



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0307529-0 B1

(22) Data do Depósito: 06/02/2003

(45) Data de Concessão: 30/01/2018



(54) Título: DERIVADOS DE N-FENIL-2-PIRIMIDINA-AMINA E SEUS PROCESSOS DE PREPARAÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 31/495; A61K 31/506; A61P 35/00; A61P 43/00; C07C 237/40; C07D 295/12; C07D 295/155; C07D 401/04

(30) Prioridade Unionista: 07/02/2002 GB 02 02873.6

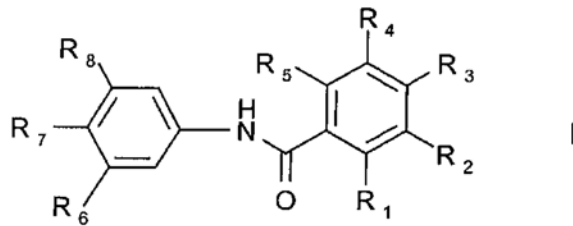
(73) Titular(es): NOVARTIS AG

(72) Inventor(es): OLIVIER LOISELEUR; DANIEL KAUFMANN; STEPHAN ABEL; HANS MICHAEL BUERGER; MARK MEISENBACH; BEAT SCHMITZ; GOTTFRIED SEDELMEIER

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE N-FENIL-2-PIRIMIDINA-AMINA E SEUS PROCESSOS DE PREPARAÇÃO"**.

A presente invenção refere-se a novas amidas, um processo para a preparação destas amidas e o uso destas amidas.

5 Em particular, a presente invenção refere-se a novas amidas de fórmula I



em que

um dos radicais R₁, R₂, R₃, R₄ e R₅ é

a) um radical selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, amino; alquilamino mono-ou di-inferior; alcanoilamino inferior; alcóxi-carbonila inferior e alquila inferior que é substituída por amino; mono ou di alquilamino inferior ou alcanoilamino inferior ou

b) um radical não-substituído ou substituído selecionado do grupo que consiste em benzilamino; benzoilamino; pirrolidinila; piperidila; piperazinila; piperazinil-carbonila; morfolinila, tiomorfolinila e alquila inferior substituída por benzilamino, benzoilamino, halogênio, pirrolidinila, piperidila, piperazinila, por exemplo 4-metil-piperazinil-; tiomorfolinila ou morfolinila, os substituintes do dito radical substituído sendo selecionados do grupo que consiste em ciano; alquila inferior; alquila inferior substituída com hidróxi-ou amino; trifluorometila; hidróxi livre, eterificado ou esterificado; alcóxi inferior; alcanoilóxi inferior; amino livre, alquilado ou acilado; mono ou di alquilamino inferior; alcanoilamino inferior; benzoilamino; carbóxi livre ou esterificado; alcóxicarbonila inferior e halogênio e

e os outros quatro radicais são independentemente hidrogênio, ciano; alquila inferior; alquila inferior substituída com hidróxi ou amino; trifluorometila; hidróxi livre, eterificado ou esterificado; alcóxi inferior; alcanoilóxi inferior; amino livre, alquilado ou acilado; mono ou di alquilamino inferior; alcanoilamino inferior; benzoilamino; carbóxi livre ou esterificado; alcóxicar-

bonila inferior e halogênio;

ou

R₁ e R₂, R₂ e R₃, R₃ e R₄ ou R₄ e R₅ juntos são um radical alquilenos substituído ou não-substituído que tem 4 átomos de carbono, os substituintes de preferência sendo selecionados entre ciano, alquila inferior não-substituída ou hidróxi-, amino-ou 4-metil-piperazinil-substituído, tais como
5 especialmente metila, trifluorometila, hidróxi livre, eterificado ou esterificado; amino livre, alquilado ou acilado e carbóxi livre ou esterificado;

e os outros três radicais são independentemente hidrogênio, ciano; alquila inferior; alquila inferior substituída com hidróxi ou amino trifluorometila; hidróxi livre, eterificado ou esterificado; alcóxi inferior; alcanoilóxi inferior; amino livre, alquilado ou acilado; mono ou di-alquilamino inferior; alcanoilamino inferior; benzoilamino; carbóxi livre ou esterificado; alcoxicarbonila inferior e halogênio;

15 e um dos radicais R₆, R₇ e R₈ é halogênio, NH₂, NO₂, NHC (O) CF₃, NHC (O) CH₃, NHC (NH) NH₂ e os outros dois radicais são independentemente hidrogênio, alquila inferior, alquila inferior fluorado, benzila ou fenila;

ou um sal ou uma forma de cristal dos mesmos.

20 Os compostos de fórmula I podem estar na forma de um sal de preferência um sal farmacologicamente aceitável.

Tais sais são formados, por exemplo, como sais de adição de ácidos, de preferência com ácidos orgânicos ou inorgânicos, partindo de compostos de fórmula I ou IV com um átomo de nitrogênio básico, especialmente os sais farmacologicamente aceitáveis. Os ácidos inorgânicos adequados são, por exemplo, ácidos halogenados, tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico. Os ácidos orgânicos adequados são, por exemplo, os ácidos carboxílico, fosfônico, sulfônico ou sulfâmico, por exemplo ácido acético, ácido propiônico, ácido octanóico, ácido decanóico, ácido dodecanóico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azeláico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tal como ácido glutâmico ou ácido

aspártico, ácido maléico, ácido hidroximaléico, ácido metilmaléico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzóico, ácido oxálico, ácido salicílico, ácido 4-aminossalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinâmico, ácido metano ou etanossulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 1,5-naftaleno-dissulfônico, ácido 2-, 3-ou 4-metilbenzenossulfônico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfâmico, ácido N-metil-, N-etil-ou N-propil-sulfâmico ou outros ácidos protônicos orgânicos, tal como ácido ascórbico.

Para fins de isolamento ou de purificação também é possível usar sais farmacologicamente inaceitáveis, por exemplo picratos ou percloratos. Para uso terapêutico, são empregados apenas sais farmacologicamente aceitáveis ou compostos livres (quando podem ser aplicados na forma de preparações farmacêuticas) e estes são portanto preferidos.

Os sais de fórmula I preferidos são cloreto, brometo, mesilato, acetato, trifluoroacetato.

O termo "inferior" dentro do âmbito deste pedido de patente representa radicais que têm até e inclusive 7, de preferência até e inclusive 4 átomos de carbono, de preferência metila ou etila.

O termo "alquila inferior fluorada" dentro do âmbito deste pedido de patente representa radicais que têm até e inclusive 7, de preferência até e inclusive 4 átomos de carbono, de preferência metila ou etila, que são substituído por flúor tais como mono, di ou triflúor-metila, triflúor-etila.

O termo "piperazinila" dentro do âmbito deste pedido de patente representa piperazinila não-substituída ou N-alquila inferior piperazinila tal como 4-metil-piperazinil-.

Halogênio é especialmente flúor, cloro, bromo ou iodo, especialmente flúor, cloro ou bromo.

Hidróxi eterificado é de preferência alcóxi inferior. Hidróxi esterificado é de preferência hidróxi esterificado por um ácido carboxílico orgânico, tal como um ácido alcanóico ou um ácido mineral, tal como um ácido

como iodo, bromo ou especialmente flúor ou cloro.

Amino alquilado é, por exemplo, alquilamino inferior, tal como metilamino ou dialquilamino inferior, tal como dimetilamino. Amino acilado é, por exemplo, alcanoilamino ou benzoilamino.

5 Carbóxi esterificado é, por exemplo, alcóxicarbonila tal como metoxicarbonila.

Preferencialmente, R_3 é alquila inferior substituída por benzilamino, benzoilamino, halogênio, pirrolidinila, piperidila, piperazinila, por exemplo 4-metil-piperazinila ou morfolinila tiomorfolinila, os substituintes do dito radical substituído sendo selecionados do grupo que consiste em ciano; alquila inferior, alquila inferior substituída com hidróxi ou amino; trifluorometila; hidróxi livre, eterificado ou esterificado; alcóxi inferior; alcanoilóxi inferior; amino livre, alquilado ou acilado; mono ou di alquilamino inferior; alcanoilamino inferior; benzoilamino; carbóxi livre ou esterificado; alcóxicarbonila inferior e halogênio.

10

15 Preferencialmente, R_3 é alquila inferior substituída por pirrolidinila, piperidila, piperazinila, por exemplo, 4-metil-piperazinil-ou morfolinila, tiomorfolinila, os substituintes do dito radical substituído sendo selecionados do grupo que consiste em alquila inferior; alquila inferior substituída com hidróxi ou amino;

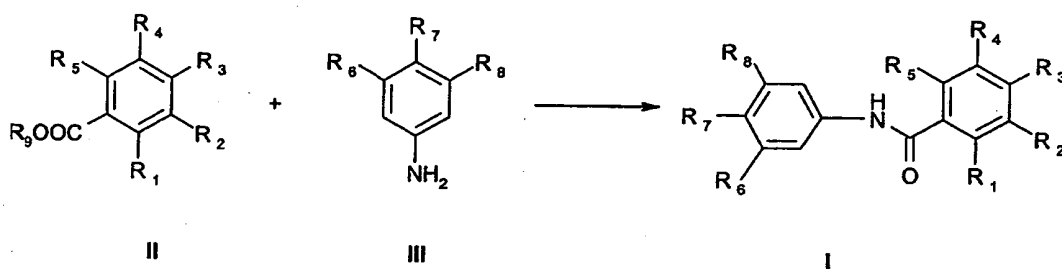
20 Preferencialmente, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 e R_8 são hidrogênio.

Preferencialmente, R_7 é alquila inferior tal como metila ou alquila fluorada tal como trifluorometila.

Mais preferívelmente ainda, R_3 é (4-metil-piperazinil) -metila, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 e R_8 são hidrogênio, R_6 é halogênio, NH_2 , NO_2 , $NHC(O)CF_3$, $NHC(O)CH_3$, $NHC(NH)NH_2$ e R_7 é metila.

25

As amidas de fórmula I podem ser preparadas por um processo como representa a seguir:



em que R_1 a R_8 são como definidos acima e R_9 é hidrogênio, metila, etila ou arila.

No entanto, a conversão direta de ácidos carboxílicos ou ésteres inativados a amidas, tais como os compostos de fórmula II, com aminas é difícil e tipicamente requer alta temperatura da reação, por exemplo de aproximadamente 200°C ou uso de bases fortes, tal como metóxido de sódio, amida de sódio, *n*-butil lítio, hidreto de sódio ou reagente de Grignard. Desse modo, há uma necessidade de um processo de amidação mais eficiente como conhecido até agora.

Os presentes Requerentes descobriram que a conversão direta de ácidos carboxílicos inativados ou de ésteres de compostos de fórmula II com os compostos de fórmula III a amidas de fórmula I pode ser conduzida com sucesso sob condições brandas

A) quando R_9 for metila, etila ou arila:

na presença de

- 1) um ácido de Lewis,
- 2) um solvente orgânico aprótico e opcionalmente
- 3) uma base,

a uma temperatura de entre 20°C e 80°C , de preferência em torno de 40°C , durante um período de entre 1 hora e 1 dia, de preferência 8 horas, de preferência sob atmosfera inerte, de preferência à pressão atmosférica e hidrólise do produto resultante ou

B) quando R_9 for hidrogênio:

na presença de

- 1) cloreto de tionila,
- 2) um solvente orgânico aprótico e opcionalmente
- 3) uma base,

a uma temperatura de entre 20°C e 70°C, de preferência 45°C, durante um período de entre 1 hora e 1 dia, de preferência 6 horas, de preferência sob atmosfera inerte, de preferência à pressão atmosférica.

Desse modo, a presente invenção fornece em um outro aspecto processos para a preparação de um composto de fórmula I por reação de compostos de fórmula II com compostos de fórmula III

A) em que R₉ é metila, etila ou arila:

na presença de

- 1) um ácido de Lewis,
- 2) um solvente orgânico aprótico e opcionalmente
- 3) uma base

a uma temperatura de entre 20°C e 80°C, de preferência em torno de 40°C, durante um período de entre 1 hora e 1 dia, de preferência 8 horas, de preferência sob atmosfera inerte, de preferência à pressão atmosférica e

o produto resultante é hidrolisado ou

B) quando R₉ for hidrogênio:

na presença de

- 1) cloreto de tionila,
- 2) um solvente orgânico aprótico e opcionalmente
- 3) uma base,

a uma temperatura de entre 20°C e 70°C, de preferência 45°C, durante um período de entre 1 hora e 1 dia, de preferência 6 horas, de preferência sob atmosfera inerte, de preferência à pressão atmosférica.

Ácidos de Lewis adequados para o processo A) incluem A (alquila inferior)₃ (por exemplo AlMe₃, AlEt₃, Al(*i*Bu)₃), AlCl₃, AlBr₃, EtAlCl₂, MeAlCl₂, Me₂AlCl, Et₂AlCl e os sesquicloreto correspondentes. Preferencialmente, o ácido de Lewis é selecionado entre AlCl₃, EtAlCl₂ ou Et₂AlCl, ainda mais preferencialmente é AlCl₃. Tipicamente, o ácido de Lewis está presente em uma quantidade de 1 a 4 equivalentes molares. No caso de AlMe₃, AlMe₃, AlEt₃ e Al(*i*Bu)₃, por exemplo, 2 a 3 equivalentes molares, preferencialmente cerca de 2,5 equivalentes molares estão presentes, 110

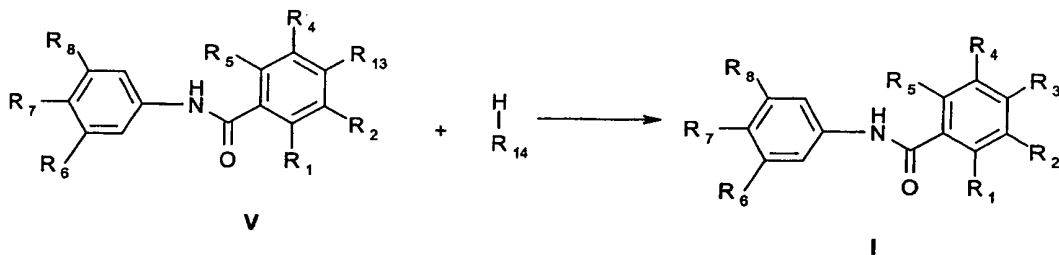
caso de AlCl_3 , AlBr_3 , EtAlCl_2 , MeAlCl_2 , Me_2AlCl , Et_2AlCl e os sesquicloreto correspondentes, de preferência 1,5 a 3,5, de preferência estão presentes 2,5 equivalentes molares.

O cloreto de tionila está de preferência presente no processo B) em uma quantidade de 1,5 até 10 equivalentes molares, de preferência 1,5 equivalente molar.

Os solventes orgânicos apróticos adequados para a realização dos processos A) e B) incluem tolueno/acetonitrila, tolueno, benzeno, clorobenzeno, diclorobenzeno, acetonitrila, mesitileno e piridina.

Uma base preferida para o processo A) ou B) é a N,N-diisopropiletilamina, a lutidina, a piridina ou aminas terciárias.

Em um aspecto alternativo, a presente invenção fornece um processo para a preparação de compostos de fórmula I por reação de compostos de fórmula V com compostos de fórmula $\text{R}_{14}\text{-H}$



em que,

R_{13} é uma alquila inferior substituída por um halogênio,

R_{14} é benzilamino, benzoilamino, pirrolidinila, piperidila, piperazinila, opcionalmente substituído por radicais que são selecionados do grupo que consiste em ciano; alquila inferior; alquila inferior substituída com hidróxi ou amino-;

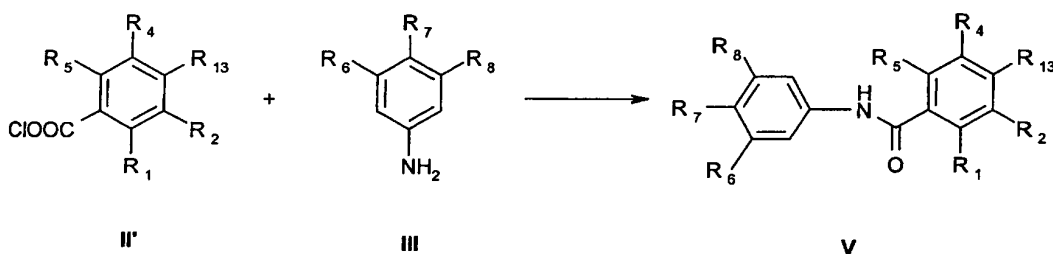
R_3 é uma alquila inferior substituída por benzilamino, benzoilamino, pirrolidinila, piperidila, piperazinila, opcionalmente substituído por radicais que são selecionados do grupo que consiste em ciano; alquila inferior; alquila inferior substituída com hidróxi-ou amino;

A reação é de preferência realizada na presença de um solvente orgânico, tal como THF (Tetrahidrofurano) ou diretamente na solução em amina de $\text{R}_{14}\text{-H}$.

Preferencialmente piperazina é uma N-inferior -alquil piperazina por exemplo N-metilpiperazina.

5 Preferencialmente, R_1 , R_2 , R_4 e R_5 são independentemente hidrogênio, ciano; alquila inferior; alquila inferior substituída com hidróxi ou amino; trifluorometila; hidróxi livre, eterificado ou esterificado; alcóxi inferior; alcanoilóxi inferior; amino livre, alquilado ou acilado; de alquilamino mono-ou inferior; alcanoilamino inferior; benzoilamino; carbóxi livre ou esterificado; alcóxicarbonila inferior e halogênio.

10 Os compostos de fórmula V podem ser obtidos por reação de compostos de fórmula II' com os compostos de fórmula III,



na presença de

- 1) um solvente orgânico tal como THF (Tetrahidrofurano)
- 2) uma base tais como N,N-diisopropiletilamina, lutidina, piridina ou aminas terciárias.

15 Alternativamente, $R_{14}-H$ é adicionado diretamente ao meio da reação sem purificação adicional para reagir com o composto de fórmula V resultante.

Pode ser usado THF sozinho ou em misturas com outros solventes para aumentar o poder solvente total.

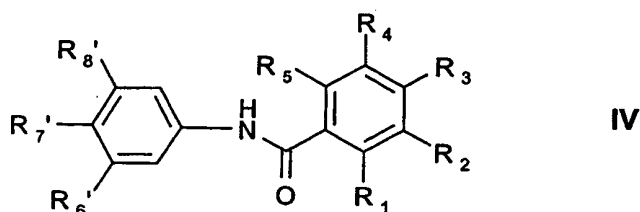
20 As amidas de fórmula I podem ser formadas e isoladas partindo da mistura da reação, por exemplo, como convencionalmente, por exemplo por remoção do solvente da mistura da reação, por exemplo por concentração tal como evaporação, por exemplo até *secura* ou quase até *secura*, por exemplo até que ocorra cristalização ou precipitação de uma amida de fórmula I ou por extração, por exemplo como um sal ou em um outro solvente que pode ser o mesmo ou diferente daquele usado na amidação; e precipitação ou cristalização de uma amida de fórmula I. As amidas de fórmula I

25

podem ser purificadas por técnicas convencionais tal como recristalização ou cromatografia.

Os compostos de fórmula II ou II' podem ser preparados por métodos conhecidos da pessoa versada na técnica. Os compostos de fórmula III são comercialmente disponíveis por exemplo por Fluka, Aldrich ou Acros ou podem ser preparados por métodos conhecidos da pessoa versada na técnica.

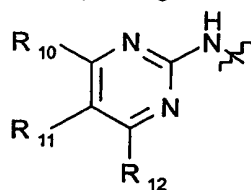
Os compostos de fórmula I podem ser usados para a preparação de compostos de fórmula IV,



10

em que

R_1 a R_5 são como definidos acima e um dos radicais R_6' , R_7' e R_8' é



15

em que R_{10} é 4-piperazinila, 1-metil-1H-pirrolila, fenila substituída amino ou amino-alquila inferior em que o grupo amino em cada caso é 1H-indolila ou 1H-imidazolila alquilada ou acilada ligado a um átomo de carbono do anel de cinco elementos ou piridila não-substituído ou alquila inferior substituída a um átomo de carbono do anel e não-substituído ou substituído no átomo de nitrogênio por oxigênio e R_{11} e R_{12} são cada um independentemente um do outro hidrogênio ou alquila inferior

20

e os outros dois radicais são independentemente hidrogênio, alquila inferior, por exemplo metila, benzila ou fenila;

ou um sal ou uma forma de cristal farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Os compostos de fórmula IV podem estar na forma de um sal,

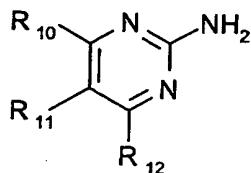
de preferência de um sal farmacologicamente aceitável, como descrito acima.

Os sais preferidos são por exemplo cloreto, brometo, mesilato, acetato, trifluoroacetato.

Os compostos de fórmula IV inibem a atividade de tirosina quinase do receptor para o fator de crescimento epidermal (EGF) e são úteis, entre outros, para o tratamento de tumores benignos ou malignos. Eles são capazes de efetuar regressão de tumor e de evitar o espalhamento metastático e o crescimento de micrometástases. Em particular, eles podem ser usados para o tratamento de hiperproliferação epidermal (psoríase), para tratamento de neoplasmas de caráter epitelial, por exemplo, mastocarcinoma e leucemia. Além disso, os compostos de fórmula IV também podem ser usados para tratamento de doenças do sistema imunológico e inflamações, sujeitas ao envolvimento de proteínas quinases. Os compostos da fórmula IV podem também ser usados no tratamento de doenças do sistema nervoso central ou periférico, sujeito ao envolvimento de transmissão de sinal por proteína quinases.

Desse modo, em um outro aspecto a presente invenção fornece um processo para a preparação de compostos de fórmula IV partindo de compostos de fórmula I e o uso de compostos de fórmula I para a preparação de compostos de fórmula IV em que R_1 a R_8' são como descritos neste caso.

Esta invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto de fórmula IV ou de um sal ou de uma forma cristalina farmacologicamente aceitável do mesmo, por reação de um composto de fórmula I como aqui descrito, com um composto de fórmula VII



VII

em que R_{10} é 4-pirazinila, 1-metil-1H-pirrolila, fenila substituída com amina ou amina-alquila inferior, em que o grupo amina em cada caso é 1H-indolila ou 1H-imidazolila livre, alquilada ou acilada ligada a um átomo de

IV em que R_6 é 4-(3-piridil) -2-pirimidinamino, R_7' é metila e R_8' é hidrogênio, correspondente ao composto de fórmula IV como descrito no exemplo 21 de EP 564 409. Um composto de fórmula I em que R_6 é Br, R_7 é metila e R_8 é hidrogênio pode ser por exemplo tratado com 4-(3-piridil) -2-pirimidina-
5 amina, por exemplo como disponível pela Chempacific, na presença de Pd (0) ou Pd (II) na presença de um ligando de fosfina para fornecer composto de fórmula IV em que R_6 é 4-(3-piridil) -2-pirimidinamino, R_7' é metila e R_8' é hidrogênio.

Em uma outra modalidade, os compostos de fórmula I em que
10 R_6 é NO_2 , R_7 é metila e R_8 é hidrogênio podem ser por exemplo transformados em um composto de fórmula I em que R_6 é NH_2 , R_7 é metila e R_8 é hidrogênio usando-se métodos padronizados conhecidos da pessoa versada na técnica. Os compostos de fórmula I em que R_6 é halogênio, $\text{NHC}(\text{O})\text{CF}_3$ ou $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, de preferência Br, R_7 é metila e R_8 é hidrogênio usando-se
15 métodos padronizados conhecidos da pessoa versada na técnica. Os compostos de fórmula I em que R_6 é NH_2 , R_7 é metila e R_8 é hidrogênio podem por exemplo ser transformados em um composto de fórmula I em que R_6 é $\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$, R_7 é metila e R_8 é hidrogênio.

Conseqüentemente, a presente invenção fornece um processo
20 para a preparação de compostos de fórmula IV em que em uma primeira etapa um composto de fórmula I é preparado partindo de compostos de fórmula II e III como descrito aqui antes, de preferência na presença de AlCl_3 , $\text{Al}(\text{alquila inferior})_3$ por exemplo AlMe_3 , AlEt_3 , $\text{Al}(i\text{Bu})_3$ ou SOCl_2 e em uma segunda etapa o composto de fórmula I é reagido com um composto de fórmula
25 IV por métodos convencionais. Preferencialmente, o dito processo é fornecido para a preparação de um composto de fórmula IV em que R_1 , R_2 , R_4 , R_5 e R_8 são hidrogênio, R_3 é (4-metil-piperazinil)-metila, R_6 é 4-(3-piridil)-2-pirimidinamino e R_7 é metila.

Os processos da presente invenção permitem a síntese de
30 compostos de fórmula IV, de preferência de um composto de fórmula IV em que R_1 , R_2 , R_4 , R_5 e R_8 são hidrogênio, R_3 é (4 metil-piperazinil)-metila, R_6 é 4-(3-piridil) -2-pirimidinamino e R_7' é metila, em um maneira mais eficiente e

com rendimento mais alto do que anteriormente descrita na literatura por exemplo na EP 564409. Não é preciso que sejam usados reagentes de acoplamento onerosos. A mais alta circulação de material combinada com menos etapas do que na técnica anterior irá resultar em custos de produção significativamente menores. Nas sínteses descritas anteriormente, podem ser formados intermediários mutagênicos. Nos processos da presente invenção todos os intermediários apresenta um Teste AMES negativo (um teste específico para mutagenicidade; realizado de acordo com OECD Guideline for Testing of Chemicals, 471: Bacterial Reverse Mutation Test, Adotado em 21 de julho de 1997) que é uma forte indicação de que são formados intermediários mutagênicos que seriam uma significativa melhoria de saúde ocupacional. Além disso, estes processos permitem por exemplo a síntese de compostos radiomarcados.

A seguir há uma descrição para fins de exemplos somente do processo da presente invenção.

15	AlMe ₃	trimetilalumínio	da FLUKA
	Al (iBu) ₃	triisobutilalumínio	da FLUKA
	AlCl ₃	triclureto de alumínio	da Merck
	platina sobre sulfeto de carbono		de Acros
20	clureto de tionila		da FLUKA
	Celite Filter Cel		da FLUKA
	Sal de Rochelle	tartarato de potássio e de sódio	da FLUKA
	platina sobre carbono		da Engelhardt
25	cianamida		da FLUKA
	3-dimetilamino-1-piridin-3-il-propenona		da FLUKA
	terc.-butilato de sódio		da FLUKA
	rac-BINAP	2,2'-bis-(difenilfosfino) -1,1'-binaftalina sintetizada de acordo com o procedimento da literatura	
30	Pd ₂ (dba) ₃ *CHCl ₃	tris (dibenzilidenoacetona) -dipaládio complexo com clorofórmio	

da FLUKA

É dada de preferência acima a todos especialmente ao composto de fórmula IV que é a N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina. A N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina (também conhecida como "Imatinib" [Nome Internacional Não-Patenteado]) e o uso do mesmo, especialmente como um agente antitumoral, são descritos no Exemplo 21 do pedido de patente Européia EP-A-0 564 409, que foi publicado em 6 de outubro de 1993 e em pedidos de patente e em patentes equivalentes em numerosos países, por exemplo na Patente U.S. Nº. 5.521.184 e na patente Japonesa 2706682. Uma outra preferência é dada à forma β -cristalina de metanossulfonato de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]fenil]-benzamida como descrito no pedido de patente Européia Nº. 998 473 publicado em 10 de maio de 2000.

O termo "4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]fenil]-benzamida" inclui a forma β -cristalina como descrito no pedido de patente Européia Nº 998 473.

Muito preferivelmente um composto de fórmula IV está na forma de um sal farmacologicamente aceitável, especialmente na forma de seu sal monomesilato.

Os compostos de fórmula IV são genericamente e especificamente divulgados nos pedidos de patente EP 0 564 409 A1 e WO 99/03854, em particular nas reivindicações do composto e nos produtos finais dos exemplos de trabalho, o assunto em questão dos produtos finais, as preparações farmacêuticas e as reivindicações são aqui incorporados no presente pedido de patente como referência a estas publicações. Similarmente estão compreendidos os estereoisômeros correspondentes assim como as polimorfias correspondentes, por exemplo, modificações cristalinas, que são ali divulgados.

Desse modo, em um outro aspecto esta invenção refere-se ao uso de compostos de fórmula I para a síntese de compostos de fórmula IV, especialmente da 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il)

pirimidin-2-ilamino) fenil]-benzamida ou de um sal farmacologicamente aceitável ou de uma forma cristalina da mesma.

Além disso, esta invenção também refere-se a uma composição farmacêutica que compreende,

- 5 a) um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis,
b) pelo menos um composto farmacologicamente ativo de fórmula

IV e

- c) entre 0,00001% e 5% em peso de pelo menos um composto de fórmula I, de preferência entre 0,00001% e 0,1%, mais preferivelmente
10 ainda entre 0,0001% e 0,1%.

A presente invenção refere-se particularmente a composições farmacêuticas especialmente a comprimidos que compreendem 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil) -N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il) pirimidin-2-ilamino) fenil]-benzamida ou um sal farmacologicamente aceitável ou forma cristalina da
15 mesma.

Preferencialmente, c) é um composto de fórmula I em que, R₃ é (4-metil-piperazinil) -metila, R₁, R₂, R₄, R₅ e R₈ são hidrogênio, R₆ é Br, Cl, NH₂, NO₂, NHC (O) CF₃, NHC (O) CH₃ ou NHC (NH) NH₂ e R₇ é metila ou um sal do mesmo.

20 Um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis podem estar presentes na composição, por exemplo aqueles convencionalmente usados, por exemplo (1.1) pelo menos um aglutinante, por exemplo celulose microcristalina, hidroxipropilmetil celulose, (1.2) pelo menos um agente desintegrador, por exemplo polivinilpirrolidona reticulada, por exemplo Crospovidone®, (1.3) pelo menos um agente de deslizamento, por exemplo dióxido de silício coloidal, (1.4) pelo menos um lubrificante, por exemplo estearato de magnésio e/ou (1.5) um revestimento básico. No comprimido de acordo com a presente invenção, a celulose microcristalina é usada como um aglutinante.

30 Exemplo A: Cápsulas com Imatinib metanossulfonato de (4-[(4-metil-1-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3 [[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil] benzamida) de fórmula IV, forma β-cristalina.

Cápsulas contendo 119,5 mg do composto citado no título (= SAL I) correspondente a 100 mg de Imatinib (base livre) como substância ativa são preparadas na composição a seguir. A composição contém também compostos de fórmula I em que, R₃ é (4-metil-piperazinil) -metila, R₁, R₂, R₄, R₅ e R₈ são hidrogênio, R₆ é Br, Cl, NH₂, NO₂, NHC (O) CF₃, NHC (O) CH₃, NHC (NH) NH₂, e R₇ é metila.

Composição

	SAL I	119,5 mg
	Compostos de fórmula I	0,0005 mg
10	Celulose MK GR	92 mg
	Crospovidone XL	15 mg
	Aerosil 200	2 mg
	Estearato de magnésio	1,5 mg

15		230,0005 mg

As cápsulas são preparadas por misturação dos componentes e pondo-se a mistura para encher cápsulas de gelatina dura, tamanho I.

Exemplo 1

Preparação da *N*-(4-Metil-3-bromo-fenil) -4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -benzamida:

Uma solução de trimetilalumínio (2M em tolueno, 15,0 ml) é adicionada durante um período de 30 minutos a uma solução de 3-bromo-4-metil-anilina (2,15 g, 11,5 mmoles) e metil éster do ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -benzóico (2,87 g, 11,5 mmoles) em tolueno (20 ml) a 40°C sob uma atmosfera de argônio. Após cessada a liberação de gás, a mistura da reação é agitada durante 30 minutos antes de ser resfriada até 0°C e distribuída entre NaOH 1 N aquoso gelado (100 ml) e tolueno (100 ml). A camada orgânica é extraída com NH₄Cl aquoso saturado (100 ml) e NaCl aquoso saturado (100 ml). A camada orgânica é concentrada *in vácuo* para fornecer 4,69 g (97% de área por HPLC) do composto do título como cristais amarelo-clare.

O metil éster do ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -benzóico é

obtido como a seguir:

Uma solução de metil éster do ácido 4-formil -benzóico (10,0 g, 61 mmoles) em metanol (100 ml) é tratada seqüencialmente com 1-metilpiperazina (6,7 g, 67 mmoles) e platina (5%) sobre carbono sulfetado (0,5 g). A solução resultante é então aquecida até 90°C e é sujeita a uma pressão de 5 bar de hidrogênio durante um período de 4 horas até que se complete a captação do hidrogênio. A mistura da reação é resfriada até a temperatura ambiente e filtrada sobre uma almofada de Celite. O metanol é removido sob pressão reduzida e substituído com tolueno (100 ml). A solução orgânica resultante é extraída com HCl aquoso (2 N, 2 x 50 ml). A camada aquosa é tratada com NaOH aquoso concentrado (30%) para ajustar o pH até 12 e é extraído de volta com tolueno (2 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas são concentradas *in vacuo* para fornecer 12,9 g (85%) de metil éster do ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -benzóico como um óleo amarelo-claro que pode ser ainda purificado por destilação sob pressão reduzida.

Exemplo 2A

Preparação de *N*-(4-metil-3-nitro-fenil) -4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -benzamida:

Uma solução de trimetilalumínio (2 M em tolueno, 1,3 ml, 2,6 mmoles) é adicionada durante um período de 5 minutos a uma solução de 3-nitro-4-metil-anilina (152 mg, 1,00 mmol) e metil éster do ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -benzóico (248 mg, 1,00 mmol) em tolueno (3,0 ml) a 45°C sob uma atmosfera de argônio. Depois que cessa a liberação de gás, a mistura da reação marrom-escura é agitada durante 30 minutos antes de ser resfriada até 0°C. São adicionados seqüencialmente uma solução aquosa saturada de tartarato de sódio e de potássio (20 ml), *t*-butil metil éter (15 ml) e cloreto de metileno (10 ml). A fase orgânica é separada e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (10 ml) e NaCl aquoso saturado (10 ml). As fases aquosas são extraídas de volta com *t*-butil metil éter (2 x 15 ml). As fases orgânicas são combinadas, secas sobre MgSO₄ e concentradas *in vacuo* para fornecer 383 mg (96% de área por HPLC) do composto do título como

cristais amarelo-claros.

Exemplo 2B:

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

5 A uma solução de 10,95 g (72 mmoles) de 3-nitro-4-metil-anilina em 80 ml de tolueno é adicionada uma solução de triisobutilalumínio (28% em hexano), 66,5 ml (61 mmoles) durante um período de 30 minutos a 0°C seguidos pela adição de uma solução de metil éster de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -benzóico (14,9 g, 60 mmoles) em tolueno (30 ml) durante
10 1 hora a 0°C sob uma atmosfera de argônio. Após agitação durante 12 horas à temperatura ambiente é adicionada uma outra porção de triisobutilalumínio (66,5 ml (61 mmoles) à mistura da reação marrom-escura. A mistura é agitada durante 6 horas adicionais, então são adicionadas 2 pequenas porções adicionais de triisobutilalumínio (cada uma 18 ml, 18 mmoles) e a agitação
15 continua durante várias horas à temperatura ambiente. Após processamento ácido e básico com ácido sulfúrico e NaOH, as fases orgânicas combinadas de tolueno são evaporadas *in vacuo* para fornecer um produto bruto marrom que foi cristalizado com *t*-butil metil éter para fornecer o composto do título como cristais amarelo-amarronzados primeira safra (11,65 g), segunda safra
20 (3,8 g) e uma terceira safra (1,2 g). Em resumo 16,65 g (75,3%).

Exemplo 2C:

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

25 4-metil-3-nitroanilina (30,0 g, 0,197 mol) é adicionada a uma mistura de tetrahidrofurano (120 ml) e *N*-etil-*N,N*-diisopropil-amina a 23-25°C durante um período de 5 a 10 minutos. A esta solução é adicionado cloreto de clorometil-benzoíla (38,4 g, 0,20 mol) dissolvido em tetrahidrofurano (35 ml) durante um período de 60-65 minutos mantendo-se uma temperatura de 25-30°C. A mistura da reação é agitada a esta temperatura durante 30 minutos e então adicionada a *N*-metilpiperazina (138,2g, 1,38 mol) durante um
30 período de 60 a 90°C mantendo-se uma temperatura de 25-30°C. A suspensão resultante é agitada a esta temperatura durante 60 minutos. O tetrahi-

drofurano é destilado a 50°C sob pressão reduzida. No final da destilação a temperatura é ajustada até 45-48°C e é adicionada água (300 ml) durante um período de 45-60 minutos a esta temperatura. A suspensão resultante é resfriada até 23°C e agitada durante 60 minutos. A suspensão é filtrada, a

5 torta do filtro é lavada com água (225 ml) e seca *in vácuo* para fornecer 69,2 g do composto do título (95% do valor teórico) como um pó esbranquiçado (99,5% de área por HPLC).

Alternativamente, o intermediário *N*-(4-metil-3-nitro-fenil) -4-chlorometil-benzamida pode ser isolado por destilação de metade do tetra-

10 drofurano sob pressão reduzida e adição do resíduo à água (300 ml) a uma temperatura de 20-25°C durante um período de 30 minutos. Após agitação durante mais 30 minutos a 0-5°C, a suspensão é filtrada, lavada com água (200 ml) e seca *in vácuo*. O intermediário é dissolvido em tetrahidrofurano (150 ml) e adicionado a *N*-metilpiperazina (138,2g, 1,38 mol) durante um

15 período de 60 a 90 minutos mantendo-se uma temperatura de 25-30°C. O composto do título pode ser isolado seguindo-se o procedimento descrito acima.

Exemplo 3

Preparação de *N*-(4-metil-3-trifluoroacetimidato-fenil) -4-(4-metil-

20 piperazin-1-ilmetil) -benzamida:

Uma solução de trimetilalumínio (2 M em tolueno, 1,25 ml, 2,5 mmoles) é adicionada durante um período de 5 minutos a uma solução de 3-trifluoroacetimidato-4-metil-anilina (218 mg, 1,00 mmol) e metil éster do ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -benzóico (248 mg, 1,00 mmol) em tolueno

25 (3,0 ml) a 0°C sob uma atmosfera de argônio. Após cessada a liberação de gás, a mistura da reação de cor marrom escuro é agitada durante 3 horas a 23°C antes de ser resfriada até 0°C. Uma solução aquosa saturada de tartarato de potássio e de sódio (20 ml) e *t*-butil metil éter (40 ml) são adicionadas sequencialmente. A fase orgânica é separada e lavada com NaHCO₃ aquo-

30 so saturado (20 ml) e com NaCl aquoso saturado (20 ml). As fases aquosas são extraídas de volta com *t*-butil metil éter (2 x 20 ml). As fases orgânicas são combinadas, secas sobre MgSO₄ e concentradas *in vácuo* para fornecer

458 mg (94% de área por HPLC) do composto do título como cristais brancos.

Exemplo 4

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

Uma solução de AlCl_3 (1000 mg, 7,5 mmoles) em tolueno (3 ml) e acetonitrila (3,0 ml) a 0°C sob uma atmosfera de argônio é tratada gota a gota com uma solução de 3-amino-4-metil-anilina (470 mg, 6,0 mmoles) em tolueno (6 ml). A solução de cor marrom resultante é aquecida até 40°C .
Uma solução de metil éster do ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -benzóico (745 mg, 3,0 mmoles) em tolueno (2 ml) é então adicionada gota a gota durante um período de 30 minutos. A mistura resultante é agitada a 40°C durante 8 horas e então resfriada até 0°C . Um tartarato de potássio e de sódio aquoso saturado (30 ml) e NaHCO_3 aquoso saturado (40 ml) e *t*-butil metil éter (60 ml) são adicionados seqüencialmente. A fase orgânica é separada e lavada com NaCl aquoso saturado. As fases aquosas são extraídas de volta com *t*-butil metil éter. As fases orgânicas são combinadas, secas sobre MgSO_4 e concentradas *in vacuo*. Purificação por cromatografia flash (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 + 1% aq. NH_3) fornece 825 mg do composto do título (75%) como cristais amarelados.

Exemplo 5

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

Cloreto de tionila (53,3 g, 448 mmoles) é adicionado durante um período de 15 minutos a uma suspensão de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -benzóico (70,0 g, 299 mmoles) em tolueno (300 ml) a 0°C . No final da adição, a mistura da reação é aquecida até 23°C durante um período de 45 minutos. O excesso de SOCl_2 é removido por co-destilação com tolueno sob pressão reduzida a 40°C . No final da destilação, a suspensão resultante é resfriada até 0°C e o cloreto de benzoíla é separado por filtração, lavado com tolueno (2×50 ml) e seco *in vacuo* a 45°C durante toda a noite. Rendimento: 55,0 g, 79% do valor teórico baseado no sal de dicloridrato do cloreto

de benzoíla, sólido branco. O cloreto de benzoíla seco é (55 g) é então res-suspenso em tolueno (100 ml). Uma solução de 4-metil-3-nitroanilina (22,75 g, 145 mmoles) e piridina (34,4 g, 435 mmoles) em tolueno (60 ml) é adicionada gota a gota a 23°C durante um período de 15 minutos. A mistura da
5 reação marrom alaranjada resultante é aquecida até 45°C e é agitada durante 6 horas. A suspensão é filtrada e a torta do filtro é lavada sucessivamente com tolueno (300 ml) e acetona (350 ml) e é então suspensa em água (350 ml). É adicionado NaOH aquoso (30%) até que o pH da suspensão alcance 11 e permaneça estável. A suspensão é ainda agitada durante 1 hora
10 a 40°C antes de ser filtrada. A torta do filtro é lavada com água (5 x 50 ml) e seca *in vácuo* para fornecer 51,3 g do composto do título (96%) como cristais bege, (98,7% de área por HPLC).

Preparação de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -benzóico:

Uma suspensão de ácido 4-formil-benzóico (10,0 g, 67 mmoles)
15 em metanol (100 ml) é tratada seqüencialmente com 1-metilpiperazina (7,3 g, 73 mmoles) e platina (5%) sobre carbono sulfetado (1 g). A suspensão resultante é então aquecida até 80°C e é sujeita a uma pressão de 5 bar de hidrogênio durante um período de 20 horas até que a captação de hidrogênio tenha sido completada. A mistura da reação é resfriada até a temperatura ambiente e filtrada sobre uma almofada de Celite. É usada água (20 ml)
20 para enxaguar o reator e dissolver a fração de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -benzóico que cristaliza sobre as paredes durante o resfriamento da mistura da reação. A solução aquosa resultante é filtrada sobre a almofada de Celite empregado anteriormente. Os filtrados combinados são concentrados *in vácuo* e cristalizados em EtOH/H₂O 9:1 v/v para fornecer 10,9 g (70%)
25 de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -benzóico como cristais incolores.

Exemplo 6

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

30 De maneira análoga ao Exemplo 4, 3-guanidino-4-metil-anilina (2,51 g, 11.5 mmoles) e ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -benzóico (70,0 g, 299 mmoles) em tolueno (300 ml) na presença de cloreto de tionila (53,3

g, 448 mmoles) fornecem 12,1 g (89%) do composto do título como cristais incolores.

Exemplo 7

Preparação de 4-dichlorometil-*N*-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino) -fenil]-benzamida:

A uma suspensão de 4-metil-*N**(3)-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il) -benzeno-1,3-diamina (2,00g mg, 7,21 mmoles) em tolueno (22 ml) a 45°C sob uma atmosfera de argônio é adicionado seqüencialmente metil éster do ácido 4-dichlorometil-benzóico (1,90 g, 8,67 mmoles) e AlMe_3 (2 M em tolueno, 12,6 ml, 25,2 mmoles). A solução marrom resultante é agitada a 45°C durante um período de 3,5 horas. A mistura da reação é então resfriada até 0°C e resfriada bruscamente por adição lenta de uma solução aquosa saturada de sal de Rochelle (70 ml) que provoca a precipitação do produto bruto. São adicionados *t*-butil metil éter (150 ml) e cloreto de metileno (100 ml) seqüencialmente à suspensão que é então lavada com NaHCO_3 aquoso saturado (100 ml) e NaCl aquoso saturado (100 ml). As fases aquosas são extraídas de volta com *t*-butil metil éter (100 ml). O produto bruto, que está contido nas fases orgânicas combinadas, é separado por filtração com sucção, lavado com *t*-butil metil éter e seco *in vacuo*. Rendimento: 3,35 g do composto do título, 84% do valor teórico, como cristais bege, (HPLC: 91% de área).

Exemplo 8

Preparação de *N*-(3-guanidino-4-metil-fenil) -4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -benzamida:

De maneira análoga ao Exemplo 4, 3-guanidino-4-metil-anilina (1,00 g, 6,09 mmoles) e o metil éster do ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -benzóico (1,50 g, 6,04 mmoles) em tolueno (22 ml) e acetonitrila (6 ml) na presença de AlCl_3 (2,0 g, 15,0 mmoles) a 40°C fornecem 1,26 g (55%) do composto do título como cristais claros incolores.

Exemplo 9

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

Uma suspensão de *N*-(3-guanidino-4-metil-fenil) -4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -benzamida (30 g, 79 mmoles) em *n*-butanol (150 ml) a 120°C sob uma atmosfera de nitrogênio é tratada com 3-dimetilamino-1-piridin-3-il-propenona (15,3 g, 87 mmoles). A suspensão resultante é aquecida até 150°C durante 5 horas. A mistura da reação se torna uma solução homogênea alaranjada-escura e é removida a dimetilamina por destilação de *n*-butanol (130 ml). *n*-Butanol (20 ml) é adicionado durante a destilação. É adicionado gota a gota acetato de butila (60 ml) a 100°C e a solução é resfriada até 0°C dentro de 1 h e agitada a 0°C durante 16 horas. A suspensão alaranjada-escura resultante é separada por filtração com sucção, o sólido isolado é lavado com *n*-butanol (2 x 50 ml) e água (2 x 50 ml) e seca *in vacuo* a 60°C. Rendimento: 36,4 g do composto do título, 93% baseado no valor teórico, como cristais esbranquiçados. (99,6% de área por HPLC).

Exemplo 10

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

A uma mistura de 4-(3-piridil) -2-pirimidina-amina (172,2 mg, 1,0 mmol), *N*-(3-bromo-4-metil-fenil) -4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -benzamida (402,4 mg, 1,0 mmol) e *tert*.-butilato de sódio (144,2 mg, 1,5 mmol) é adicionada uma mistura de *rac*-BINAP (31,2 mg, 0,050 mmol) e Pd₂ (dba)₃*CHCl₃ (13 mg, 0,013 mmol) sob argônio. Após a adição de 3 ml de xileno a suspensão é tratada com ondas sonoras durante 10 minutos então agitada durante 5 horas sob refluxo. Após resfriamento até a temperatura ambiente, é adicionada água (10 ml) ao óleo marrom-escuro e o produto extraído 4 vezes com cloreto de metileno (10 ml cada um). Os extratos orgânicos combinados são secos sobre MgSO₄ e concentrados *in vacuo*. O óleo marrom é purificado por cromatografia flash (SiO₂, metanol). O produto, um óleo amarelo-claro é dissolvido em cloreto de metileno, filtrado e concentrado *in vacuo*. Rendimento: 484,3 mg do composto do título, 72% do valor teórico, (99,9% de área por HPLC). O produto contém tipicamente aproximadamente 10% de isômeros que podem ser eliminados por cromatografia de fase reversa preparativa.

Exemplo 11

Preparação de *N*-(3-amino-4-metil-fenil) -4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -benzamida:

5 Uma solução de *N*-(4-metil-3-nitro-fenil) -4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -benzamida (100 g, 260 mmoles) em *n*-butanol (1 l) é tratada com platina (5%) sobre carbono (1,0 g). A suspensão resultante é então aquecida até 70°C e é aplicado hidrogênio com uma pressão de 0,2 bar durante um período de 6 horas até que esteja completada a captação de hidrogênio. A mistura da reação é resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. É usado
10 *n*-butanol para lavar o catalisador. A solução é adequada para o exemplo 12. Para isolamento do produto é reduzido a um terço e cristalizado por resfriamento até 0°C (HPLC: 98,0% de área).

Alternativamente uma solução de *N*-(4-metil-3-nitro-fenil) -4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -benzamida (60 g, 163 mmoles) em etanol a 90%
15 (300 ml) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio é tratada seqüencialmente com platina (5%) sobre carbono (6,0 g) e formiato de potássio (68,5 g, 814 mmoles). A suspensão resultante é então aquecida até 80°C durante um período de 16 horas. A mistura da reação é filtrada a 70°C sobre uma almofada de Celite. São usados etanol 90% (150 ml) e água (150
20 ml) para enxaguar o reator. O etanol é removido dos filtrados combinados por destilação *in vacuo* a uma temperatura externa de 60°C. O produto bruto se separa do concentrado aquoso como um óleo durante a destilação, cristaliza por resfriamento subsequente até 23°C dentro de 2 horas e é filtrado com sucção, lavado com etanol (200 ml) e seco *in vacuo*. Rendimento: 55 g
25 do composto do título, 99% do valor teórico, como cristais amarelados. (HPLC: 98,0% de área).

Exemplo 12

Preparação de *N*-(3-guanidino-4-metil-fenil) -4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -benzamida:

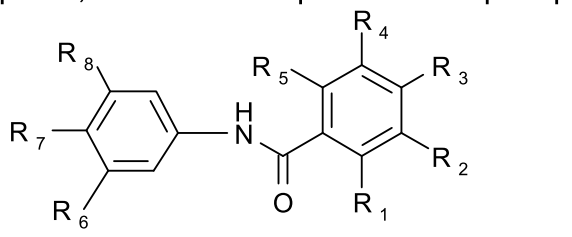
30 Uma suspensão de *N*-(3-amino-4-metil-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -benzamida (50 g, 144 mmoles) em *n*-butanol (300 ml) a 85°C é tratada seqüencialmente com HCl aquoso concentrado até que o pH al-

cance 2,5 (HCl 37%, 35 g) e com uma solução de cianamida (12,1 g, 288 mmoles) em água (12 ml) durante um período de 30 minutos. A mistura da reação resultante é agitada a 85°C durante 20 h durante cujo intervalo de tempo o material de partida se dissolve e o produto bruto desejado se separada da solução por cristalização como o sal de dicloridrato. É adicionado HCl concentrado (37%, 6.3 g) durante a reação para manter o pH a 2,5. A mistura da reação é então deixada esfriar até a temperatura ambiente dentro de 1,5 hora. O produto é separada por filtração com sucção, lavado com n-butanol (3 x 50 ml) e seco *in vacuo* a 60°C. Rendimento 60,7 g do sal de dicloridrato, 93% do valor teórico (99% de área por HPLC).

O sal de dicloridrato é dissolvido em água (250 ml) a 35°C. É adicionada uma solução aquosa de NaOH (2 N, 150 ml) e o pH da solução aumenta até 13,2. O produto desejado se separada da solução aquosa como um óleo que se cristaliza por resfriamento a 0°C. Após 1 hora de agitação a 0°C, o produto é separado por filtração, lavado com uma solução aquosa de K₂CO₃ (5,5 g/L, 2 x 50 ml) e seco *in vacuo* a 50°C. Rendimento: 41,2 g do composto do título, 89% do valor teórico baseado no intermediário sal de dicloridrato, como cristais bege, (98,7% de área por HPLC).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula I:



em que

5

R_3 é (4-metil-piperazinil)-metila e

R_1 , R_2 , R_4 e R_5 são todos hidrogênio;

R_6 é halogênio, NH_2 , NO_2 , $NHC(O)CF_3$, $NHC(O)CH_3$ ou $NHC(NH)NH_2$, R_7 é metila e R_8 é hidrogênio, ou um sal dos mesmos.

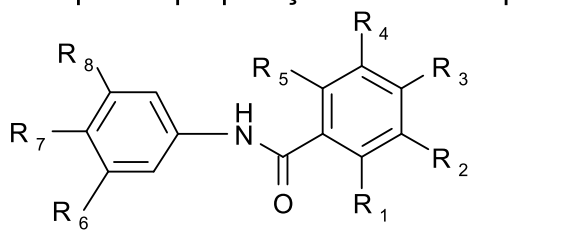
10

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_6 é Br ou $NHC(NH)NH_2$.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o sal é selecionado de cloreto, brometo, mesilato, acetato ou trifluoroacetato.

15

4. Processo para a preparação de um composto de fórmula I:



em que

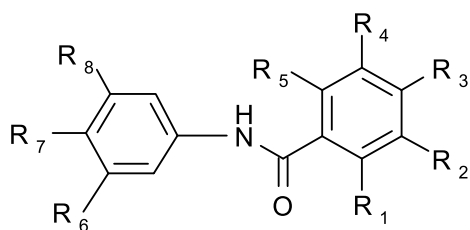
R_3 é (4-metil-piperazinil)-metila e

R_1 , R_2 , R_4 e R_5 são hidrogênio;

R_6 é halogênio, NH_2 , NO_2 , $NHC(O)CF_3$, $NHC(O)CH_3$ ou $NHC(NH)NH_2$, R_7 é metila e R_8 é hidrogênio, ou um sal dos mesmos,

20

caracterizado pelo fato de que um composto de fórmula II:



I

em que

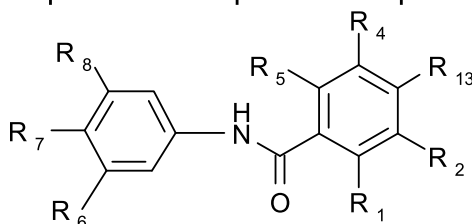
os radicais R_1 , R_2 , R_4 e R_5 são todos hidrogênio;

R_3 é (4-metil-piperazinil)-metila,

5 R_6 é halogênio, NH_2 , NO_2 , $NHC(O)CF_3$, $NHC(O)CH_3$ ou $NHC(NH)NH_2$, R_7 é metila e R_8 é hidrogênio,

ou um sal dos mesmos,

caracterizado pelo fato de que um composto de fórmula V:



V

em que

10 R_1 , R_2 , R_4 , R_5 e R_8 são hidrogênio, R_3 é (4-metil-piperazinil)-metila, R_6 é Br, Cl, NH_2 , NO_2 , $NHC(O)CF_3$, $NHC(O)CH_3$ ou $NHC(NH)NH_2$, e R_7 é metila,

é reagido com um composto de fórmula $R_{14}-H$,

em que,

15 R_{13} é uma metila substituída por um halogênio, e $R_{14}-H$ é N-metilpiperazina, ou um sal dos mesmos.