aquosa foi extraída
5 ainda mais três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas foram
combinadas, lavadas seqüencialmente com água e solução salina saturada,
e secadas com sulfato de magnésio anidro; depois, o solvente foi removido
por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromato-
grafia de coluna de sílica-gel, para obter 247 mg de um produto bruto. O
10 produto bruto foi cristalizado adicionando clorofórmio/metanol, e depois co-
letado por filtração, para obter 143 mg do composto desejado, como um
cristal laranja.

Ponto de fusão: 170-173°C

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 2,43(3H, s), 6,49(1H, br), 6,99(1H, s), 7,07(1H, dd),
15 7,41(2H, m), 7,87(2H, m), 8,37(1H, d), 8,68(1H, dd), 8,69(1H, s), 8,86(1H, d)

Etapas 3

4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina

Adicionou-se 1 ml de ácido clorídrico concentrado a 126 mg do
1-metil-4-nitro-2-[4-(3-piridil)-piridin-2-ilamino]-benzeno obtido na Etapa 2, e
20 adicionou-se uma solução de 465 mg de cloreto de estanho (II) diidratado
em 1 ml de ácido clorídrico concentrado, sob agitação e aquecimento a
60°C. A mistura foi aquecida gradualmente até 100°C e agitada ainda mais
sob aquecimento a 100°C por 40 min. A solução da reação foi resfriada com
ar e adicionou-se água, e depois a solução foi alcalinizada com uma solução
25 aquosa a 10% de hidróxido de sódio. A solução foi extraída três vezes com
acetato de etila, secada com sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente
foi removido por destilação sob pressão reduzida. O cristal bruto resultante
foi lavado com uma pequena quantidade de clorofórmio e depois coletado
por filtração, para obter 93 mg do composto desejado como um cristal ama-
30 relo-pálido.

Ponto de fusão: 183-186°C

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 2,19(3H, s), 3,60(2H, br), 6,37(1H, br), 6,47(1H, dd),



6,82(1H, s), 6,88(1H, d), 6,91(1H, dd), 7,04(1H, d), 7,37(1H, dd), 7,83(1H, dt), 8,26(1H, d), 8,64(1H, dd), 8,81(1H, d)

Exemplo Referencial 13

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

5 Etapa 1

1-metil-4-nitro-2-[4-(5-pirimidinil)-piridin-2-ilamino]-benzeno

Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 12 (Etapa 2), exceto que usando diidróxi-(5-pirimidinil)-borano no lugar de dietil-(3-piridil)-borano, o composto desejado foi preparado. O cristal bruto obtido pela purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel foi lavado com dietil éter. Cristal Amarelo.

Ponto de fusão: 230-232°C

^1H -RMN(DMSO- d_6) δ : 2,42(3H, s), 7,31(1H, dd), 7,47(2H, m), 7,80(1H, dd), 8,33(1H, d), 8,61(1H, s), 8,94(1H, d), 9,19(2H, s), 9,30(1H, s)

15 Etapa 2

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

Dissolveu-se 163 mg do 1-metil-4-nitro-2-[4-(5-pirimidinil)-piridin-2-ilamino]-benzeno obtido na Etapa 1 em 32 ml de tetraidrofurano:metanol 1:1 e adicionou-se 98 mg de 10% de paládio sobre carvão. Além disso, adicionou-se 284 mg de formiato de amônio, e a mistura foi aquecida sob refluxo em um banho com temperatura de 90°C por 40 min. O catalisador foi removido por filtração e o solvente no filtrado foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se água e acetato de etila ao resíduo, para separar a camada aquosa. A camada aquosa foi extraída ainda mais com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, para obter 149 mg do composto desejado, como um cristal amarelo-pálido.

30 Ponto de fusão: 179-180°C

^1H -RMN(DMSO- d_6) δ : 2,19(3H, s), 3,62(2H, br), 6,39(1H, br), 6,49(1H, dd), 6,76(1H, s), 6,83(1H, d), 6,90(1H, dd), 7,06(1H, d), 8,31(1H, d), 8,90(2H, s),



9,25(1H, s)

Exemplo Referencial 14

4-metil-3-[2-(3-piridil)-piridin-6-ilamino]-anilina

Etapa 1

5 2-bromo-6-(3-piridil)-piridina

Este composto foi preparado pela versão do método descrito no documento (*Chem. Pharm. Bull.* 33(11):4755-4763 (1985)). Adicionou-se seqüencialmente 1,76 g de dietil-(3-piridil)-borano, 5,92 g de 2,6-dibromopiridina, 1,99 g de brometo de tetra-n-butilamônio, 692 mg de tetraquis(trifenilfosfina)-paládio (0) e 1,87 g de hidróxido de potássio moído a 40 ml de tetraidrofurano, e a mistura foi aquecida sob refluxo por 3 h sob uma atmosfera de argônio. Depois de resfriar com ar, a solução da reação foi diluída com acetato de etila e os insolúveis foram removidos por filtração. O solvente no filtrado foi removido por destilação sob pressão reduzida e adicionou-se acetato de etila e solução salina saturada a resíduo, para separar a camada aquosa. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, para obter 1,26 g do composto desejado, como um cristal amarelo-pálido.

20 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 7,34-7,51(2H, m), 7,62-7,75(2H, m), 8,34(1H, dt), 8,67(1H, dd), 9,17(1H, d)

Etapa 2

1-metil-4-nitro-2-[2-(3-piridil)-piridin-2-ilamino]-benzeno

Este composto foi preparado pela versão do método descrito no documento (*J. Org. Chem.* 65:1144-1157 (2000)). Adicionou-se 730 mg de 2-metil-5-nitroanilina, 37 mg de tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio (0), 75 mg de (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila [(±)-BINAP] e 1,82 g de carbonato de cézio a 940 mg de 2-bromo-(3-piridil)-piridina obtida na Etapa 1, em 12 ml de tolueno, e a mistura foi agitada sob aquecimento a 110°C por 24 h, sob uma atmosfera de argônio. Depois de resfriar com ar, a solução da reação foi diluída com acetato de etila e os insolúveis foram removidos por filtração. O solvente no filtrado foi removido por destilação sob pressão redu-

zida e o resíduo foi cristalizado adicionando dietil éter. O cristal resultante foi coletado por filtração e depois lavado com acetato de etila e dietil éter, para obter 646 mg do composto desejado, como um cristal amarelo.

Ponto de fusão: 148-150°C

- 5 ^1H -RMN(CDCl_3) δ : 2,42(3H, s), 6,53(1H, br), 6,80(1H, d), 7,35(2H, d), 7,44(1H, dd), 7,69(1H, m), 7,83(1H, dd), 8,44(1H, dt), 8,65(1H, dd), 9,09(1H, d), 9,20(1H, d)

Etapa 3

4-metil-3-[2-(3-piridil)-piridin-6-ilamino]-anilina

- 10 Dissolveu-se 500 mg do 1-metil-4-nitro-2-[2-(3-piridil)-piridin-6-ilamino]-benzeno obtido na Etapa 2 em 10 ml de etanol, e adicionou-se 1,05 g de zinco (pó), 430 mg de cloreto de amônio e 0,46 ml de ácido acético, e depois a mistura foi agitada sob aquecimento a 80°C por 30 min. O catalisador foi removido por filtração e o solvente no filtrado foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se ao resíduo acetato de etila e uma
15 solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, para separar a camada aquosa. A camada aquosa foi extraída ainda mais três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas com sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter 114 mg do composto desejado como um amorfo amarelo-pálido.

- 20 ^1H -RMN(CDCl_3) δ : 2,19(3H, s), 3,40(2H, br), 6,37(1H, br), 6,45(1H, dd), 6,68(1H, d), 6,91(1H, d), 7,03(1H, d), 7,16(1H, d), 7,38(1H, dd), 7,56(1H, t), 8,29(1H, dt), 8,62(1H, dt), 9,19(1H, d)

- 25 Exemplo Referencial 15

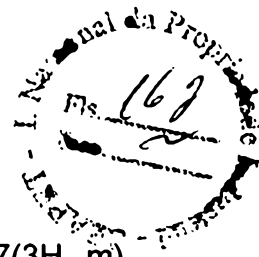
4-metil-3-[3-(3-piridil)-piridin-5-ilamino]-anilina

Etapa 1

3-bromo-5-(3-piridil)-piridina

- Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 14 (Etapa 1),
30 exceto que se usou 3,5-dibromopiridina no lugar de 2,6-dibromopiridina, o composto desejado foi preparado como um cristal incolor.

Cristal Incolor



^1H -RMN(CDCl_3) δ : 7,44(1H, m), 7,88(1H, m), 8,04(1H, t), 8,68-8,77(3H, m), 8,84(1H, dd)

Etapa 2

1-metil-4-nitro-2-[3-(3-piridil)-piridin-5-ilamino]-benzeno

5 Este composto foi preparado pela versão do método descrito no documento (*J. Org. Chem.* 61:7240-7241 (1996)). Adicionou-se 2 ml de tolueno a 25 mg de ($\pm$)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila [($\pm$)-BINAP], e a [($\pm$)-BINAP] foi dissolvida agitando sob aquecimento a 80°C sob uma atmosfera de argônio. A solução foi resfriada uma vez com ar até a temperatura ambiente e adicionou-se 6 mg de acetato de paládio (II), e agitando por 1 min, 10 adicionou-se 620 mg de 3-bromo-5-(3-piridil)-piridina obtida na Etapa 1, 482 mg de 2-metil-5-nitroanilina, 1,20 g de carbonato de cézio e 2 ml (total de 4 ml) de tolueno, e em seguida agitou-se sob aquecimento a 80°C por 18 h e mais aquecimento a 100°C por 24 h, sob uma atmosfera de argônio. Depois de 15 resfriar com ar, a solução da reação foi diluída com acetato de etila e os insolúveis foram removidos por filtração. O solvente no filtrado foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia com coluna de sílica-gel, para obter 108 mg do composto desejado, como um cristal amarelo.

20 Ponto de fusão: 195-198°C

^1H -RMN(CDCl_3) δ : 2,41(3H, s), 5,76(1H, br), 7,39(1H, br), 7,42(1H, ddd), 7,54(1H, dd), 7,83(1H, dd), 7,88(1H, m), 8,09(1H, d), 8,43(1H, d), 8,50(1H, d), 8,67(1H, dd), 8,83(1H, d)

Etapa 3

4-metil-3-[3-(3-piridil)-piridin-5-ilamino]-anilina

Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 12 (Etapa 3), exceto que se usou 1-metil-4-nitro-2-[3-(3-piridil)-piridin-5-ilamino]-benzeno obtido na Etapa 2 no lugar de 1-metil-4-nitro-2-[4-(3-piridil)-piridin-2-ilamino]-benzeno, o composto desejado foi preparado. O resíduo obtido por concentração sob pressão reduzida não foi purificado adicionalmente. 30

Produto oleoso Marrom-Pálido

^1H -RMN(CDCl_3) δ : 2,16(3H, s), 3,34(2H, br), 5,78(1H, br), 6,40(1H, dd),

6,61(1H, d), 7,01(1H, d), 7,33-7,40(2H, m), 7,81(1H, dt), 8,28(1H, d),
8,30(1H, d), 8,61(1H, dd), 8,78(1H, d)

Exemplo Referencial 16

4-metil-3-[3-(3-piridil)-fenilamino]-anilina

5 Etapa 1

2-(3-bromofenilamino)-1-metil-4-nitrobenzeno

Este composto foi preparado pela versão do método descrito no documento (*J. Org. Chem.* 65:1144-1157 (2000)). Adicionou-se 591 mg de 2-metil -5-nitroanilina, 32 mg de tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio (0), 66
10 mg de ($\pm$)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftila [($\pm$)-BINAP] e 1,61 g de carbonato de cério a 1,00 g de 1-bromo-3-iodobenzeno, em 14 ml de tolueno, e a mistura foi agitada sob aquecimento a 100°C por 36 h, sob uma atmosfera de argônio. Depois de resfriar com ar, os insolúveis foram removidos por filtração e o solvente no filtrado foi removido por destilação sob pressão re-
15 duzida. O resíduo foi purificado por cromatografia com coluna de sílica-gel, para obter 256 mg do composto desejado como um cristal laranja.

Ponto de fusão: 114-116°C

^1H -RMN(CDCl_3) δ : 2,34(3H, s), 5,52(1H, br), 6,99(1H, m), 7,14-7,21(3H, m),
7,33(1H, d), 7,77(1H, dd), 8,02(1H, d)

20 Etapa 2

1-metil-4-nitro-2-[3-(3-piridil)-fenilamino]-benzeno

Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 12 (Etapa 2), exceto que se usou 2-(3-bromofenilamino)-1-metil-4-nitrobenzeno obtido na Etapa 1 no lugar de 2-[(4-cloro)-piridin-2-ilamino]-1-metil-4-nitrobenzeno, o
25 composto desejado foi preparado. O produto bruto obtido, purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, foi cristalizado adicionando acetato de etila.

Cristal Amarelo.

Ponto de fusão: 162-165°C

30 ^1H -RMN($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,36(3H, s), 7,17(1H, d), 7,30(1H, d), 7,40-7,70(5H, m),
7,93-7,95(2H, m), 8,02(1H, d), 8,57(1H, d), 8,85(1H, s)



Etapa 3

4-metil-3-[3-(3-piridil)-fenilamino]-anilina

Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 12 (Etapa 3), exceto que se usou 1-metil-4-nitro-2-[3-(3-piridil)-fenilamino]-benzeno obtido na Etapa 2 no lugar de 1-metil-4-nitro-2-[4-(3-piridil)-piridin-2-ilamino]-benzeno, o composto desejado foi preparado. O resíduo obtido por concentração sob pressão reduzida não foi purificado adicionalmente.

Produto Oleoso Marrom-Pálido.

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 2,17(3H, s), 3,50(2H, br), 5,48(1H, br), 6,33(1H, dd), 6,64(1H, d), 6,97-7,15(4H, m), 7,31-7,39(2H, m), 7,85(1H, dt), 8,57(1H, dd), 8,82(1H, d)

Exemplo Referencial 17

4-metil-3-[2-(3-piridil)-pirazin-6-ilamino]-anilina

Etapa 1

2-[(2-cloro)-pirazin-6-ilamino]-1-metil-4-nitrobenzeno

Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 12 (Etapa 1), exceto que se usou 2,6-dicloropirazina no lugar de 2,4-dicloropiridina, o composto desejado foi preparado.

Cristal Amarelo

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 2,42(3H, s), 6,44(1H, s), 7,43(1H, d), 7,97(1H, dd), 8,09(2H, d), 8,58(1H, d)

Etapa 2

1-metil-4-nitro-2-[2-(3-piridil)-pirazin-6-ilamino]-benzeno

Adicionou-se seqüencialmente 790 mg do 2-[(2-cloro)-pirazin-6-ilamino]-1-metil-4-nitrobenzeno obtido na Etapa 1, 406 mg de diidróxi-(3-piridil)-borano, 1,41 g de carbonato de potássio e 520 mg de tetraquis(trifenil-fosfina)-paládio (0), a 64 ml de uma mistura desaerada de tetraidrofurano: água (1:1), e a mistura foi aquecida sob refluxo em um banho com temperatura de 100°C por 3 h, sob uma atmosfera de argônio. Adicionou-se 32 ml de tetraidrofurano:água (1:1), e a mistura foi aquecida ainda mais sob refluxo por 3 h, e depois deixada descansando à temperatura ambiente por toda a noite. Os insolúveis depositados foram coletados por filtração e extraídos e

lavados com metanol, e depois o solvente no filtrado foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se dietil éter ao resíduo, e depois de agitar, o cristal foi coletado por filtração e depois lavado com metanol, para obter 270 mg do composto desejado, como um material amorfo.

- 5 ^1H -RMN(DMSO- d_6) δ : 2,45(3H, s), 7,51(1H, d), 7,55(1H, d), 7,85(1H, dd), 8,45 (1H, d), 8,50(1H, s), 8,65(1H, d), 8,74(1H, s), 9,04(1H, s), 9,20(1H, d), 9,29(1H, s)

Etapa 3

4-metil-3-[2-(3-piridil)-pirazin-6-ilamino]-anilina

- 10 Dissolveu-se 107 mg do 1-metil-4-nitro-2-[2-(3-piridil)-pirazin-6-ilamino]-benzeno obtido na Etapa 2 em 10 ml de metanol (parte não foi dissolvida e ficou em suspensão), e adicionou-se 16 mg de 10% de paládio sobre carvão. Além disso, adicionou-se 221 mg de formiato de amônio, e em seguida agitou-se sob aquecimento em um banho com temperatura de 50°C
- 15 por 15 h. O catalisador foi removido por filtração e o solvente no filtrado foi removido por destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se água e acetato de etila ao resíduo, para separar a camada aquosa. A camada aquosa foi extraída ainda mais com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente foi
- 20 removido por destilação sob pressão reduzida, para obter 95 mg do composto desejado.

^1H -RMN(CDCl_3) δ : 2,22(3H, s), 6,39(1H, s), 6,48(1H, dd), 6,99(1H, d), 7,06(1H, d), 7,43(1H, ddd), 8,10(1H, s), 8,28(1H, ddd), 8,43(1H, s), 8,68(1H, dd), 9,23(1H, dd)

- 25 Exemplo Referencial 18

4-metil-3-[5-(3-piridil)-1,2,4-triazin-3-ilamino]-anilina

Etapa 1

3-metiltio-5-(3-piridil)-1,2,4-triazina

- 30 Em primeiro lugar, preparou-se bromidrato de (3-piridil)-glioal pela versão do método descrito no documento (*Heterocycles* 31(12):2163-2172 (1990)). Colocou-se 5,00 g de bromidrato de 3-(bromoacetil)-piridina (*J. Heterocyclic Chem.* 6(6):891-900 (1969)) em suspensão em 30 ml de metanol,



e adicionou-se 3,40 g de N-óxido de piridina sob agitação e resfriamento com gelo, e em seguida agitando à temperatura ambiente por 26 h após remover o banho de gelo. Este composto foi usado na reação subsequente sem ser isolado. Depois, preparou-se 3-metiltio-5-(3-piridil)-1,2,4-triazina pela versão do método descrito no documento (*J. Med. Chem.* 22(6):671-677 (1979)). Adicionou-se à solução acima 4,18 g de iodidrato de S-metiltiossemicarbazida (*Heterocycles* 12(6):745-749 (1979)) e 1,51 g de hidrogenocarbonato de sódio, sob agitação e resfriamento com gelo, e adicionou-se 6 ml de água, e depois disso, retornou-se lentamente até a temperatura ambiente, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 57 h. A solução da reação foi alcalinizada adicionando uma solução aquosa saturada gelada de hidrogenocarbonato de sódio, extraída duas vezes com acetato de etila, e secada com sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, para obter 1,37 g de um produto bruto. O produto bruto foi lavado com diisopropil éter aquecido, para obter 1,13 g do composto desejado, como um cristal verde-amarelado-pálido.

Ponto de fusão: 98-102°C

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 2,75(3H, s), 7,52(1H, ddd), 8,48(1H, ddd), 8,84(1H, dd), 9,37(1H, t), 9,43(1H, s)

Etapa 2

3-metilsulfinil-5-(3-piridil)-1,2,4-triazina

Dissolveu-se 3,00 g de 3-metiltio-5-(3-piridil)-1,2,4-triazina obtida na Etapa 1 em 50 ml de diclorometano, e adicionou-se 5,76 g de ácido m-cloroperbenzóico a 70% sob agitação e resfriamento com gelo. Depois de agitar sob resfriamento com gelo por 20 min, a temperatura foi levada de volta até a temperatura ambiente, e adicionou-se 1,5 g de sulfato de magnésio e 10 g de NH-Sílica-Gel (Chromatorex NH-DM1020, fabricado por Fuji Silysia Chemical Co., Ltd.). Depois de agitar à temperatura ambiente por 10 min, os insolúveis foram removidos por filtração e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, para obter 1,65 g de um produto bruto. O produto

bruto foi lavado com 2-propanol e dietil éter, para obter 1,07 g do composto desejado, como um cristal marrom-pálido.

Ponto de fusão: 150-152°C

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 3,17(3H, s), 7,58(1H, dd), 8,67(1H, dd), 8,97(1H, dd),
5 9,47(1H, d), 9,85(1H, s)

Etapa 3

N-(5-amino-2-metilfenil)-acetamida

Colocou-se 3,00 g de N-(2-metil-5-nitrofenil)-acetamida (*Can. J. Chem.* 62:1292-1296 (1984)) em suspensão em 100 ml de etanol, e adicionou-se 600 mg de 10% de paládio sobre carvão, e depois a mistura foi hidrogenada à temperatura ambiente sob 4 atm por 3 h. O catalisador foi removido por filtração e o solvente no filtrado foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter 2,50 g de um produto bruto. O produto bruto foi lavado com diisopropil éter aquecido, para obter 2,37 g do composto desejado como um cristal verde-pálido.

Ponto de fusão: 136-139°C

¹H-RMN(D₂O)δ: 2,00(3H, s), 3,38(3H, s), 4,84(2H, br), 6,29(1H, dd), 6,67(1H, d), 6,80(1H, d), 9,01(1H, br)

Etapa 4

4-metil-3-[5-(3-piridil)-1,2,4-triazin-3-ilamino]-anilina

Dissolveu-se 671 mg de N-(5-amino-2-metilfenil)-acetamida obtida na Etapa 3 em 40 ml de tetraidrofurano, e adicionou-se 180 mg de hidreto de sódio a 60% sob agitação e resfriamento com gelo. Depois de agitar sob resfriamento com gelo por 5 min, a temperatura foi levada de volta para a temperatura ambiente, e em seguida agitou-se por 30 min, e adicionou-se 900 mg de 3-metilsulfinil-5-(3-piridil)-1,2,4-triazina obtida na Etapa 2. Depois de agitar à temperatura ambiente por 3,5 h, a solução da reação foi misturada com gelo/água, extraída duas vezes com diclorometano, e secada com sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, para obter 733 mg de 4-metil-3-{N-acetil-N-[5-(3-piridil)-1,2,4-triazin-3-il]-amino}-anilina, como um intermediário. O composto acima foi dis-

solvido em 10 ml de metanol, e adicionou-se 2,0 ml de uma solução 1 N de hidróxido de sódio, e em seguida agitou-se à temperatura ambiente por 45 min. A solução da reação foi misturada com água, extraída duas vezes com acetato de etila, e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e depois o sol-

5 vante foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel, para obter 478 mg do composto desejado, como um material amorfo marrom-amarelado.

^1H -RMN(CDCl_3) δ : 2,27(3H, s), 3,5-3,9(2H, br), 6,46(1H, dd), 7,02(1H, d), 7,38(1H, br), 7,44-7,51(2H, m), 8,38(1H, dt), 8,79(1H, dd), 9,19(1H, s),

10 9,32(1H, d)

Exemplo Referencial 19

Dicloridrato de cloreto de 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla

Etapa 1

1-(4-metóxi-2-metilbenzoil)-4-metilpiperazina

15 Adicionou-se 10 ml de N,N-dimetilformamida a 3,23 g de ácido 4-metóxi-2-metilbenzóico, 5,75 g de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida e 4,05 g de 1-hidroxibenzotriazol. Adicionou-se seqüencialmente gotejando sob agitação à temperatura ambiente 2,00 g de N-metilpiperazina em 10 ml de N,N-dimetilformamida e uma solução de 1,52 g de

20 trietilamina em 10 ml de N,N-dimetilformamida, e em seguida agitando à temperatura ambiente por 15 h. Depois de remover o solvente por destilação sob pressão reduzida, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foi adicionada ao resíduo e a solução foi extraída duas vezes com acetato de etila. Depois de secar com sulfato de magnésio anidro, o solvente

25 foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel, para obter 4,25 g do composto desejado, como um produto oleoso amarelo-pálido.

^1H -RMN(CDCl_3) δ : 2,30(3H, s), 2,30(2H, br), 2,31(3H, s), 2,47(2H, br), 3,27(2H, br), 3,80(3H, s), 3,80(2H, br), 6,73(1H, d), 6,75(1H, s), 7,09(1H, dd)

30 Etapa 2

1-(4-hidróxi-2-metilbenzoil)-4-metilpiperazina

Dissolveu-se 4,89 g de 1-(4-metóxi-2-metilbenzoil)-4-metilpiperazina



zina obtida na Etapa 1 em 150 ml de diclorometano e adicionou-se gotejando uma solução de 9,87 g de tribrometo de boro em 100 ml de diclorometano, sob agitação e resfriamento com gelo. Depois de agitar sob resfriamento com gelo por 1 h, a temperatura foi levada de volta para a temperatura ambiente e a mistura foi agitada ainda mais por 15 h. A solução da reação foi resfriada com gelo e alcalinizada adicionando 50 ml de água e 150 ml de uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e depois os insolúveis foram removidos por filtração. O filtrado foi extraído com clorofórmio e secado sobre sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel, para obter 2,20 g do composto desejado, como cristal amarelo-pálido.

Ponto de fusão: 167-168°C

^1H -RMN(CDCl_3) δ : 2,18(3H, s), 2,32(3H, s), 2,32(2H, br), 2,50(2H, br), 3,30(2H, br), 3,83(2H, br), 4,17(1H, br), 6,52(1H, s), 6,54(1H, d), 6,94(1H, d)

Etapa 3

3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-fenol

Dissolveu-se 1,96 g de 1-(4-hidróxi-2-metilbenzoil)-4-metilpiperazina obtida na Etapa 2 em 35 ml de tetraidrofurano e adicionou-se em várias parcelas 0,317 g de hidreto de lítio e alumínio sob agitação e resfriamento com gelo. Depois de agitar à temperatura ambiente por 4 h, a mistura foi novamente resfriada com gelo e adicionou-se 0,317 g de hidreto de lítio e alumínio em várias parcelas sob agitação e resfriamento com gelo, e em seguida agitou-se à temperatura ambiente por 15 h. A solução da reação foi resfriada com gelo e adicionou-se tetraidrofurano hidratado, e depois de decompor o hidreto de lítio e alumínio, os insolúveis foram removidos por filtração. O solvente no filtrado foi removido por destilação e o resíduo foi cristalizado adicionando acetona, para obter 1,10 g do composto desejado como um cristal incolor.

Ponto de fusão: 174-176°C

^1H -RMN(CDCl_3) δ : 2,28(3H, s), 2,29(3H, s), 2,51(8H, br), 3,39(2H, s), 6,50(1H, dd), 6,54(1H, d), 7,03(1H, d)



Etapa 4

Trifluorometanossulfonato de -3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-fenila

Dissolveu-se 660 mg do 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-fenol obtido na Etapa 3 em 6,6 ml de piridina, e adicionou-se 1,86 g de ácido trifluorometanossulfônico anidro sob agitação e resfriamento com gelo, e em seguida agitou-se à temperatura ambiente por 12 h. A solução da reação foi misturada com água/gelo, extraída três vezes com acetato de etila e depois lavada com água. Depois de secar sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel, para obter 535 mg do composto desejado como um produto oleoso amarelo-pálido.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2,31(3H, s), 2,38(3H, s), 2,47(8H, br), 3,45(2H, s), 7,04(1H, d), 7,06(1H, s), 7,35(1H, d)

Etapa 5

3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoato de metila

Dissolveu-se 705 mg do trifluorometanossulfonato de 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-fenila obtido na Etapa 4 em uma mistura de solventes de 8,40 ml de sulfóxido de dimetila, 4,96 ml de metanol, 2,68 ml de 1,2-dicloroetano e 0,76 ml de trietilamina, e depois adicionou-se 62,8 mg de 1,3-bis(difenilfosfino)-propano e 34,2 mg de acetato de paládio (II). Sob agitação à temperatura ambiente, um gás monóxido de carbono foi borbulhado para dentro da solução de reação por 5 min, e a solução foi aquecida ainda mais sob refluxo por 1 h enquanto se borbulhava o gás monóxido de carbono. Depois de resfriar com ar, adicionou-se água e acetato de etila à solução da reação e os insolúveis foram removidos por filtração, e depois o filtrado foi extraído com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e secado com sulfato e magnésio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, para obter 392 mg do composto desejado, como um produto oleoso amarelo-pálido.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2,29(3H, s), 2,39(3H, s), 2,46(8H, br), 3,49(2H, s), 3,90(3H, s), 7,36(1H, d), 7,81(1H, d), 7,83(1H, s)



Etapa 6

Dicloridrato do ácido 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzóico

- Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1 (Etapa 4), exceto que se usou 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoato de metila obtido na Etapa 5 no lugar de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoato de etila, o composto desejado foi preparado.

Cristal Incolor

Etapa 7

Dicloridrato de cloreto de 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoila

- Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1 (Etapa 5), exceto que se usou dicloridrato do ácido 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzóico obtido na Etapa 6 no lugar de dicloridrato de ácido 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzóico, o composto desejado foi preparado.

Cristal Incolor

Exemplo Referencial 20

Dicloridrato de cloreto de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-nitrobenzoila

Etapa 1

4-(bromoetil)-3-nitrobenzoato de etila

- Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1 (Etapa 1), exceto que se usou ácido 4-(bromometil)-3-nitrobenzóico no lugar de ácido 3-bromo-4-metilbenzóico, o composto desejado foi preparado.

Produto Oleoso Amarelo

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,43(3H, t), 4,48(2H, q), 4,85(2H, s), 7,67(1H, d), 8,26(1H, dd), 8,67(1H, d)

Etapa 2

4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-nitrobenzoato de etila

- Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1 (Etapa 3), exceto que se usou 4-(bromoetil)-3-nitrobenzoato de etila obtido na Etapa 1 no lugar de 3-bromo-4-(bromo-metil)-benzoato de etila, o composto desejado foi preparado.

Cristal Amarelo

Ponto de fusão: 92-94°C



^1H -RMN(CDCl_3) δ : 1,42(3H, t), 2,28(3H, s), 2,33-2,54(8H, br), 3,83(2H, s), 4,42(2H, q), 7,71(1H, d), 8,19(1H, dd), 8,45(1H, d)

Etapas 3

Dicloridrato do ácido 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-nitrobenzóico

- 5 Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1 (Etapas 4), exceto que se usou 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-nitrobenzoato de etila obtido na Etapa 2 no lugar de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoato de etila, o composto desejado foi preparado.

Cristal Marrom-Pálido

- 10 Ponto de fusão: 180°C (com decomposição)

^1H -RMN(D_2O) δ : 2,88(3H, s), 3,30-3,90(8H, br), 4,58(2H, s), 7,72(1H, d), 8,24(1H, dd), 8,66(1H, d)

Etapas 4

Dicloridrato de cloreto de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-nitrobenzoíla

- 15 Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1 (Etapas 5), exceto que se usou dicloridrato do ácido 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-nitrobenzóico obtido na Etapa 3 no lugar de dicloridrato de ácido 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzóico, o composto desejado foi preparado.

Cristal Marrom-Pálido

- 20 Ponto de fusão: 190°C (com decomposição)

^1H -RMN(D_2O) δ : 2,99(3H, s), 3,25-4,00(8H, br), 4,66(2H, s), 7,75(1H, d), 8,28(1H, d), 8,72(1H, br)

Exemplo Referencial 21

Dicloridrato de cloreto de 3-metóxi-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla

- 25 Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1 (Etapas 2 a 5), exceto que se usou 3-metóxi-4-metilbenzoato de etila no lugar de 3-bromo-4-metilbenzoato de etila na Etapa 2, o composto desejado foi preparado.

Cristal Incolor

- 30 ^1H -RMN(D_2O) δ : 2,88(3H, s), 3,54(8H, br), 3,80(3H, s), 4,41(2H, s), 7,39(1H, d), 7,52(2H, m)



Exemplo Referencial 22

Dicloridrato de cloreto de 3,5-dibromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla

Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1 (Etapas 2 a 5), exceto que se usou 3,5-dibromo-4-metilbenzoato de metila no lugar de 3-bromo-4-metilbenzoato de etila na Etapa 2, o composto desejado foi preparado.

Cristal Laranja-Pálido

$^1\text{H-RMN}(\text{D}_2\text{O})\delta$: 2,89(3H, s), 3,73(8H, br), 4,73(2H, s), 8,19(2H, s)

Exemplo Referencial 23

10 Dicloridrato de cloreto de 3,5-dimetóxi-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla

Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1, exceto que se usou ácido 3,5-dimetóxi-4-metilbenzóico no lugar de ácido 3-bromo-4-metilbenzóico na Etapa 1, o composto desejado foi preparado.

Cristal Amarelo-Pálido

15 $^1\text{H-RMN}(\text{D}_2\text{O})\delta$: 2,92(3H, s), 3,58(8H, br), 3,82(6H, s), 4,44(2H, s), 7,20(2H, s)

Exemplo Referencial 24

Dicloridrato de cloreto de 3-(N,N-dimetilcarbamoil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla

Etapa 1

20 3-(N,N-dimetilcarbamoil)-4-metilbenzoato de etila

Este composto foi preparado pela versão do método descrito no documento (*Org. Lett.* 4:2849-2851 (2002)). Dissolveu-se 1,00 g de 3-iodo-4-metilbenzoato de etila (intermediário do Exemplo Referencial 2) em 30 ml de N,N-dimetilformamida, e adicionou-se 23 mg de tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio (0). Sob agitação à temperatura ambiente, adicionou-se 643 μL de oxiclreto de fósforo, e em seguida agitou-se sob aquecimento a 120°C por 12 h, sob uma atmosfera de argônio. A solução da reação foi misturada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, extraída duas vezes com acetato de etila, lavada com solução salina saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel, para obter 338 mg do composto desejado, como um



produto oleoso marrom.

^1H -RMN(CDCl_3) δ : 1,38(3H, t), 2,35(3H, s), 2,84(3H, s), 3,15(3H, s), 4,36(2H, q), 7,29(1H, d), 7,87(1H, d), 7,95(1H, dd)

Etapa 2

5 4-(bromometil)-3-(N,N-dimetilcarbamoil)-benzoato de etila

Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1 (Etapa 2), exceto que se usou 3-(N,N-dimetilcarbamoil)-4-metilbenzoato de etila obtido na Etapa 1 no lugar de 3-bromo-4-metilbenzoato de etila, o composto desejado foi preparado.

10 Produto Oleoso Amarelo

^1H -RMN(CDCl_3) δ : 1,38(3H, t), 2,91(3H, s), 3,18(3H, s), 4,36(2H, q), 4,60(2H, s), 7,51(1H, d), 7,88(1H, d), 7,98(1H, dd)

Etapa 3

3-(N,N-dimetilcarbamoil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoato de etila

15 Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1 (Etapa 3), exceto que se usou 4-(bromometil)-3-(N,N-dimetilcarbamoil)-benzoato de etila obtido na Etapa 2 no lugar de 3-bromo-4-(bromometil)-benzoato de etila, o composto desejado foi preparado.

Produto Oleoso Marrom

20 ^1H -RMN(CDCl_3) δ : 1,39(3H, t), 2,28(3H, s), 2,46(8H, br), 2,86(3H, s), 3,13(3H, s), 3,58(2H, br), 4,37(2H, q), 7,45(1H, d), 7,86(1H, d), 7,97(1H, dd)

Etapa 4

Dicloridrato do ácido 3-(N,N-dimetilcarbamoil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzóico

25 Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1 (Etapa 4), exceto que se usou 3-(N,N-dimetilcarbamoil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoato de etila obtido na Etapa 3 no lugar de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoato de etila, o composto desejado foi preparado.

Amorfo Amarelo-Pálido

30 ^1H -RMN(D_2O) δ : 2,83(3H, s), 2,87(3H, s), 3,02(3H, s), 3,44(8H, br), 4,28(2H, s), 7,63(1H, d), 7,97(1H, d), 8,05(1H, dd)



Etapa 5

Dicloridrato de cloreto de 3-(N,N-dimetilcarbamoil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla

Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1 (Etapa 5),
5 exceto que se usou Dicloridrato do ácido 3-(N,N-dimetilcarbamoil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzóico obtido na Etapa 4 no lugar de Dicloridrato do ácido 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzóico, o composto desejado foi preparado.

Cristal Laranja-Pálido

10 $^1\text{H-RMN}(\text{D}_2\text{O})\delta$: 2,83(3H, s), 2,87(3H, s), 3,03(3H, s), 3,47(8H, br), 4,29(2H, s), 7,64(1H, d), 7,99(1H, d), 8,06(1H, dd)

Exemplo Referencial 25

Dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla

Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1, exceto que
15 se usou N-etil-piperazina no lugar de N-metilpiperazina na Etapa 3, o composto desejado foi preparado.

Cristal Marrom-Pálido

$^1\text{H-RMN}(\text{D}_2\text{O})\delta$: 1,33(3H, t), 3,34(2H, q), 3,67(8H, br), 4,73(2H, s), 7,73(1H, d), 8,03(1H, dd), 8,32(1H, d)

20 Exemplo Referencial 26

Dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-[4-(n-propil)-piperazin-1-ilmetil]-benzoíla

Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1, exceto que
se usou N-(n-propil)-piperazina no lugar de N-metilpiperazina na Etapa 3, o composto desejado foi preparado.

25 Cristal Incolor

$^1\text{H-RMN}(\text{D}_2\text{O})\delta$: 0,95(3H, t), 1,75(2H, m), 3,23(2H, m), 3,79(8H, br), 4,73(2H, s), 7,73(1H, d), 8,05(1H, dd), 8,35(1H, d)

Exemplo Referencial 27

Dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(N,N-dimetilaminometil)-benzoíla

30 Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1, exceto que se usou dimetilamina no lugar de N-metilpiperazina na Etapa 3, o composto desejado foi preparado.



Cristal Incolor

^1H -RMN(D_2O) δ : 2,80(6H, d), 4,41(2H, s), 7,53(1H, d), 7,88(1H, dd), 8,16(1H, d)

Exemplo Referencial 28

Dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(N,N-dietilaminometil)-benzoíla

- 5 Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1, exceto que se usou dietilamina no lugar de N-metilpiperazina na Etapa 3, o composto desejado foi preparado.

Cristal Incolor

- 10 ^1H -RMN(D_2O) δ : 1,34(6H, t), 3,29(4H, q), 4,52(2H, s), 7,65(1H, d), 7,99(1H, dd), 8,26(1H, d)

Exemplo Referencial 29

Dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(1-pirrolidinilmetil)-benzoíla

- 15 Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1, exceto que se usou pirrolidina no lugar de N-metilpiperazina na Etapa 3, o composto desejado foi preparado.

Cristal Marrom-Pálido

^1H -RMN(D_2O) δ : 1,95(4H, m), 3,16(2H, m), 3,46(2H, m), 4,47(2H, s), 7,54(1H, d), 7,88(1H, d), 8,17(1H, s)

Exemplo Referencial 30

- 20 Dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(piperidinometil)-benzoíla

Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1, exceto que se usou piperidina no lugar de N-metilpiperazina na Etapa 3, o composto desejado foi preparado.

Cristal Incolor

- 25 ^1H -RMN(D_2O) δ : 1,69(6H, m), 3,14(2H, t), 3,53(2H, d), 4,50(2H, s), 7,66(1H, d), 8,00(1H, d), 8,29(1H, s)

Exemplo Referencial 31

Dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(morfolinometil)-benzoíla

- 30 Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1, exceto que se usou morfolina no lugar de N-metilpiperazina na Etapa 3, o composto desejado foi preparado.

Cristal Rosa



^1H -RMN(D_2O) δ : 3,39(4H, m), 3,69(2H, m), 3,99(2H, m), 4,51(2H, s), 7,60(1H, d), 7,92(1H, dd), 8,22(1H, s)

Exemplo Referencial 32

Dicloridrato do ácido 3-bromo-4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-ilmetil)-benzóico

- 5 Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1 (Etapas 1 a 4), exceto que se usou cis-2,6-dimetilpiperazina no lugar de N-metilpiperazina na Etapa 3, o composto desejado foi preparado.

Cristal Incolor

- 10 ^1H -RMN(D_2O) δ : 1,25(6H, d), 3,11(2H, t), 3,62(4H, m), 4,53(2H, s), 4,73(2H, s), 7,59(1H, d), 7,90(1H, dd), 8,20(1H, d)

Exemplo Referencial 33

Dicloridrato do ácido 3-bromo-4-(4-metil-hexaidro-1H-1,4-diazepin-1-ilmetil)-benzóico

- 15 Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 1 (Etapas 1 a 4), exceto que se usou 4-metil-hexaidro-1,4-diazepina no lugar de N-metilpiperazina na Etapa 3, o composto desejado foi preparado.

Cristal Amarelo

- ^1H -RMN(D_2O) δ : 2,23(2H, br), 2,88(3H, s), 3,57(4H, br), 3,74(4H, s), 4,58(2H, s), 7,61(1H, d), 7,90(1H, dd), 8,17(1H, d)

20 Exemplo Referencial 34

ácido 3-bromo-4-[4-(t-butoxicarbonil)-piperazin-1-ilmetil]-benzóico

Etapa 1

3-bromo-4-[4-(t-butoxicarbonil)-piperazin-1-ilmetil]-benzoato de etila

- 25 Dissolveu-se 1,00 g de 3-bromo-4-(bromometil)-benzoato de etila (intermediário no Exemplo Referencial 1) em 10 ml de tetraidrofurano anidro, e depois de adicionar 473 mg de carbonato de potássio, adicionou-se 467 mg de N-(t-butoxicarbonil)-piperazina em gotas, agitando à temperatura ambiente sob uma atmosfera de argônio. Depois de agitar à temperatura ambiente por 20 h, os insolúveis foram removidos por filtração e o solvente no
- 30 filtrado foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel, para obter 918 mg do composto desejado, como um produto oleoso amarelo-pálido.

^1H -RMN(CDCl_3) δ : 1,40(3H, t), 1,46(9H, s), 2,47(4H, t), 3,45(4H, m), 3,63(2H, s), 4,38(2H, q), 7,58(1H, d), 7,96(1H, dd), 8,21(1H, d)

Etapa 2

ácido 3-bromo-4-[4-(t-butoxicarbonil)-piperazin-1-ilmetil]-benzóico

5 Dissolveu-se 898 mg de 3-bromo-4-[4-(t-butoxicarbonil)-piperazin-1-ilmetil]-benzoato de etila obtido na Etapa 1 em 5 ml de metanol e adicionou-se 3,2 ml de uma solução aquosa 1 N de hidróxido de sódio. Depois de agitar à temperatura ambiente por 3 h, a mistura foi neutralizada adicionando lentamente 3,2 ml de ácido clorídrico 1 N. O cristal depositado foi coletado por filtração, lavado com água e secado sob pressão reduzida, para obter 796 mg do composto desejado, como um cristal incolor.

Ponto de fusão: 204-20°C (com decomposição)

^1H -RMN($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,40(9H, s), 2,40(4H, t), 3,36(4H, m), 3,61(2H, s), 7,63(1H, d), 7,92(1H, dd), 8,07(1H, d)

15 Exemplo Referencial 35

ácido 4-[4-(t-butoxi-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometilbenzóico

Da mesma maneira que no Exemplo Referencial 34, exceto que se usou o 4-(bromometil)-3-trifluorometil-benzoato de etila (intermediários do Exemplo Referencial 5) no lugar de 3-bromo-4-(bromometil)-benzoato de etila na Etapa 1, o composto desejado foi preparado.

Cristal Incolor

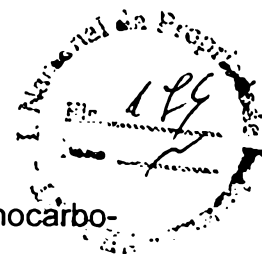
Ponto de fusão: 126-134°C

^1H -RMN(CDCl_3) δ : 1,47(9H, s), 2,55(4H, br), 3,54(4H, br), 3,84(2H, s), 8,05(1H, d), 8,25(1H, d), 8,37(1H, s)

25 Exemplo 1

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

Dissolveu-se 0,74 g de 4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina (Publicação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-87834) em 27 ml de piridina anidra, e adicionou-se 920 mg de dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla (Exemplo Referencial 1), e em seguida agitou-se à temperatura ambiente por 14 h. A solução da reação



foi misturada com gelo/água e solução saturada aquosa de hidrogenocarbonato de sódio, e depois extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e secado sobre sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel, para obter 1,48 g de um produto bruto. O produto bruto foi cristalizado adicionando clorofórmio:dietil éter (1:1), e o cristal foi coletado por filtração, para obter 1,05 g do composto desejado como um cristal incolor.

Ponto de fusão: 202-203°C (com decomposição)

10 Análise Elementar (para $C_{29}H_{30}BrN_7O \cdot 0,9H_2O$)

Calculado (%): C, 59,17; H, 5,44; N, 16,65

Encontrado (%): C, 59,16; H, 5,21; N, 16,64

Exemplo 2

3-iodo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-il-

15 amino]-fenil}-benzamida

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 1, exceto que se usou dicloridrato de cloreto de 3-iodo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla (Exemplo Referencial 2) no lugar de dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla, e que a reação foi conduzida à temperatura ambiente por 24 h e o cristal resultante foi recristalizado de metanol.

Cristal Incolor

Ponto de fusão: 199-200°C (com decomposição)

Análise Elementar (para $C_{29}H_{30}IN_7O$)

25 Calculado (%): C, 59,23; H, 4,88; N, 15,83

Encontrado (%): C, 56,13; H, 4,94; N, 15,80

Exemplo 3

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

30 Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 1, exceto que se usou dicloridrato de cloreto de 3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla (Exemplo Referencial 3) no lugar de dicloridrato de



cloreto de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla, e que a reação foi conduzida à temperatura ambiente por 24 h.

Cristal Incolor

Ponto de fusão: 193-194°C (com decomposição)

- 5 Análise Elementar (para $C_{29}H_{30}ClN_7O \cdot 0,6H_2O$)

Calculado (%): C, 64,64; H, 5,84; N, 18,20

Encontrado (%): C, 64,62; H, 5,60; N, 18,23

Exemplo 4

- 10 3-flúor-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-il-amino]-fenil}-benzamida

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 1, exceto que se usou dicloridrato de cloreto de 3-flúor-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla (Exemplo Referencial 4) no lugar de dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla, e que a reação foi conduzida à temperatura ambiente por 22 h, e o cristal bruto obtido por purificação com cromatografia de coluna de sílica-gel foi lavado com clorofórmio/dietil éter 1:1.

Cristal Incolor

Ponto de fusão: 197-199°C (com decomposição)

- 20 Análise Elementar (para $C_{29}H_{30}FN_7O \cdot 0,3H_2O$)

Calculado (%): C, 67,37; H, 5,97; N, 18,96

Encontrado (%): C, 67,36; H, 5,96; N, 18,93

Exemplo 5

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

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 1, exceto que se usou dicloridrato de cloreto de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoíla (Exemplo Referencial 5) no lugar de dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla, e que a reação foi conduzida à temperatura ambiente por 22 h, e o cristal resultante foi lavado com dietil éter.

Cristal Incolor



Ponto de fusão: 182-183°C (com decomposição)

Análise Elementar (para $C_{30}H_{30}F_3N_7O \cdot 0,3H_2O$)

Calculado (%): C, 63,55; H, 5,44; N, 17,29

Encontrado (%): C, 63,43; H, 5,37; N, 17,29

5 Exemplo 6

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

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 1, exceto que se usou dicloridrato de cloreto de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoíla (Exemplo Referencial 5) no lugar de dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla, e usou-se 4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina (Exemplo Referencial 6) em lugar de 4-metil-3-[4-(3-piridinil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina, e que a reação foi conduzida à temperatura ambiente por 20 h, e o cristal bruto obtido por purificação com cromatografia de coluna de sílica-gel foi lavado com dietil éter.

Cristal Amarelo-Pálido

Ponto de fusão: 231-233°C (com decomposição)

Análise Elementar (para $C_{29}H_{29}F_3N_8O \cdot 0,2H_2O$)

20 Calculado (%): C, 61,52; H, 5,23; N, 19,79

Encontrado (%): C, 61,37; H, 5,24; N, 19,81

Exemplo 7

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

25 Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 1, exceto que se usou 4-metil-3-[4-(2-pirazinil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina (Exemplo Referencial 7) no lugar de 4-metil-3-[4-(3-piridinil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina, e que a reação foi conduzida à temperatura ambiente por 18 h.

Cristal Amarelo-Pálido

30 Ponto de fusão: 213-214°C (com decomposição)

Análise Elementar (para $C_{28}H_{29}BrN_8O$)

Calculado (%): C, 58,64; H, 5,10; N, 19,54



Encontrado (%): C, 58,41; H, 5,11; N, 19,24

Exemplo 8

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

- 5 Colocou-se 629 mg de 3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina (Exemplo Referencial 8) em suspensão em 7 ml de acetonitrila, e depois adicionou-se seqüencialmente 24 mg de 4-dimetilaminopiridina e 1,15 ml de N,N-diisopropil-N-etilamina. Sob agitação e resfriamento com gelo, adicionou-se 979 mg de dicloridrato de cloreto de 3-bromo-
- 10 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla (Exemplo Referencial 1) em cinco parcelas, e em seguida agitou-se à temperatura ambiente por 1 h depois de remover do banho de gelo. A solução da reação foi misturada com água, extraída com clorofórmio, e depois secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi
- 15 purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel. O cristal bruto resultante foi lavado seqüencialmente com acetato de etila e dietil-éter, e o cristal foi coletado por filtração, para obter 939 mg do composto desejado, como um cristal amarelo-pálido.

Ponto de fusão: 219-222°C (com decomposição)

- 20 **Análise Elementar (para C₂₉H₂₉BrClN₇O)**

Calculado (%): C, 57,39; H, 4,82; N, 16,15

Encontrado (%): C, 57,07; H, 4,75; N, 16,09

Exemplo 9

- 25 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}-benzamida

- Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 8, exceto que se usou 3-[4-(5-bromopiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina (Exemplo Referencial 9) no lugar de 3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina, e que o cristal bruto obtido por purificação
- 30 com cromatografia de coluna de sílica-gel foi recristalizado em acetato de etila/dietil éter.

Cristal Amarelo-Pálido



Ponto de fusão: 194-195°C (com decomposição)

Análise Elementar (para $C_{29}H_{29}Br_2N_7O \cdot 0,3H_2O$)

Calculado (%): C, 53,03; H, 4,54; N, 14,93

Encontrado (%): C, 53,07; H, 4,53; N, 14,70

5 Exemplo 10

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

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 8, exceto que se usou 3-[4-(5-bromopiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina (Exemplo Referencial 9) no lugar de 3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina, e usou-se dicloridrato de cloreto de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzoíla (Exemplo Referencial 5) no lugar de dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla, e que o produto oleoso obtido purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel foi cristalizado adicionando diisopropil éter/acetato de etila.

Cristal Amarelo-Pálido

Ponto de fusão: 171-173°C (com decomposição)

Análise Elementar (para $C_{30}H_{29}BrF_3N_7O \cdot 0,7H_2O$)

Calculado (%): C, 55,17; H, 4,69; N, 15,01

20 Encontrado (%): C, 55,16; H, 4,57; N, 14,94

Exemplo 11

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

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 8, exceto que se usou 3-[4-(1,2-diidropiridazin-4-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina (Exemplo Referencial 10) no lugar de 3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina, e que a extração foi conduzida com acetato de etila e que o resíduo obtido por purificação com cromatografia de coluna de sílica-gel foi lavado com diisopropil éter.

30 Amorfo Amarelo-Pálido

Análise Elementar (para $C_{28}H_{31}BrN_8O \cdot 0,8[(CH_3)_2CH]_2O$)

Calculado (%): C, 59,94; H, 6,47; N, 17,05



Encontrado (%): C, 59,51; H, 6,30; N, 16,80

Exemplo 12

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

- 5 Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 8, exceto que se usou 4-metil-3-[4-(3-piridazinil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina (Exemplo Referencial 11) no lugar de 3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-il-amino]-4-metilanilina, e que o cristal bruto obtido por purificação com cromatografia de coluna de sílica-gel foi lavado com acetato de etila/clorofórmio.

10 Cristal Amarelo-Pálido

Ponto de fusão: 185-187°C (com decomposição)

Análise Elementar (para $C_{28}H_{29}BrN_8O \cdot 0,1H_2O$)

Calculado (%): C, 58,28; H, 5,13; N, 19,42

Encontrado (%): C, 58,24; H, 5,00; N, 19,48

15 Exemplo 13

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

- 20 Dissolveu-se 150 mg de 4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-pirimidin-2-il-amino]-anilina (Exemplo Referencial 6) em 4 ml de N,N-dimetilformamida, e depois adicionou-se seqüencialmente 255 mg de dicloridrato do ácido 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzóico (Exemplo Referencial 1) e 109 mg de trietilamina. Enquanto se agitava a suspensão à temperatura ambiente, adicionou-se seqüencialmente 106 mg de cianofosfonato de dietila e 55 mg de trietilamina, e em seguida agitou-se à temperatura ambiente por 3
- 25 h. Depois de remover o solvente por destilação sob pressão reduzida, o resíduo foi misturado com água e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e depois extraiu-se com clorofórmio. O extrato foi lavado com água e secado com sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por
- 30 cromatografia de coluna de sílica-gel, para obter 240 mg de um produto bruto. O produto bruto foi dissolvido em clorofórmio/metanol e adicionou-se 2-propanol, e em seguida concentrou-se sob pressão reduzida. O cristal de-



positado foi coletado por filtração e lavado seqüencialmente com 2-propanol e dietil éter, para obter 147 mg do composto desejado, como um cristal amarelo-pálido.

Ponto de fusão: 238-240°C (com decomposição)

5 Análise Elementar (para $C_{28}H_{29}BrN_8O \cdot 0,1H_2O$)

Calculado (%): C, 58,46; H, 5,12; N, 19,48

Encontrado (%): C, 58,21; H, 5,02; N, 19,30

Exemplo 14

3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-piridin-2-il-

10 amino]-fenil}-benzamida

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 8, exceto que se usou 4-metil-3-[4-(3-piridil)-piridin-2-ilamino]-anilina (Exemplo Referencial 12) no lugar de 3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina, e que o cristal bruto obtido por purificação com cromatografia de coluna de sílica-gel foi lavado com acetato de etila/clorofórmio/metanol

15

Cristal Amarelo-Pálido

Ponto de fusão: 244-245°C (com decomposição)

Análise Elementar (para $C_{30}H_{31}BrN_6O \cdot 0,6H_2O$)

20 Calculado (%): C, 61,88; H, 5,57; N, 14,43

Encontrado (%): C, 61,71; H, 5,49; N, 14,13

Exemplo 15

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

25 Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 8, exceto que se usou 4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-piridin-2-ilamino]-anilina (Exemplo Referencial 13) no lugar de 3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina, e que o cristal bruto obtido por purificação com cromatografia de coluna de sílica-gel foi lavado com acetato de etila/dietil éter.

30 Cristal Amarelo-Pálido

Ponto de fusão: 244-246°C (com decomposição)

Análise Elementar (para $C_{29}H_{30}BrN_7O \cdot 0,2H_2O \cdot 0,2CH_3COOC_2H_5$)



Calculado (%): C, 60,28; H, 5,43; N, 16,51

Encontrado (%): C, 60,12; H, 5,40; N, 16,28

Exemplo 16

3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-piridin-6-il-

5 amino]-fenil}-benzamida

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 8, exceto que se usou 4-metil-3-[2-(3-piridil)-piridin-6-ilamino]-anilina (Exemplo Referencial 14) no lugar de 3-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-2-il-amino]-4-metilanilina, e que o produto bruto purificado por cromatografia de
10 coluna de sílica-gel não foi lavado adicionalmente.

Amorfo Amarelo-Pálido

Análise Elementar (para $C_{30}H_{31}BrN_6O \cdot 1,5H_2O$)

Calculado (%): C, 60,20; H, 5,73; N, 14,04

Encontrado (%): C, 60,39; H, 5,55; N, 13,00

15 FAB-MS (Pos.) m/z 571, (Neg.) m/z 569

Exemplo 17

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

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo
20 8, exceto que se usou 4-metil-3-[3-(3-piridil)-piridin-5-ilamino]-anilina (Exemplo Referencial 15) no lugar de 3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-il-amino]-4-metilanilina, e que a extração foi conduzida com acetato de etila e o produto oleoso purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel foi cristalizado adicionando acetato de etila/dietil éter.

25 Cristal Amarelo-Pálido

Ponto de fusão: 139-141°C

Análise Elementar (para $C_{30}H_{31}BrN_6O \cdot 1,2H_2O$)

Calculado (%): C, 60,75; H, 5,68; N, 14,17

Encontrado (%): C, 60,96; H, 5,62; N, 13,98

Exemplo 183-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[3-(3-piridil)-fenil-amino]-fenil}-benzamida

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 8, exceto que se usou 4-metil-3-[3-(3-piridil)-fenilamino]-anilina (Exemplo Referencial 16) no lugar de 3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metil-anilina, e que a extração foi conduzida com acetato de etila e o produto oleoso purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel foi cristalizado adicionando acetato de etila/hexano.

10 Cristal Marrom-Pálido

Ponto de fusão: 174-175°C

Análise Elementar (para $C_{31}H_{32}BrN_5O$)

Calculado (%): C, 65,26; H, 5,65; N, 12,28

Encontrado (%): C, 65,12; H, 5,73; N, 12,19

15 Exemplo 19

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

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 8, exceto que se usou 4-metil-3-[2-(3-piridil)-pirazin-6-il-amino]-anilina (Exemplo Referencial 17) no lugar de 3-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-2-il-amino]-4-metil-anilina, e que a extração foi conduzida com acetato de etila e o material amorfo purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel foi cristalizado adicionando acetato de etila.

Cristal Amarelo

25 Ponto de fusão: 192-193°C

Análise Elementar (para $C_{29}H_{30}BrN_7O \cdot 0,25H_2O$)

Calculado (%): C, 60,37; H, 5,33; N, 16,99

Encontrado (%): C, 60,58; H, 5,35; N, 16,76

Exemplo 20

30 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[5-(3-piridil)-1,2,4-triazin-3-ilamino]-fenil}-benzamida

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo



8, exceto que se usou 4-metil-3-[5-(3-piridil)-1,2,4-triazin-3-ilamino]-anilina (Exemplo Referencial 18) no lugar de 3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina, e que o material amorfo purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel foi cristalizado adicionando 2-propanol.

5 **Cristal Amarelo**

Ponto de fusão: 219-221°C

Análise Elementar (para $C_{28}H_{29}BrN_8O \cdot 1,2H_2O \cdot 0,1CH_3CH(OH)CH_3$)

Calculado (%): C, 56,55; H, 5,40; N, 18,64

Encontrado (%): C, 56,58; H, 5,00; N, 18,27

10 **Exemplo 21**

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

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 8, exceto que se usou 4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina (Publicação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-87834) no lugar de 3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina, e dicloridrato de cloreto de 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla (Exemplo Referencial 19) no lugar de dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla, e que o produto oleoso purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel foi cristalizado adicionando acetato de etila.

20 **Cristal Amarelo-Pálido**

Ponto de fusão: 192-193°C

Análise Elementar (para $C_{30}H_{33}N_7O$)

Calculado (%): C, 70,98; H, 6,55; N, 19,31

25 **Encontrado (%): C, 70,79; H, 6,67; N, 19,39**

Exemplo 22

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

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 8, exceto que se usou 4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina (Publicação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-87834) no lugar de 3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina, e diclori-



drato de cloreto de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-nitro-benzoíla (Exemplo Referencial 20) no lugar de dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla, e que a extração foi conduzida com acetato de etila, e o produto oleoso purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel foi

5 cristalizado adicionando acetato de etila/dietil éter.

Cristal Amarelo-Pálido

Ponto de fusão: 184-186°C

Análise Elementar (para $C_{29}H_{30}N_8O_3 \cdot 0,7H_2O$)

Calculado (%): C, 63,19; H, 5,74; N, 20,33

10 Encontrado (%): C, 63,38; H, 5,57; N, 20,00

Exemplo 23

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

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exem-

15 plo 8, exceto que se usou 4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina (Publicação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-87834) no lugar de 3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina, e dicloridrato de cloreto de 3-metóxi-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla (Exemplo Referencial 21) no lugar de dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla, e que o produto oleoso purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel foi cristalizado adicionando acetato de etila, e

20 depois lavado com dietil éter.

Cristal Amarelo-Pálido

Ponto de fusão: 171-172°C (com decomposição)

25 Análise Elementar (para $C_{30}H_{33}N_7O_2 \cdot 0,6H_2O$)

Calculado (%): C, 67,42; H, 6,45; N, 18,35

Encontrado (%): C, 67,23; H, 6,36; N, 18,19

Exemplo 24

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

30

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 8, exceto que se usou 4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina (Publi-



cação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-87834) no lugar de 3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina, e dicloridrato de cloreto de 3,5-dibromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla (Exemplo Referencial 22) no lugar de dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla, e que o produto oleoso purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel foi cristalizado adicionando acetato de etila, e depois lavado com dietil éter.

Cristal Amarelo-Pálido

Ponto de fusão: 227-229°C

10 Análise Elementar (para $C_{29}H_{29}Br_2N_7O \cdot 0,1H_2O \cdot 0,35CH_3CO_2C_2H_5$)

Calculado (%): C, 53,38; H, 4,72; N, 14,33

Encontrado (%): C, 53,02; H, 4,74; N, 14,09

Exemplo 25

15 3,5-dimetóxi-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 8, exceto que se usou 4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina (Publicação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-87834) no lugar de 3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina, e dicloridrato de cloreto de 3,5-dimetóxi-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla (Exemplo Referencial 23) no lugar de dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla, e que o produto oleoso purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel foi cristalizado adicionando acetato de etila.

Cristal Amarelo

25 Ponto de fusão: 201-214°C (com decomposição)

Análise Elementar (para $C_{31}H_{35}N_7O_3 \cdot 0,5H_2O$)

Calculado (%): C, 66,17; H, 6,45; N, 17,43

Encontrado (%): C, 65,91; H, 6,42; N, 17,42

Exemplo 26

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

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exem-



plo 8, exceto que se usou dicloridrato de cloreto de 3-(N,N-dimetilcarbamoil)-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla (Exemplo Referencial 24) no lugar de dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla, e que o produto oleoso purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel foi

5 cristalizado adicionando acetato de etila.

Cristal Laranja

Ponto de fusão: 210-214°C (com decomposição)

Análise Elementar (para $C_{32}H_{36}N_8O_2 \cdot 0,6H_2O$)

Calculado (%): C, 66,79; H, 6,52; N, 19,47

10 Encontrado (%): C, 66,41; H, 6,17; N, 19,36

Exemplo 27

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

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exem-
15 plo 8, exceto que se usou 4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina (Publicação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-87834) no lugar de 3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina, e dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla (Exemplo Referencial 25) no lugar de dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla, e que o produto oleoso purificado por cromatografia
20 de coluna de sílica-gel foi cristalizado adicionando acetato de etila.

Cristal Amarelo-Pálido

Ponto de fusão: 202-203°C

Análise Elementar (para $C_{30}H_{32}BrN_7O \cdot 0,25H_2O$)

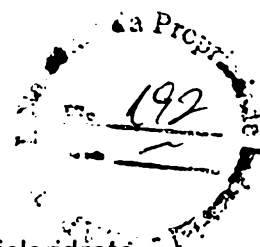
25 Calculado (%): C, 60,97; H, 5,54; N, 16,59

Encontrado (%): C, 60,96; H, 5,54; N, 16,32

Exemplo 28

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

30 Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 8, exceto que se usou 4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina (Publicação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-87834) no



lugar de 3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina, e dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-[4-(n-propil)-piperazin-1-ilmetil]-benzoíla (Exemplo Referencial 26) no lugar de dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla, e que o produto oleoso purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel foi cristalizado adicionando acetato de etila.

Cristal Amarelo-Pálido

Ponto de fusão: 204-205°C

Análise Elementar (para $C_{31}H_{34}BrN_7O \cdot 0,4H_2O$)

Calculado (%): C, 61,26; H, 5,77; N, 16,13

10 Encontrado (%): C, 61,48; H, 5,66; N, 15,79

Exemplo 29

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

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 8, exceto que se usou 4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina (Publicação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-87834) no lugar de 3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina, e dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(N,N-dimetilaminometil)-benzoíla (Exemplo Referencial 27) no lugar de dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla, e que o produto oleoso purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel foi cristalizado adicionando acetato de etila.

Cristal Incolor

Ponto de fusão: 154-155°C

Análise Elementar (para $C_{26}H_{25}BrN_6O$)

25 Calculado (%): C, 60,35; H, 4,87; N, 16,24

Encontrado (%): C, 60,20; H, 4,97; N, 16,13

Exemplo 30

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

30 Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 8, exceto que se usou 4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina (Publicação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-87834) no



lugar de 3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina, e dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(N,N-dietilaminometil)-benzoíla (Exemplo Referencial 28) no lugar de dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla, e que o produto oleoso purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel foi cristalizado adicionando acetato de etila.

Cristal Amarelo-Pálido

Ponto de fusão: 172-173°C

Análise Elementar (para $C_{28}H_{29}BrN_6O$)

Calculado (%): C, 61,65; H, 5,36; N, 15,41

10 Encontrado (%): C, 61,35; H, 5,36; N, 15,35

Exemplo 31

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

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 8, exceto que se usou 4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina (Publicação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-87834) no lugar de 3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina, e dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(1-pirrolidinilmetil)-benzoíla (Exemplo Referencial 29) no lugar de dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla, e que o produto oleoso purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel foi cristalizado adicionando acetato de etila.

Cristal Amarelo-Pálido

Ponto de fusão: 195-196°C

Análise Elementar (para $C_{28}H_{27}BrN_6O$)

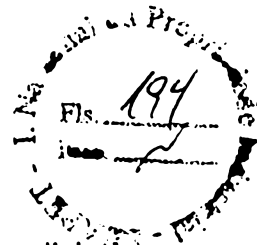
25 Calculado (%): C, 61,88; H, 5,01; N, 15,46

Encontrado (%): C, 61,68; H, 5,12; N, 15,11

Exemplo 32

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

30 Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 8, exceto que se usou 4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina (Publicação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-87834) no



lugar de 3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina, e dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(piperidinometil)-benzoíla (Exemplo Referencial 30) no lugar de dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla, e que o produto oleoso purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel foi cristalizado adicionando acetato de etila.

Cristal Amarelo-Pálido

Ponto de fusão: 158-159°C

Análise Elementar (para $C_{29}H_{29}BrN_6O$)

Calculado (%): C, 62,48; H, 5,24; N, 15,07

10 Encontrado (%): C, 62,23; H, 5,25; N, 14,83

Exemplo 33

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

15 Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 8, exceto que se usou 4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina (Publicação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-87834) no lugar de 3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilanilina, e dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(morfolinometil)-benzoíla (Exemplo Referencial 31) no lugar de dicloridrato de cloreto de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoíla, e que o produto oleoso purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel foi cristalizado adicionando acetato de etila.

Cristal Amarelo-Pálido

Ponto de fusão: 179-180°C

Análise Elementar (para $C_{28}H_{29}BrN_6O_2$)

25 Calculado (%): C, 60,11; H, 4,86; N, 15,02

Encontrado (%): C, 59,94; H, 4,93; N, 14,96

Exemplo 34

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

30 Este composto foi preparado pela versão do método descrito no documento (*Synthesis*, 1982, 288-291). Adicionou-se seqüencialmente 7 ml de diclorometano e 715 μ L de trietilamina a 356 mg de 4-metil-3-[4-(3-piridil)-



pirimidin-2-ilamino]-anilina (Publicação de Patente Japonesa Não-examinada (Kokai) nº 6-87834) e 770 mg de dicloridrato do ácido 3-bromo-4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-ilmetil)-benzóico (Exemplo Referencial 32). Sob agitação à temperatura ambiente, adicionou-se 446 mg de N-fenilfosforamidocloridrato de fenila (*Synthesis*, 1982, 288-291), e em seguida agitou-se à temperatura ambiente por 2 h. A solução da reação foi misturada com água e depois extraída duas vezes com clorofórmio. O extrato foi lavado com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e secada com sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado seqüencialmente por cromatografia de coluna de sílica-gel e cromatografia de coluna de NH-sílca-gel, e o produto oleoso resultante foi cristalizado em acetato de etila. O cristal foi lavado com dietil éter, para obter 259 mg do composto desejado, como um cristal amarelo-pálido.

15 Ponto de fusão: 204-205°C

Análise Elementar (para $C_{30}H_{32}BrN_7O$)

Calculado (%): C, 61,43; H, 5,50; N, 16,72

Encontrado (%): C, 61,19; H, 5,48; N, 16,49

Exemplo 35

20 3-bromo-4-(4-metil-hexaidro-1H-1,4-diazepin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 34, exceto que se usou dicloridrato do ácido 3-bromo-4-(4-metil-hexaidro-1H-1,4-diazepin-1-ilmetil)-benzóico (Exemplo Referencial 33) no lugar de dicloridrato do ácido 3-bromo-4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-ilmetil)-benzóico.

25

Cristal Amarelo-Pálido

Ponto de fusão: 156-157°C

Análise Elementar (para $C_{30}H_{32}BrN_7O$)

Calculado (%): C, 61,43; H, 5,50; N, 16,72

30 Encontrado (%): C, 61,13; H, 5,43; N, 16,39



Exemplo 36

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

Em primeiro lugar, preparou-se 3-bromo-4-[4-(t-butoxicarbonil)-piperazin-1-ilmetil]-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida pela versão do método descrito no documento (*Synthesis*, 1982, 288-291). Da mesma maneira que no Exemplo 34, exceto que usou-se 4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina (Exemplo Referencial 6) no lugar de 4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-anilina, e ácido 3-bromo-4-[4-(t-butoxicarbonil)-piperazin-1-ilmetil]-benzóico (Exemplo Referencial 34) foi usado no lugar de dicloridrato do ácido 3-bromo-4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-ilmetil)-benzóico, e que a extração foi conduzida com acetato de etila, e que o extrato foi purificado somente por cromatografia de coluna de sílica-gel, e depois usado para a reação subsequente se ser purificado adicionalmente.

Depois, preparou-se 3-bromo-4-(1-piperazinilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida. Adicionou-se 1,5 ml de ácido trifluoroacético a 187 mg do produto bruto da reação acima, e em seguida agitou-se à temperatura ambiente por 2 h. A solução da reação foi alcalinizada adicionando uma solução aquosa a 10% de hidróxido de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de NH-sílica-gel e cristalizado adicionando acetato de etila. O cristal foi lavado com acetato de etila aquecido, para obter 49 mg do composto desejado, como um cristal amarelo-pálido.

Cristal Amarelo-Pálido

Ponto de fusão: 225-228°C (com decomposição)

Análise Elementar (para $C_{27}H_{27}BrN_8O \cdot 0,3H_2O$)

Calculado (%): C, 57,41; H, 4,92; N, 19,84

Encontrado (%): C, 57,53; H, 5,11; N, 18,92

FAB-MS (Pos.) m/z 559



Exemplo 37

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

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 34, exceto que se usou 4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-pirimidin-2-il-amino]-anilina (Exemplo Referencial 6) no lugar de 4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-il-amino]-anilina, e usou-se ácido 4-[4-(t-butoxicarbonil)-piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometilbenzóico (Exemplo Referencial 35) no lugar de dicloridrato do ácido 3-bromo-4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-ilmetil)-benzóico, e que o produto oleoso purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel foi cristalizado adicionando etanol e depois lavado seqüencialmente com etanol e dietil éter. Cristal Amarelo-Pálido

Ponto de fusão: 188-191°C

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,36 (3H, s), 2,43 (4H, t), 3,45 (4H, t), 3,71 (2H, s), 7,09 (1H, br), 7,18 (1H, d), 7,23 (2H, s), 7,95 (1H, d), 8,05 (2H, d), 8,14 (1H, s), 8,56 (1H, d), 8,65 (1H, br), 9,30 (1H, s), 9,42 (2H, s)

Exemplo 38

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

Adicionou-se 8 ml de ácido trifluoroacético a 1,00 g de 4-[4-(t-butoxicarbonil)-piperazin-1-ilmetil]-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida (Exemplo 37), e em seguida agitou-se à temperatura ambiente por 2 h. A solução da reação foi alcalinizada adicionando uma solução aquosa a 10% de hidróxido de sódio, e adicionou-se diclorometano. O cristal depositado foi coletado por filtração, para obter 530 mg de um cristal bruto. O filtrado foi extraído duas vezes com diclorometano, secado com sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para obter 370 mg de um cristal bruto. 900 mg de ambos cristais brutos foram combinados, purificados por cromatografia de coluna de NH-sílica-gel, e depois cristalizados adicionando isopropanol. O cristal foi lavado seqüencialmente com acetato de etila e dietil éter, para obter 258 mg do composto desejado, como um cristal amarelo-



pálido.

Ponto de fusão: 208-211°C

Análise Elementar (para $C_{28}H_{27}F_3N_8O$)

Calculado (%): C, 61,31; H, 4,96; N, 20,43

5 Encontrado (%): C, 61,03; H, 5,01; N, 20,33

Exemplo 39

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

10 100 mg de 3-iodo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-(4-metil-3-[4-(3-
piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-benzamida (Exemplo 2), 1 mg de dicloro-bis
(trifenilfosfina)-paládio (II) e 20 mg de hidrogenocarbonato de sódio foram
colocados em suspensão em 5 ml de metanol anidro, e a suspensão foi
aquecida sob refluxo em um banho com temperatura de 80°C por 2 h, en-
quanto se borbulhava gás monóxido de carbono para dentro da solução da
15 reação. Depois de resfriar com ar, adicionou-se água e acetato de etila à
solução da reação, e os insolúveis foram removidos por filtração, e depois o
filtrado foi extraído com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e se-
cado sobre sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente foi removido por
destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia
20 de coluna de sílica-gel e cristalizado adicionando acetato de etila/dietil éter,
para obter 64 mg do composto desejado, como um cristal incolor.

Ponto de fusão: 159-161°C (com decomposição)

Análise Elementar (para $C_{31}H_{33}N_7O_3 \cdot 0,2H_2O$)

Calculado (%): C, 67,06; H, 6,06; N, 16,66

25 Encontrado (%): C, 66,77; H, 6,03; N, 17,68

Exemplo 40

3-ciano-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-(4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-il-
amino]-fenil)-benzamida

30 200 mg de 3-iodo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-(4-metil-3-[4-(3-
piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-benzamida (Exemplo 2), 35 mg de tetra-
quis(trifenil-fosfina)-paládio (0) e 45 mg de cianeto de zinco a 60% foram
colocados em suspensão em 2 ml de N,N-dimetilformamida anidra, e em



seguida agitou-se sob aquecimento a 80°C por 24 h. Depois secar com ar, a solução da reação foi misturada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e extraída duas vezes com clorofórmio. O extrato foi secado sobre sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel e cristalizado adicionando etanol, para obter 34 mg do composto desejado, como um cristal amarelo-pálido.

Ponto de fusão: 191-193°C (com decomposição)

Análise Elementar (para $C_{30}H_{30}N_8O \cdot 0,5H_2O$)

10 Calculado (%): C, 68,29; H, 5,92; N, 21,24

Encontrado (%): C, 68,05; H, 5,99; N, 21,12

Exemplo 41

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

15 5,00 g de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida (Exemplo 13) foram colocados em suspensão em 250 ml de uma solução aquosa de etanol a 50%, e adicionou-se 9,24 ml de ácido clorídrico 1 N, e em seguida agitou-se sob aquecimento em um banho quente a 80°C, para obter uma solução homogênea. A solução da reação foi filtrada sob aquecimento, e o solvente no filtrado foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido sob aquecimento em 30 ml de etanol, e depois deixado descansar à temperatura ambiente por 1 dia. O cristal depositado foi coletado por filtração e lavado com etanol, para obter 5,13 g do composto desejado, como um cristal amarelo-pálido.

25

Ponto de fusão: 184-186°C (com decomposição)

Análise Elementar (para $C_{28}H_{29}BrN_8O \cdot 1,0HCl \cdot 2,0H_2O$)

Calculado (%): C, 52,06; H, 5,31; N, 17,35

Encontrado (%): C, 51,72; H, 5,17; N, 17,21



Exemplo 42

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

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 41, exceto que se usou 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida (Exemplo 6) no lugar de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida.

Cristal Amarelo-Pálido).

10 Ponto de fusão: 244-246°C (com decomposição)

Análise Elementar (para $C_{29}H_{29}F_3N_8O \cdot 1,0HCl \cdot 0,8H_2O$)

Calculado (%): C, 56,78; H, 5,19; N, 18,27

Encontrado (%): C, 56,80; H, 4,96; N, 18,49

Exemplo 43

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

Este composto foi preparado da mesma maneira que no Exemplo 41, exceto que se usou 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-4-metilfenil}-benzamida (Exemplo 10)

20 no lugar de 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida

Cristal Amarelo-Pálido

Ponto de fusão: 184-187°C

Análise Elementar (para $C_{30}H_{29}BrF_3N_7O \cdot 1,0HCl \cdot 1,0H_2O$)

25 Calculado (%): C, 51,85; H, 4,64; N, 14,11

Encontrado (%): C, 51,78; H, 4,74; N, 13,92

Exemplo 44

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

30 Colocou-se 7,00 g de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida (Exemplo 6) em suspensão em 70 ml de metanol, e adicionou-se gotejando uma solu-



ção de 1,20 g de ácido metanossulfônico em 3 ml de metanol, e em seguida agitou-se sob aquecimento em um banho de óleo a 50°C por 10 min. A solução da reação foi misturada com 700 mg de carvão ativado (Kyoryoku Shirasagi MOI-WY433) e depois aquecida sob refluxo por 30 min. A solução da reação foi filtrada sob aquecimento e o solvente no filtrado foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido sob aquecimento em 10 ml de metanol e deixado descansando à temperatura ambiente por 10 min. Como resultado, a solução da reação inteira solidificou. A solução foi cristalizada adicionando isopropanol, para obter 7,20 g do composto desejado, como um cristal amarelo-pálido.

Ponto de fusão: 171-173°C

Análise Elementar (para $C_{29}H_{29}F_3N_8O \cdot 1,0CH_3SO_3H \cdot 1,0H_2O$)

Calculado (%): C, 53,25; H, 5,21; N, 16,56

Encontrado (%): C, 53,04; H, 5,39; N, 16,74

15 Exemplo de Teste 1

Efeito Inibitório do Crescimento Celular

Células K562 e células U937 (adquiridas na American Type Culture Collection) foram cultivadas em um meio RPMI-1640 (fabricado pela Sigma), contendo 10% (vv) de soro fetal vitelínico (FCS) (fabricado pela Sigma) (RPMI-1640/FCS). As células K562 e as células U937 foram semeadas em uma densidade de 5.000 células/100 μ L/cavidade, respectivamente. A placa foi incubada em uma incubadora de CO₂ por toda a noite. Uma droga a ser testado foi preparado com sulfóxido de dimetila (DMSO) (fabricado por Nacalai Tesque) na concentração 1.000 vezes mais alta do que a concentração do teste (0, 0,00001 a 1 μ M). A solução resultante foi diluída 500 vezes em um meio RPMI-1640/FCS e depois adicionou-se 100 μ L do diluente em uma cavidade. A placa foi incubada em uma incubadora de CO₂. Depois de 72 h, adicionou-se a cada cavidade 20 μ L de Kit Contador de Células 8 (5 mmol/L WST-8, 0,2 mmol/L 1-Metóxi PMS, 150 mmol/L de NaCl) (fabricado por Dojindo). Depois da reação para desenvolvimento da cor em uma incubadora de CO₂ por 3 h, determinou-se a absorbância de de formazano gerada pela redução de WST-8 a 450 nm, usando um contador Multilevel AR-

VOsx (fabricado pela Wallac).

O valor de IC_{50} (em μM) foi calculado a partir da seguinte fórmula:

taxa de inibição do crescimento celular =

$$100 - \left(\frac{\text{absorbância de cavidades com droga}}{\text{absorbância de cavidades com 0,1\% de DMSO}} \right) \times 100$$

Depois da transformação log-logit, a concentração que deu uma taxa de inibição do crescimento celular de 50%, como definida em IC_{50} , foi calculada pelo método de mínimos quadrados. Os resultados estão indicados na Tabela 1.

Como droga de controle, usou-se 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil) -N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida (vide Documento Patente 1).

Tabela 1

Efeito Inibitório do Crescimento Celular

Drogas do Teste	Células K562 (Valor de IC_{50} : μM)	Células U937 (Valor de IC_{50} : μM)	Relação (células U937/ células K562)
Example 1	0,0022	4,80	2181,8
Example 2	0,0023	3,34	1452,2
Example 3	0,0046	5,01	1089,1
Example 4	0,033	12,40	375,8
Example 5	0,0008	3,99	4987,5
Example 6	0,0005	5,39	10780,0
Example 7	0,0054	6,51	1205,6
Example 9	0,0017	1,86	1094,1
Example 10	0,0014	3,27	2335,7
Example 13	0,0012	6,20	5166,7
Example 14	0,003	>10	>3333,3
Example 15	0,0048	9,1	1895,8
Example 19	0,060	2,40	40,0
Example 20	0,015	1,82	121,3
Example 21	0,0053	>10	>1886,8
Example 22	0,0032	6,56	2050,0
Example 23	0,0094	>10	>1063,8

Tabela 1 (Continuação)

Drogas do Teste	Células K562 (Valor de IC ₅₀ : µM)	Células U937 (Valor de IC ₅₀ : µM)	Relação (células U937/ células K562)
Example 24	0,0015	7,29	4860,0
Example 25	0,03	17	566,7
Example 27	0,00049	7,16	14612,2
Example 28	0,00065	6,97	10723,1
Example 29	0,017	>10	>588,2
Example 30	0,022	>10	>454,5
Example 35	0,0075	5,22	696,0
Example 36	0,0041	-	-
Example 38	0,00093	-	-
Example 39	0,035	>10	>285,7
Example 40	0,0054	4,2	777,8
Produto farmacêutico do controle	0,13	17,8	136,9

Como fica evidente a partir dos resultados indicados na Tabela 1, os compostos da presente invenção têm excelente efeito inibitório para tirosina cinase de BCR-ABL. As células K562 usadas no Exemplo de Teste 1 eram células BCR-ABL-positivas, que tinham sido coletadas da efusão pleural em um paciente de leucemia granulocítica crônica tardia que tinha sido submetido à transformação aguda. As células U937 eram células malignas BCR-ABL-negativas que tinham sido coletadas de um paciente de linfoma histiocítico. Como fica evidente a partir da relação inibitória do crescimento celular (células U937/células K562), os compostos da presente invenção são drogas que têm segurança mais alta do que uma droga do controle.

Além disso, os compostos da presente invenção têm efeito inibitório do crescimento celular várias centenas de vezes mais intenso, comparado com uma droga do controle, e portanto, pode-se esperar que eles apresentem adequado efeito inibitório do crescimento celular sobre não somente cinases mutantes conhecidas anteriormente, mas também sobre cinases mutantes que seriam encontradas no futuro. Conseqüentemente, os compostos da presente invneção são muito úteis como um agente terapêutico para doenças tais como leucemia granulocítica crônica, leucemia linfo-



blástica aguda e leucemia granulocítica aguda.

Exemplo de Teste 2

Efeito Inibitório de Autofosforilação sobre BCR-ABL Mutante (E255K)

- Células 293T (adquiridas da ATCC) foram cultivadas em um
- 5 Meio de Eagle Modificado de Dulbecco (fabricado por Sigma), contendo 10% de FCS (DMEM/FCS). As células foram semeadas em uma quantidade de 5 ml de uma placa de 6 cm revestida com Poly-L-Lysin, de modo a dar $1,2 \times 10^6$ células/cavidade. A placa foi incubada em uma incubadora de CO_2 por toda a noite. Usando um reagente Lipofectamina (fabricado por Invitrogen), 2
- 10 μg do vetor de expressão do gene mutante de bcr-abl E255K foram transfectados para dentro da célula. Dezesesseis horas após a transfecção, 5 μL de uma droga a ser testada, preparada com DMSO (fabricado por Nacalai Tesque), de modo a dar uma concentração 1.000 vezes mais alta, foram adicionados em cada cavidade. A placa foi incubada em uma incubadora de CO_2 por 2
- 15 h. Depois do tratamento com tripsina, as células foram coletadas para dentro de um tubo de centrifugação de 15 ml. O tubo foi centrifugado a 1.000 rpm à temperatura ambiente por 1 min. Depois da remoção do meio, 50 μL de uma solução de lise de células foram adicionados. As células foram submetidas à citólise com um misturador. O tubo foi deixado descansar a 4°C por 15 min,
- 20 e transferido para um tubo de 1,5 ml. O tubo foi centrifugado a 12.000 rpm a 4°C por 15 minutos. O lisado celular foi coletado em outro tubo de 1,5 ml. A concentração de proteína foi medida de acordo com o método BCA. As amostras do lisado celular, contendo 5 μL de proteína foram analisadas por SDS-PAGE em poliacrilamida. Depois da eletroforese, a proteína foi transferida para cima de um filtro de náilon (Hybond-P) com método a úmido a 4°C
- 25 por toda a noite. O filtro de náilon foi reagido em 10 ml de PBS/0,1% de Tween-20, contendo 0,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de anticorpo de tirosina cinase antifosforilação (PY99) (fabricado por Toyobo) à temperatura ambiente por 1 h. O filtro de náilon foi lavado com PBS três vezes e depois reagido em 10 ml de
- 30 PBS/0,1% de Tween-20, contendo 0,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de IgG anticamundongo conjugado com AP (fabricado por Cell Signaling) à temperatura ambiente por 1 h. Depois de lavar o filtro de náilon com PBS quatro vezes, a autofosforilação

de BCR-ABL p210 foi detectada com reagente de revelação de cor de fosfatase alcalina.

Os resultados estão indicados do seguinte modo: +++: inibição quase perfeita da fosforilação; ++: cerca da metade de inibição; +: inibição 5 semanal; e-: nenhuma inibição.

Como droga de controle, usou-se 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida (vide Documento Patente 1).

Tabela 2

10 Efeito Inibitório de Autofosforilação sobre BCR-ABL Mutante E255K

Drogas em Teste	0,1 μ M	0,3 μ M	1 μ M	3 μ M	10 μ M
Exemplo 1	-	-	+	++	+++
Exemplo 2			+	++	+++
Exemplo 3			-	+	+++
Exemplo 4			-	-	+
Exemplo 5			+++	+++	+++
Exemplo 6	-	+	+++	+++	+++
Exemplo 7			-	++	+++
Exemplo 9			+	++	+++
Exemplo 10	-	-	++	+++	+++
Exemplo 13	-	+	++	+++	+++
Produto Farmacêutico do Controle	-	-	-	-	-

Como fica evidente a partir dos resultados indicados na Tabela 2, os compostos da presente invenção têm efeito inibitório de autofosforilação sobre tirosina cinase de BCR-ABL mutante, E255K. Assim sendo, é possível inibir o crescimento celular causado pela cinase mutante. Particularmente, uma 15 droga de controle não teve qualquer efeito inibitório, e portanto, fica evidente que este efeito é característico para os compostos da presente invenção.

Além disso, os compostos da presente invenção têm também um forte efeito inibitório de autofosforilação sobre tirosina cinase de CR-ABL mutante E255K, sobre a qual não há qualquer efeito inibitório de autofosfori-



lação com algumas drogas de controle, e portanto, pode-se esperar que elas apresentem adequado efeito inibitório de autofosforilação sobre cinases mutantes que seriam encontradas no futuro. Conseqüentemente, os compostos da presente invenção são muito úteis como um agente terapêutico para doenças tais como leucemia granulocítica crônica, leucemia linfoblástica aguda e leucemia granulocítica aguda.

Exemplo de Formulação 1

Comprimido (comprimido oral)

Formulação/comprimido (em 80 mg)

10	Composto do Exemplo 1	5,0 mg
	Amido de milho	46,6 mg
	Celulose cristalina	24,0 mg
	Metil-celulose	4,0 mg
	Estearato de magnésio	0,4 mg

15 A mistura de pós desta composição é prensada por um método convencional e moldada para fabricar comprimidos orais.

Exemplo de Formulação 2

Comprimido (comprimido oral)

Formulação/comprimido (em 80 mg)

20	Composto do Exemplo 2	5,0 mg
	Amido de milho	46,6 mg
	Celulose cristalina	24,0 mg
	Metil-celulose	4,0 mg
	Estearato de magnésio	0,4 mg

25 A mistura de pós desta composição é prensada por um método convencional e moldada para fabricar comprimidos orais.

Aplicabilidade Industrial

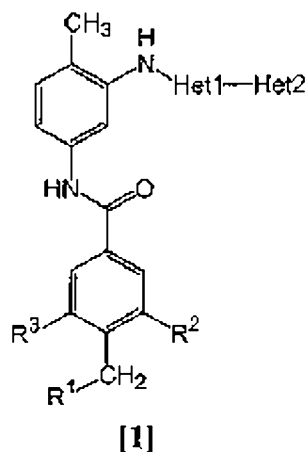
Como descrito acima, como o composto da presente invenção é um composto que tem uma excelente atividade inibitória de tirosina cinase de BCR-ABL, uma composição farmacêutica que compreende o composto da presente invenção como um ingrediente ativo é útil como um inibidor de tirosina cinase de BCR-ABL, um agente terapêutico para leucemia granulo-



cítica crônica, um agente terapêutico para leucemia granulocítica aguda e um agente terapêutico para leucemia linfoblástica aguda para mamíferos, inclusive seres humanos.

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de amida, caracterizado pelo fato de que é um composto representado pela fórmula [1] que se segue, ou um seu sal,



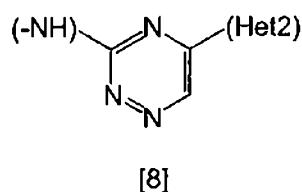
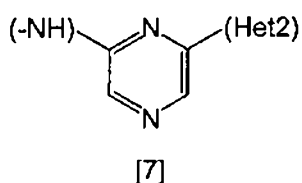
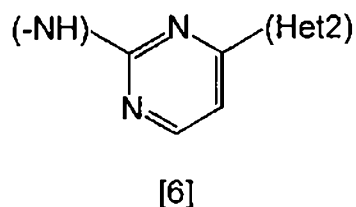
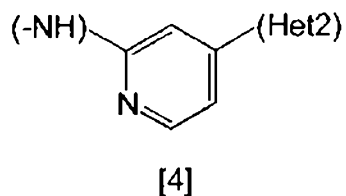
em que

5 R^1 representa piperazin-1-il, 4-metilpiperazin-1-ila, 4-etilpiperazin-1-il, 4-n-propilpiperazin-1-ila, 4-metil-hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il, dimetilamino ou dietilamino;

R^2 representa metila, halogênio, trifluorometila, metóxi, metoxicarbonila, nitro, ou ciano;

10 R^3 representa hidrogênio, bromo ou metóxi;

Het1 representa qualquer um dos grupos das seguintes fórmulas [4], [6], [7] e [8]



15 Het2 representa piridila, pirimidinila ou pirazinila, que pode ser substituída com halogênio.

2. Derivado de amida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é um composto selecionado no grupo que consiste nos seguintes compostos ou um seu sal:

- (1) 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-il-amino]-fenil}-benzamida;
- (2) 3-iodo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-il-amino]-fenil}-benzamida;
- (3) 3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-il-amino]-fenil}-benzamida;
- (4) 3-flúor-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-il-amino]-fenil}-benzamida;
- (5) 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-il-amino]-fenil}-benzamida;
- (6) 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-pirimidin-2-il-amino]-fenil}-benzamida;
- (7) 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(2-pirazinil)-pirimidin-2-il-amino]-fenil}-benzamida;
- (9) 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{3-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-pirimidin-2-il-amino]-4-metilfenil}-benzamida;
- (10) 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-N-{3-[4-(5-bromopiridin-3-il)-pirimidin-2-il-amino]-4-metilfenil}-benzamida;
- (13) 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-pirimidin-2-il-amino]-fenil}-benzamida;
- (14) 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-piridin-2-il-amino]-fenil}-benzamida;
- (15) 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-piridin-2-il-amino]-fenil}-benzamida;
- (19) 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[2-(3-piridil)-pirazin-6-il-amino]-fenil}-benzamida;
- (20) 3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[5-(3-piridil)-1,2,4-triazin-3-il-amino]-fenil}-benzamida;
- (21) 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-il-amino]-fenil}-benzamida;

(22) 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-nitro-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;

(23) 3-metóxi-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;

5 (24) 3,5-dibromo-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;

(25) 3,5-dimetóxi-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;

10 (27) 3-bromo-4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;

(28) 3-bromo-4-[4-(n-propil)-piperazin-1-ilmetil]-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;

(29) 3-bromo-4-(N,N-dimetilaminometil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;

15 (30) 3-bromo-4-(N,N-dietilaminometil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;

(35) 3-bromo-4-(4-metilhexaidro-1H-1,4-diazepin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;

20 (36) 3-bromo-4-(1-piperazinilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;

(38) 4-(1-piperazinilmetil)-3-trifluorometil-N-{4-metil-3-[4-(5-pirimidinil)-pirimidin-2-il-amino]-fenil}-benzamida;

(39) 3-metoxicarbonil-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida;

25 (40) 3-ciano-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[4-(3-piridil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-benzamida.

3. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o derivado de amida como definido na reivindicação 1 ou 2, ou um seu sal, como um ingrediente ativo.

30 4. Inibidor de tirosina cinase de BCR-ABL, caracterizado pelo fato de que compreende o derivado de amida como definido na reivindicação 1 ou 2, ou um seu sal, como um ingrediente ativo.

5. Agente terapêutico para leucemia granulocítica crônica,

caracterizado pelo fato de que compreende o derivado de amida como definido na reivindicação 1 ou 2, ou um seu sal, como um ingrediente ativo.

6. Agente terapêutico para leucemia linfoblástica aguda, caracterizado pelo fato de que compreende o derivado de amida como
5 definido na reivindicação 1 ou 2, ou um seu sal, como um ingrediente ativo.

7. Agente terapêutico para leucemia granulocítica aguda, caracterizado pelo fato de que compreende o derivado de amida como definido na reivindicação 1 ou 2, ou um seu sal, como um ingrediente ativo.