



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **327366**

(13) **B1**

**NORGE**

(51) Int Cl.

*C07D 295/12 (2006.01)*

*A61K 31/495 (2006.01)*

*A61K 31/506 (2006.01)*

*A61P 35/00 (2006.01)*

*A61P 43/00 (2006.01)*

*C07D 295/155 (2006.01)*

*C07D 401/04 (2006.01)*

### Patentstyret

---

(21)	Søknadsnr	20043685	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.02.06 PCT/EP03/01188
(22)	Inng.dag	2004.09.03	(85)	Videreføringsdag	2004.09.03
(24)	Løpedag	2003.02.06	(30)	Prioritet	2002.02.07, GB, 0202873
(41)	Alm.tilgj	2004.11.05			
(45)	Meddelt	2009.06.15			
(73)	Innehaver	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 BASEL, CH			
(72)	Oppfinner	Beat Schmitz, Maiengasse 27, 4123 ALLSCHWIL, CH Gottfried Sedelmeier, Erlenweg 11, 79227 SCHALLSTADT, DE Olivier Loiseleur, 6, rue de Genève, 68300 SAINT-LOUIS, FR Daniel Kaufmann, Im Wilacker 21, 4106 THERWIL, CH Stephan Abel, Alemannenweg 12, 79576 WEIL AM RHEIN, DE Hans Michael Bürger, Maiengasse 28, 4123 ALLSCHWIL, CH			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO			

---

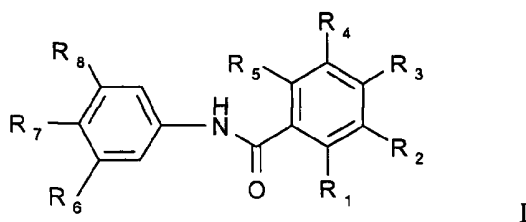
(54)	Benevnelse	<b>Amider og fremgangsmåter for fremstilling derav</b>			
(56)	Anførte publikasjoner	DE 44 28 380 EP 564 409 A TETRAHEDRON LETTERS no. 48 (1977-11) s. 4171-4173 US 3 763 234 WO 92 17066 WO 99 03854			
(57)	Sammendrag				

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører nye amider og en fremgangsmåte til fremstilling av disse amidene.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer nye amider og fremgangsmåter for fremstilling av disse amidene.

I særdeleshet tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen nye amider med formel I

5



der

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  og  $R_5$  sammen er uavhengig av hverandre hydrogen, cyano; lavere alkyl,  
 10 hydroksy- eller amino-substituert lavere alkyl; trifluormetyl; hydroksy; lavere alkoksy;  
 lavere alkanoyloksy; amino; mono- eller di-lavere alkylamino; lavere alkanoylamino;  
 benzoylamino; karboksy; lavere alkoksykarbonyl og halogen;

$R_3$  er (4-metyl-piperazinyll)-metyl,

15

$R_6$  er halogen,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $NHC(O)CF_3$ ,  $NHC(O)CH_3$  eller  $NHC(NH)NH_2$ ,

$R_7$  er metyl, og

20  $R_8$  er hydrogen;

og der betegnelsen "lavere" angir radikaler med til og med 7 karbonatomer,

eller et salt derav

25

Forbindelser med formel I kan være på formen av et salt, fortrinnsvis et farmasøytisk akseptabelt salt.

Slike salter dannes f.eks som syreaddisjonssalter, fortrinnsvis med organiske eller  
 30 uorganiske syrer, fra forbindelser med formel I eller IV med et basisk nitrogenatom,  
 spesielt de farmasøytisk akseptable saltene. Egnede uorganiske syrer er f.eks halogen-  
 syrer, slik som saltsyre, svovelsyre eller fosforsyre. Egnede organiske syrer er f.eks  
 karboksylsyrer, fosforsyrer, sulfonsyrer eller sulfaminsyrer, f.eks eddiksyre, propion-

syre, oktansyre, dekansyre, dodekansyre, glykolsyre, melkesyre, fumarsyre, ravsyre, adipinsyre, pimelinsyre, suberinsyre, azelainsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, aminosyrer, slik som glutaminsyre eller asparbinsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, metylmaleinsyre, cykloheksankarboksylyse, adamantankarboksylyse, benzosyre, oksalsyre, salicylsyre, 4-aminosalicylsyre, ftalsyre, fenyleddiksyre, mandelsyre, kanelsyre, metan- eller etan-sulfonsyre, 2-hydroksyetansulfonsyre, etan-1,2-disulfonsyre, benzensulfonsyre, 2-naftalensulfonsyre, 1,5-naftalen-disulfonsyre, 2-, 3- eller 4-metylbenzensulfonsyre, metylsvovelsyre, etylsvovelsyre, dodecylsvovelsyre, n-cykloheksylsulfaminsyre, N-metyl-, N-etyl- eller N-propylsulfaminsyre, eller andre organiske protonstyrer, slik som ascorbinsyre.

For isolerings- eller renseformål er det også mulig å benytte farmasøytisk uakseptable salter, f.eks pikrater eller perklorater. For terapeutisk anvendelse benyttes kun farmasøytisk akseptable salter eller frie forbindelser (når de er anvendelige på form av farmasøytiske preparater), og disse er derfor foretrukne.

Foretrukne salter med formel I er klorid, bromid, mesylat, acetat, trifluoracetat.

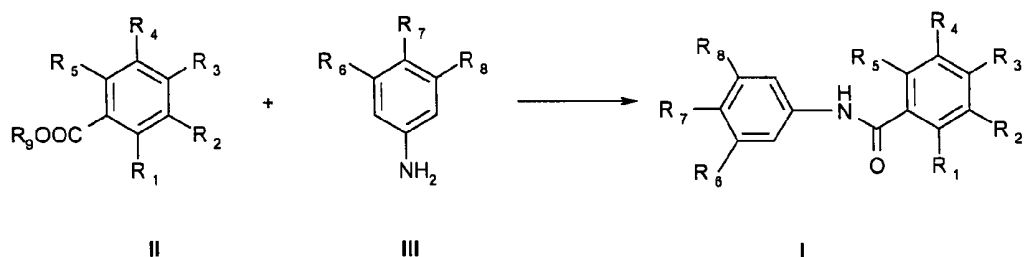
Betegnelsen "lavere" innenfor omfanget av denne søknaden benevner radikaler som har til og med 7, fortrinnsvis til og med 4 karbonatomer, fortrinnsvis metyl eller etyl.

Halogen er spesielt fluor, klor, brom eller iod, spesielt fluor, klor eller brom.

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> og R<sub>8</sub> er fortrinnsvis hydrogen

25

Amider med formel I kan fremstilles ved en fremgangsmåte som er illustrert nedenfor.



30 der R<sub>1</sub> til R<sub>3</sub> er som definert over og R<sub>9</sub> er hydrogen, metyl, etyl eller aryl.

Direkte omdannelse av uaktiverede karboksylsyrer eller estere til amider, slik som forbindelser med formel II, med aminer er imidlertid vanskelig og krever typisk høy reaksjonstemperatur, f.eks på omtrent 200°C, eller bruk av sterke baser, slik som natriummetoksid, natriumamid, n-butyllitium, natriumhydrid eller Grignard reagens.

5 Således er det et behov for en mer effektiv amideringsfremgangsmåte enn de som hittil er kjent.

De foreliggende søkerne har funnet at direkte omdannelse av uaktiverede karboksylsyrer eller estere av forbindelser med formel II med forbindelser med formel III til amider  
10 med formel I vellykket kan utføres under milde betingelser

A) der R<sub>9</sub> er metyl, etyl eller aryl:

i nærvær av

- 1) en Lewis syre,
- 2) et aprotisk organisk løsningsmiddel, og eventuelt
- 15 3) en base,

ved en temperatur på mellom 20°C og 80°C, fortrinnsvis ved omtrent 40°C, i en periode på mellom 1 time og 1 dag, fortrinnsvis 8 timer, fortrinnsvis under inert atmosfære, fortrinnsvis ved atmosfærisk trykk, og hydrolyse av det oppnådde produktet; eller

20 B) der R<sub>9</sub> er hydrogen:

i nærvær av

- 1) tionylklorid,
- 2) et aprotisk organisk løsningsmiddel, og eventuelt
- 3) en base,

25 ved en temperatur på mellom 20°C og 70°C, fortrinnsvis 45°C, i en periode på mellom 1 time og 1 dag, fortrinnsvis 6 timer, fortrinnsvis under inert atmosfære, fortrinnsvis ved atmosfærisk trykk.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer således ved et annet aspekt fremgangsmåtene til fremstilling av en forbindelse med formel I ved å reagere forbindelser med  
30 formel II med forbindelser med formel III

A) der R<sub>9</sub> = metyl, etyl eller aryl. i nærvær av

- 1) en Lewis syre valgt fra AlMe<sub>3</sub>, AlEt<sub>3</sub>, AlBu<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>, EtAlCl<sub>2</sub>, MeAlCl<sub>2</sub>,  
Me<sub>2</sub>AlCl, Et<sub>2</sub>AlCl eller de tilsvarende sesquikloridene,
- 35 2) et organisk løsningsmiddel, og eventuelt
- 3) en base,

og det oppnådde produktet hydrolyseres;

eller

B) der  $R_9$  = hydrogen: i nærvær av

- 1) tinonylchlorid,
- 5 2) et organisk løsningsmiddel, og eventuelt
- 3) en base.

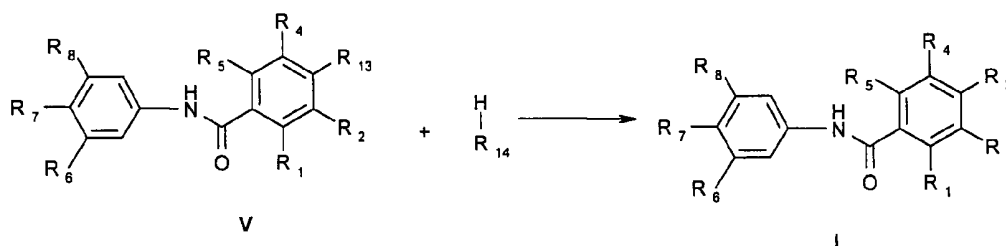
Lewis-syren i fremgangsmåte A) er fortrinnsvis valgt fra  $AlCl_3$ ,  $EtAlCl_2$  eller  $Et_2AlCl$ , enda mer foretrukket er  $AlCl_3$ . Lewis-syren er typisk til stede i en mengde på 1 til 4 molekvalenter. Ved tilfelle av  $AlMe_3$ ,  $AlEt_3$  og  $Al(iBu)_3$  er f.eks 2 til 3 molekvalenter, fortrinnsvis omtrent 2,5 molekvalenter tilstede; ved tilfelle av  $AlCl_3$ ,  $AlBr_3$ ,  $EtAlCl_2$ ,  $MeAlCl_2$ ,  $Me_2AlCl$ ,  $Me_2AlCl$ ,  $Et_2AlCl$  og de tilsvarende sesquikloridene er fortrinnsvis 1,5 til 3,5, fortrinnsvis 2,5 molekvalenter til stede.

15 Tionylchlorid er til stede i fremgangsmåte B) fortrinnsvis i en mengde på 1,5 til 10 molekvalenter, fortrinnsvis 1,5 molekvalenter.

Egnede organiske løsningsmidler for gjennomføring av fremgangsmåte A) og B) inkluderer toluen/acetonitril, toluen, benzen, klorbenzen, diklorbenzen, acetonitril, mesitylen og pyridin.

En foretrukket base for fremgangsmåte A) eller B) er *N,N*-diisopropyletylamin, lutidin, pyridin eller tertiære aminer.

25 Ved et alternativt aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I ved å reagere forbindelser med formel II med forbindelser med formel  $R_{14}$ -H



30 der

$R_{13}$  er metyl substituert med et halogen,

$R_{14}$ -H er *N*-metylpiperazin,

R<sub>3</sub> er (4-metyl-piperazinyI)-metyl

Reaksjonen utføres fortrinnsvis i nærvær av et organisk løsningsmiddel, slik som THF (tetrahydrofuran) eller direkte i aminløsningen R<sub>14</sub>-H.

5

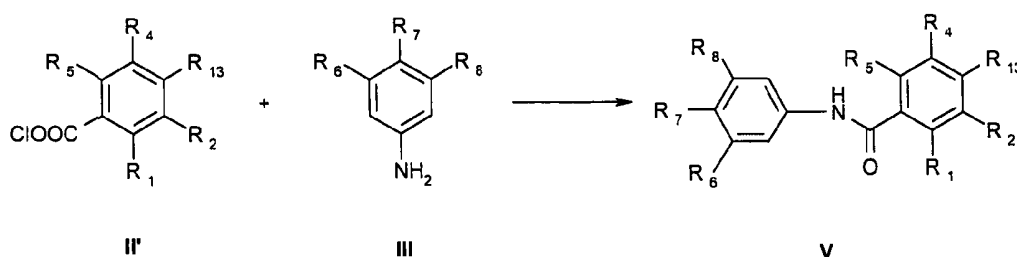
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> og R<sub>8</sub> er hydrogen.

R<sub>6</sub> er Br, Cl, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHC(O)CF<sub>3</sub>, NHC(O)CH<sub>3</sub> eller NHC(NH)NH<sub>2</sub>, og

R<sub>7</sub> er metyl.

10

Forbindelser med formel V kan oppnås ved å reagere forbindelser med formel II' med forbindelser med formel III,



15

i nærvær av

- 1) et organisk løsningsmiddel slik som THF (tetrahydrofuran)
- 2) en base slik som N,N-diisopropyletylamin, lutidin, pyridin eller tertiære aminer.

20 Alternativt tilsettes R<sub>14</sub>-H direkte i reaksjonsmediet uten ytterligere rensing for å reagere med den oppnådde forbindelsen med formel V.

THF kan benyttes alene eller i blandinger med andre løsningsmidler for å øke den samlede løsningsmiddelkraften.

25

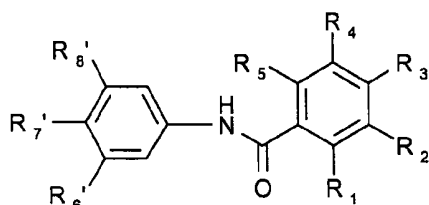
Amider med formel I kan dannes og isoleres fra reaksjonsblandingen, f.eks konvensjonelt, f.eks ved fjerning av løsningsmiddel fra reaksjonsblandingen, f.eks ved konsentrasjon slik som fordampning, f.eks til tørrhet eller nesten tørrhet, f.eks inntil krystallisasjon eller utfelling av et amid med formel I forekommer; eller ved

30 ekstraksjon, f.eks som et salt, eller til et annet løsningsmiddel som kan være likt eller forskjellig fra det som benyttes ved amideringen; og utfelling eller krystallisasjon av et

amid med formel I. Amidene med formel I kan renses ved konvensjonelle teknikker slik som omkrystallisasjon eller kromatografi.

Forbindelser med II eller II' kan fremstilles ved fremgangsmåter som er kjent for en fagmann på området. Forbindelser med formel III er kommersielt tilgjengelige, f.eks fra Fluka, Aldrich eller Acros eller kan fremstilles ved fremgangsmåter som er kjente for en fagmann på området.

Forbindelsene med formel I kan benyttes ved fremstilling av forbindelser med formel IV,



IV

der R<sub>1</sub> til R<sub>5</sub> er som definert over og

15

R<sub>6</sub>' er 4(3-pyridyl)-2-pyrimidinamino,

R<sub>7</sub>' er metyl, og

R<sub>8</sub>' er hydrogen,

20 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Forbindelser med formel IV kan være på formen av et salt, fortrinnsvis et farmasøytisk akseptabelt salt, som beskrevet over.

25 Foretrukne salter er f.eks klorid, bromid, mesylat, acetat, trifluoracetat.

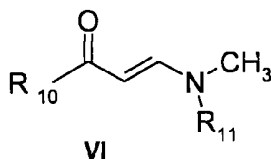
Forbindelser med formel IV inhiberer tyrosinkinaseaktiviteten til reseptoren for den epidermale vekstfaktoren (EGF) og er nyttig blant annet for behandling av godartede eller ondartede tumorer. De er i stand til å bevirke tumorregresjon og å forhindre metastasespredning og veksten av mikrometastaser. I særdeleshet kan de anvendes for å behandle epidermal hyperprolifisering (psoriasis), for å behandle neoplasmaer av epitel karakter, f.eks mastokarsinoma, og leukemi. I tillegg er forbindelsene med formel IV nyttige ved behandling av sykdommer ved immunsystemet og inflammasjoner, som er

30

utsatt for engasjement av proteinkinaser. Forbindelsene med formel IV kan også anvendes for å behandle sykdommer i det sentrale perifere nervesystemet, som er underlagt engasjement fra signaltransmisjons ved proteinkinaser.

- 5 Ved et annet aspekt tilveiebringer således den foreliggende oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel IV fra forbindelser med formel I og formel VI.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører dermed også en fremgangsmåte til fremstilling  
 10 av en forbindelse med formel IV eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ved å reagere en forbindelse med formel I som her beskrevet, der radikalet R<sub>6</sub> er NHC(NH)NH<sub>2</sub>, med en forbindelse med formel VI



15

der R<sub>10</sub> er 3-pyridyl, og R<sub>11</sub> er metyl;  
 ved konvensjonelle metoder.

- 20 Reaksjonen utføres fortrinnsvis i et polart organisk løsningsmiddel slik som n-butanol.

Ved en utførelsesform kan en forbindelse med formel I der R<sub>6</sub> er NHC(NH)NH<sub>2</sub>, R<sub>7</sub> er metyl og R<sub>8</sub> er hydrogen f.eks behandles med 3-dimetylamino-1-(3-pyridyl)-2-propen-1-on til en forbindelse med formel IV der R<sub>6</sub>' er 4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamino, R<sub>7</sub>' er metyl og R<sub>8</sub>' er hydrogen, tilsvarende til en forbindelse med formel IV som beskrevet i eksempel 21 i EP 564 409. En forbindelse med formel I der R<sub>6</sub> er Br, R<sub>7</sub> er metyl og R<sub>8</sub> er hydrogen kan f.eks behandles med 4-(3-pyridyl)-2-pyrimidin-amin, f.eks som er tilgjengelig fra Chempacific, i nærvær av Pd(0) eller Pd(II) i nærvær av en fosfinligand til å gi forbindelsen med formel IV der R<sub>6</sub>' er 4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamino, R<sub>7</sub>' er metyl og R<sub>8</sub>' er hydrogen.  
 30

Ved en annen utførelsesform kan forbindelser med formel I der R<sub>6</sub> er NO<sub>2</sub>, R<sub>7</sub> er metyl og R<sub>8</sub> er hydrogen f.eks omdannes til en forbindelse med formel I der R<sub>6</sub> er NH<sub>2</sub>, R<sub>7</sub> er metyl og R<sub>8</sub> er hydrogen ved å benytte standard metoder som er kjent for en fagmann på

området. Forbindelser med formel I der  $R_6$  er halogen,  $\text{NHC(O)CF}_3$  eller  $\text{NHC(O)CH}_3$ , fortrinnsvis Br,  $R_7$  er metyl og  $R_8$  er hydrogen kan f.eks omdannes til en forbindelse der  $R_6$  er  $\text{NH}_2$ ,  $R_7$  er metyl og  $R_8$  er hydrogen ved å benytte standard metoder som er kjent for en fagmann på området. Forbindelser med formel I der  $R_6$  er  $\text{NH}_2$ ,  $R_7$  er metyl og  $R_8$  er hydrogen kan f.eks omdannes til en forbindelse med formel I der  $R_6$  er  $\text{NHC(NH)NH}_2$ ,  $R_7$  er metyl og  $R_8$  er hydrogen.

Følgelig tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en fremgangsmåte til fremstilling av forbindelser med formel IV der i et første trinn, en forbindelse med formel I fremstilles fra forbindelser med formel II og III som beskrevet foran, fortrinnsvis i nærvær av  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{AlMe}_3$ ,  $\text{AlEt}_3$  eller  $\text{Al(iBu)}_3$ , og i et andre trinn, reageres forbindelsen med formel I til en forbindelse med formel IV ved konvensjonelle metoder. Den nevnte fremgangsmåten sørger således for fremstilling av en forbindelse med formel IV der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  og  $R_8'$  er hydrogen,  $R_3$  er (4-metyl-piperazinyl)-metyl,  $R_6'$  er 4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamino, og  $R_7'$  er metyl.

Fremgangsmåtene ifølge den foreliggende oppfinnelsen muliggjør syntese av forbindelser med formel IV på en måte som er mer effektiv og gir høyere utbytte enn hva som tidligere er beskrevet i litteraturen f.eks i EP 564 409. Ingen kostbare koblingsreagenser må benyttes. Det høyere utbytte kombinert med færre trinn i forhold til den tidligere kjente teknikk vil resultere i betydelig lavere produksjonskostnader. Ved de tidligere beskrevne syntesene kan mutagene mellomprodukter dannes. Ved fremgangsmåtene ifølge den foreliggende oppfinnelsen viser alle mellomprodukter en negativ AMES test (en spesifikk test for mutagenisitet; utført i henhold til OECD Guideline for Testing of Chemicals, 471: Bacterial Reverse Mutation Test, Adopted July 21, (1997) som er en sterk indikasjon på at ingen mutagene mellomprodukter dannes hvilket ville være en betydelig forbedring for yrkesmessig helse. Videre muliggjør disse fremgangsmåtene syntese av f.eks radiomerkede forbindelser.

Det følgende er en beskrivelse ved eksempel på kun fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

$\text{AlMe}_3$	trimetylaluminium	fra FLUKA
$\text{Al(iBu)}_3$	trisobutylaluminium	fra FLUKA
$\text{AlCl}_3$	aluminiumtriklorid	fra Merck
platina på sulfidkarbon tionylklorid		fra Acros fra FLUKA

Celitt Filter Cel		fra FLUKA
seignettesalt	kalium-natriumtartrat	fra FLUKA
platina på karbon		fra Engelhardt
cyanamid		fra FLUKA
5 3-dimetylamino-1-pyridin-3-yl-propenon		fra FLUKA
natrium-tert.-butylat		fra FLUKA
rac-BINAP	2,2'-bis-(difenylfosfino)-1,1'-binaftalin	
	syntetisert i henhold til prosedyrer i litteraturen	
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> *CHCl <sub>3</sub>	tris(dibenzylidenacetone)-dypalladiumkloroform	
10	kompleks	fra FLUKA

Fremfor alt er forbindelsen med formel IV som er N-{5-[4-(4-metyl-piperazino-metyl)-benzoylamido]-2-metylfenyl}-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidin-amin foretrukket. N-{5-[4-(4-metyl-piperazino-metyl)-benzoylamido]-2-metylfenyl}-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidin-amin (også kjent som "Imatinib" [International Non-proprietary Name]) og anvendelsen derav, spesielt som et anti-tumormiddel, er beskrevet i eksempel 21 i europeisk patentsøknad EP-A-0 564 409, som ble publisert 6. oktober 1993, og i tilsvarende søknader og patenter i mange andre land, f.eks i US patent 5.521.184 og i japansk patent 2706682. β-krySTALLFORMEN av 4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-N-[4-metyl-3-(4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino]fenyl]-benzamid metansulfonat er en annen foretrukket forbindelse som er beskrevet i europeisk patentsøknad nr. 998 473 publisert 10. mai 2000.

Betegnelsen "4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-N-[4-metyl-3-(4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl-amino]fenyl]-benzamid inkluderer β-krySTALLFORMEN som er beskrevet i europeisk patentsøknad nr. 998 473.

Svært foretrukket er en forbindelse med formel IV på formen av et farmasøytisk akseptabelt salt, spesielt på formen av dets monomesylatsalt.

30 Forbindelsene med formel IV er generiske og spesifikt beskrevet i patentsøknadene EP 0 564 409 A1 og WO 99/03854, i særdeleshet i produktkravene og sluttproduktene i utførelseseksemplene, søknadsgjenstanden for sluttproduktene, de farmasøytiske preparatene og kravene er her innarbeidet til foreliggende søknad med referanse til disse publikasjonene. På lignende måte er de tilsvarende stereoisomerene så vel som de tilsvarende polymorfene, f.eks krySTALLMODIFIKASJONER, som der er beskrevet, omfattet.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan benyttes i en farmasøytisk sammensetning som omfatter,

- a) en eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter,
- b) minst en farmasøytisk aktiv forbindelse med formel IV, og
- 5 c) mellom 0,00001 % og 5 vekt-% av minst en forbindelse med formel I, fortrinnsvis mellom 0,00001 % og 0,1 %, mest foretrukket mellom 0,0001 % og 0,1 %.

Spesielt foretrukket er farmasøytiske sammensetninger, spesielt tabletter, som omfatter  
 10 4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-N-[4-metyl-3-(4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino]-fenyl]-benzamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller krystallform derav.

Fortrinnsvis er c) en forbindelse med formel I der  $R_3$  (4-metyl-piperazinyl)-metyl,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  og  $R_8$  er hydrogen,  $R_6$  er Br, Cl,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $NHC(O)CF_3$ ,  $NHC(O)CH_3$  eller  
 15  $NHC(NH)NH_2$ , og  $R_7$  er metyl eller et salt derav.

En eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter kan være til stede i sammensetningen, f.eks de som konvensjonelt benyttes, f.eks (1.1) minst et bindemiddel, f.eks mikrokrystallinsk cellulose, hydroksypropylmetylcellulose, (1.2) minst et desintegrasjons-  
 20 middel (sprengmiddel), f.eks kryssbundet polyvinylpyrrolidinon, f.eks Crospovidone®, (1.3) minst et glidemiddel, f.eks kolloidalt silikondioksid, (1.4) minst et smøremiddel, f.eks magnesiumstearat og/eller (1.5) et basisk belegg. I tablettene ifølge den foreliggende oppfinnelsen benyttes mikrokrystallinsk cellulose som et bindemiddel.

25 **Eksempel A: Kapsler med Imatinib (4-[(4-metyl-1-piperazin-1-ylmetyl)-N-[4-metyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]fenyl]benzamid) metansulfonat med formel IV,  $\beta$ -krystallform**

Kapsler som inneholder 119,5 mg av forbindelsen som er angitt i tittelen (= SALT I)  
 30 som tilsvarer 100 mg Imatinib (fri base) som aktiv substans, fremstilles i den følgende sammensetningen. Sammensetningen inneholder også forbindelser med formel I der  $R_3$  er (4-metyl-piperazinyl)-metyl,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  og  $R_8$  er hydrogen,  $R_6$  er Br, Cl,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $NHC(O)CF_3$ ,  $NHC(O)CH_3$ ,  $NHC(NH)NH_2$  og  $R_7$  er metyl.

**Sammensetning**

	SALT I	119,5 mg
	Forbindelse med formel I	0,0005 mg
	Cellulose MK GR	92 mg
5	Crospovidon XL	15 mg
	Aerosil 200	2 mg
	Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
		230,0005 mg

- 10 Kapslene fremstilles ved å blande komponentene og å fylle blandingen i harde gelatin-kapsler, størrelse 1.

**Eksempel 1**

- 15 Fremstilling av N-(4-metyl-3-bromfenyl)-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzamid·  
En løsning av trimetylaluminium (2 M i toluen, 15,0 ml) tilsettes i løpet av en periode på 30 min til en løsning av 3-brom-4-metyl-anilin (2,15 g, 11,5 mmol) og 4-(4-metyl-piåperazin-1-ylmetyl)-benzoesyre metylester (2,87 g, 11,5 mmol) i toluen (20 ml) ved 40°C under en argonatmosfære. Etter at gassutviklingen opphører, røres reaksjons-
- 20 blandingen 30 minutter før den avkjøles til 0°C og fordeles mellom kald vandig 1 N NaOH (100 ml) og toluen (100 ml). Det organiske laget ekstraheres med vandig mettet NH<sub>4</sub>Cl (100 ml) og vandig mettet NaCl (100 ml). Det organiske laget konsentreres under vakuum til å gi 4,69 (97 areal-% ved HPLC) av tittelforbindelsen som lysegule krystaller.

25

4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzoesyre metylester oppnås som følger:

- En løsning av 4-formyl-benzoesyre metylester (10,0 g, 61 mmol) i metanol (100 ml) behandles sekvensielt med 1-metyl-piperazin (6,7 g, 67 mmol) og platina (5 %) på sulfidkarbon (0,5 g). Den oppnådde løsningen varmes deretter ved 90°C og utsettes for
- 30 et trykk på 5 bar hydrogen i en periode på 4 timer inntil hydrogenopptaket er fullstendig. Reaksjonsblandingen avkjøles til romtemperatur og filtreres over en celittpute. Metanol fjernes under redusert trykk og erstattes med toluen (100 ml). Den oppnådde organiske løsningen ekstraheres med vandig HCl (2 N, 2 x 50 ml) Det vandige laget behandles med konsentrert vandig NaOH (30 %) til en angitt pH på 12 og tilbake-
- 35 ekstraheres med toluen (2 x 50 ml). De forenede organiske lagene konsentreres under vakuum til å gi 12,9 g (85 %) 4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzoesyre metylester som en lysegul olje som kan renses videre ved destillasjon under redusert trykk.

**Eksempel 2A:**

Fremstilling av N-(4-metyl-3-nitro-fenyl)-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzamid:  
 En løsning av trimetylaluminium (2 M i toluen, 1,3 ml, 2,6 mmol) tilsettes over en  
 5 periode på 5 minutter til en løsning av 3-nitro-4-metylanilin (152 mg, 1,00 mol) og 4-  
 (4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzoesyre metylester (248 mg, 1,00 mmol) i toluen (3,0  
 ml) ved 45°C under en argonatmosfære. Etter gassutviklingen er opphørt, røres den  
 mørkebrune reaksjonsblandingen i 30 minutter før den avkjøles til 0°C. En vandig  
 10 mettet løsning av kalium-natrium tartrat (20 ml), t-butylmetyleter (15 ml) og metylen-  
 klordid (10 ml) tilsettes sekvensielt. Den organiske fasen separeres og vaskes med vandig  
 mettet NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) og vandig mettet NaCl (10 ml). De vandige fasene tilbake-  
 ekstraheres med t-butylmetyleter (2 x 15 ml). De organiske fasene forenes, tørkes over  
 MgSO<sub>4</sub> og konsentreres under vakuum til å gi 383 mg (96 areal-% ved HPLC) av tittel-  
 forbindelsen som lysegule krystaller.

15

**Eksempel 2B:**

Fremstilling av N-(4-metyl-3-nitrofenyl)-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzamid:  
 Til en løsning av 10,95 g (72 mmol) av 3-nitro-4-metylanilin i 80 ml toluen tilsettes en  
 20 løsning av triisobutylaluminium (28 % i heksan), 66,5 ml (61 mmol) i løpet av en  
 periode på 30 minutter ved 0°C etterfulgt av tilsetning av 4-(4-metyl-piperazin-1-  
 ylmetyl)-benzoesyre metylester (14,9 g, 60 mmol) i toluen (30 ml) i løpet av 1 time ved  
 0°C og en argonatmosfære. Etter røring i 12 timer ved romtemperatur tilsettes en annen  
 25 porsjon av triisobutylaluminium (66,5 ml, 61 mmol) til den mørkebrune reaksjons-  
 blandingen. Blandingen røres i ytterligere 6 timer, deretter tilsettes to ytterligere små  
 porsjoner av triisobutylaluminium (hver 18 ml, 18 mmol) og røringen fortsetter i flere  
 timer ved romtemperatur. Etter sur og basisk opparbeiding med svovelsyre og NaOH,  
 fordampes de forenede organiske toluenfasene under vakuum til å gi et brunt råprodukt  
 som ble krystallisert fra t-butylmetyleter til å gi tittelforbindelsen som brunaktige gule  
 30 krystaller: første utbytte (11,65 g), andre utbytte (3,8 g) og et tredje utbytte (1,2 g), til  
 sammen 16,65 g (75,3 %).

**Eksempel 2C:**

35 Fremstilling av N-(4-metyl-3-nitrofenyl)-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)benzamid:  
 4-metyl-3-nitroanilin (30,0 g, 0,197 mol) tilsettes til en blanding av tetrahydrofuran  
 (120 ml) og N-etyl-N,N-diisopropylamin ved 23-25°C i løpet av en periode på 5 til 10

minutter. Til denne løsningen tilsettes klormetyl-benzoylchlorid (38,4 g, 0,20 mol) som er oppløst i tetrahydrofuran (35 ml) i løpet av en periode på 60 til 65 minutter ved å opprettholde en temperatur på 20 – 30°C. Reaksjonsblandingen røres ved denne temperaturen i 30 minutter og tilsettes deretter til N-metylpiperazin (138,2 g, 1,38 mol) i løpet av en periode på 60 til 90 minutter ved å opprettholde en temperatur på 25 – 30°C. Den oppnådde suspensjonen røres ved denne temperaturen i 60 minutter. Tetrahydrofuran destilleres av ved 50°C under redusert trykk. Ved slutten av destillasjonen reguleres temperaturen til 45 – 48°C og vann (300 ml) tilsettes i løpet av en periode på 45 – 60 minutter ved denne temperaturen. Den oppnådde suspensjonen avkjøles til 23°C og røres i 60 minutter. Suspensjonen filtreres, filterkaken vaskes med vann (225 ml) og tørkes under vakuum til å gi 69,2 g av tittelforbindelsen (95 % av teoretisk) som et off-white pulver (99,5 areal-% ved HPLC)

Alternativt kan mellomproduktet N-(4-metyl-3-nitrofenyl)-4-klormetyl-benzamid isoleres ved å destillere halvparten av tetrahydrofuranet under redusert trykk og å tilsette resten til vann (300 ml) ved en temperatur på 20 – 25°C i løpet av en periode på 30 minutter. Etter røring i ytterligere 30 minutter ved 0 – 5°C, filtreres suspensjonen, vaskes med vann (200 ml) og tørkes under vakuum. Mellomproduktet oppløses i tetrahydrofuran (150 ml) og tilsettes til N-metylpiperazin (138,2 g, 1,38 mol) i løpet av en periode på 60 – 90 minutter ved å opprettholde en temperatur på 25 – 30°C. Tittelforbindelsen kan isoleres ved å følge den ovenfor beskrevne prosedyren.

### Eksempel 3

Fremstilling av N-(4-metyl-3-trifluoracetimidatfenyl)-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzamid:

En løsning av trimetylaluminium (2 M i toluen, 1,25 ml, 2,5 mmol) tilsettes i løpet av en periode på 5 minutter til en løsning av 3-trifluoracetimidat-4-metyl-anilin (218 mg, 1,00 mol) og 4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzoesyre metylester (248 mg, 1,00 mmol) i toluen (3,0 ml) ved 0°C under en argonatmosfære. Etter at gassutviklingen er opphørt, røres den mørkebrune reaksjonsblandingen i 3 timer ved 23°C før den blir avkjølt til 0°C. En vandig mettet løsning av kalium-natrium tartrat (20 ml) og t-butylmetylester (40 ml) tilsettes sekvensielt. Den organiske fasen separeres og vaskes med vandig mettet NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) og vandig mettet NaCl (20 ml). De vandige fasene tilbakeekstraheres med t-butylmetylester (2 x 20 ml). De organiske fasene kombineres, tørkes over MgSO<sub>4</sub> og konsentreres under vakuum til å gi 458 mg (94 areal-% ved HPLC) av tittelforbindelsen som hvite krystaller.

**Eksempel 4**

Fremstilling av N-(3-amino-4-metyl-fenyl)-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzamid:  
En løsning av  $\text{AlCl}_3$  (1000 mg, 7,5 mmol) i toluen (3 ml) og acetonitril (3,0 ml) ved  $0^\circ\text{C}$   
5 under en argonatmosfære behandles dråpevis med en løsning av 3-amino-4-metyl-anilin  
(470 mg, 6,0 mmol) i toluen (6 ml). Den oppnådde brune løsningen varmes ved  $40^\circ\text{C}$ .  
En løsning av 4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzosyre metylester (745 mg, 3,0  
mmol) i toluen (2 ml) tilsettes så dråpevis i løpet av en periode på 30 minutter. Den  
oppnådde blandingen røres ved  $40^\circ\text{C}$  i 8 timer og avkjøles deretter ved  $0^\circ\text{C}$ . Et vandig  
10 mettet kalium-natrium tartrat (30 ml) og vandig mettet  $\text{NaHCO}_3$  (40 ml) og t-butyl  
metyleter (60 ml) tilsettes sekvensielt. Den organiske fasen separeres og vaskes med  
vandig mettet  $\text{NaCl}$ . De vandige fasene tilbakeekstraheres med t-butylmetyleter. De  
organiske fasene forenes, tørkes over  $\text{MgSO}_4$  og konsentreres under vakuum. Rensing  
ved flashkromatografi ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90:10 + 1 % aq.  $\text{NH}_3$ ) gir 825 mg av tittel-  
15 forbindelsen (75 %) som gulaktige krystaller.

**Eksempel 5**

Fremstilling av N-(4-metyl-3-nitro-fenyl)-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzamid:  
20 Tionylklorid (53,3 g, 448 mmol) tilsettes i løpet av en periode på 15 minutter til en  
suspensjon av 4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzosyre (70 g, 299 mmol) i toluen  
(300 ml) ved  $0^\circ\text{C}$ . Ved slutten av tilsetningen varmes reaksjonsblandingen ved  $23^\circ\text{C}$  i  
løpet av en periode på 45 minutter. Overskuddet av  $\text{SOCl}_2$  fjernes ved ko-distillasjon  
med toluen under redusert ved  $40^\circ\text{C}$ . Ved slutten av destillasjonen kjøles den oppnådde  
25 suspensjonen ned til  $0^\circ\text{C}$  og benzoylkloridet filtreres fra, vaskes med toluen (2 x 50 ml)  
og tørkes under vakuum ved  $45^\circ\text{C}$  over natten. Utbytte: 55,0 g, 79 % av teoretisk basert  
på dihydrokloridsaltet av benzoylkloridet, hvitt fast stoff. Det tørkede benzoylkloridet  
(55 g) resuspenderes så i toluen (100 ml). En løsning av 4-metyl-3-nitroanilin (22,75 g,  
145 mmol) og pyridin (34,4 g, 435 mmol) i toluen (60 ml) tilsettes dråpevis ved  $23^\circ\text{C}$  i  
30 løpet av en periode på 15 minutter. Den oppnådde orangebrune reaksjonsblandingen  
varmes ved  $45^\circ\text{C}$  og røres i 6 timer. Suspensjonen filtreres og filterkaken vaskes  
suksessivt med toluen (300 ml) og aceton (350 ml), og blir deretter suspendert i vann  
(350 ml). Vandig  $\text{NaOH}$  (30 %) tilsettes inntil pH i suspensjonen når 11 og forblir  
stabil. Suspensjonen røres videre i 1 time ved  $40^\circ\text{C}$  før den filtreres. Filterkaken vaskes  
35 med vann (5 x 50 ml) og tørkes under vakuum til å gi 51,3 g av tittelforbindelsen (96 %)  
som beige krystaller (98,7 areal-% ved HPLC).

Fremstilling av 4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzoesyre:

En suspensjon av 4-formylbenzoesyre (10,0 g, 67 mmol) i metanol (100 ml) behandles sekvensielt med 1-metyl-piperazin (7,3 g, 73 mmol) og platina (5 %) på sulfidkarbon (1 g). Den oppnådde suspensjonen varmes deretter ved 80°C og utsettes for et trykk på 5 bar hydrogen i en periode på 20 timer inntil hydrogenopptaket er fullstendig. Reaksjonsblandingen avkjøles til romtemperatur og filtreres over en pute av celitt. Vann (20 ml) benyttes for å skylle reaktoren og å oppløse fraksjonen av 4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzoesyre som krystalliserer på veggene under avkjølingen av reaksjonsblandingen. Den oppnådde vandige løsningen filtreres over celittputen som tidligere ble benyttet. De forenede filtratene konsentreres under vakuum og krystalliseres i EtOH/H<sub>2</sub>O 9:1 vol/vol til å gi 10,9 g (70 %) 4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzoesyre som fargeløse krsytaller.

#### Eksempel 6

15

Fremstilling av N-(3-guanidino-4-metylfenyl)-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzamid:

På analog måte som i eksempel 4 gir 3-guanidino-4-metyl-anilin (2,51 g, 11,5 mmol) og 4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzoesyre (70,0 g, 299 mmol) i toluen (300 ml) i nærvær av tionylklorid (53,3 g, 448 mmol) 12,1 g (89 %) av tittel forbindelsen som bleke fargeløse krystaller.

20

#### Eksempel 7

Fremstilling av 4-diklormetyl-N-[4-metyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-fenyl]-benzamid:

Til en suspensjon av 4-metyl-N<sup>3</sup>-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-yl)-benzen-1,3-diamin (2,00 mg, 7,21 mmol) i toluen (22 ml) ved 45°C under en argonatmosfære tilsettes sekvensielt 4-diklormetyl-benzoesyremetyler (1,90 g, 8,67 mmol) og AlMe<sub>3</sub> (2 M i toluen, 12,6 ml, 25,2 mmol). Den oppnådde brune løsningen røres ved 45°C i en periode på 3,5 timer. Reaksjonsblandingen avkjøles deretter til 0°C og quenches ved langsom tilsetning av en mettet vandig løsning av seignettesalt (70 ml) som forårsaker utfellingen av råproduktet. t-butylmetyler (150 ml) og metylenklorid (100 ml) tilsettes sekvensielt til suspensjonen som deretter vaskes med vandig mettet NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) og vandig mettet NaCl (100 ml). De vandige fasene tilbakeekstraheres med t-butylmetyler (100 ml). Råproduktet, som inneholder de forente organiske fasene, filtreres

30

35

fra med sug, vaskes med t-butylmetyleter og tørkes under vakuum. Utbytte: 3,35 g av tittelforbindelsen, 84 % av teoretisk, som beige krystaller (HPLC: 91 areal-%).

### Eksempel 8

5

Fremstilling av N-(3-guanidino-4-metylfenyl)-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzamid:

På analog måte som i eksempel 4 gir 3-guanidino-4-metylanilin (1,00 g, 6,09 mmol) og 4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzoesyre metylester (1,50 g, 6,04 mmol) i toluen (22 ml) og acetonitril (6 ml) i nærvær av  $\text{AlCl}_3$  (2,0 g, 15,0 mmol) ved 40°C 1,26 g (55 %) av tittelforbindelsen som bleke fargeløse krystaller.

### Eksempel 9

15

Fremstilling av 4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-N-[4-metyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-fenyl]-benzamid:

En suspensjon av N-(3-guanidino-4-metylfenyl)-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzamid (30 g, 79 mmol) i n-butanol (150 ml) ved 120°C under en nitrogenatmosfære behandles med 3-dimetylamino-1-pyridin-3-yl-propenon (15,3 g, 87 mmol). Den oppnådde suspensjonen varmes ved 150°C i 5 timer. Reaksjonsblandingen blir en homogen dyp orange løsning og dimetylamino fjernes ved destillasjon av n-butanol (130 ml). n-butanol (20 ml) tilsettes under destillasjon. Butylacetat (60 ml) tilsettes dråpevis ved 100°C og løsningen avkjøles til 0°C i løpet av 1 time og røres ved 0°C i 16 timer. Den oppnådde dyp orange suspensjonen filtreres fra med sug, det isolerte faste stoffet vaskes med n-butanol (2 x 50 ml) og vann (2 x 50 ml) og tørkes under vakuum ved 60°C. Utbytte: 36,4 g av tittelforbindelse, 93 % basert på teoretisk, som off white krystaller (99,6 areal-% med HPLC).

30

### Eksempel 10

Fremstilling av 4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-N-[4-metyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-fenyl]-benzamid:

Til en blanding av 4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin (172,2 mg, 1,0 mmol), N-(3-brom-4-metylfenyl)-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzamid (402,4 mg, 1,0 mmol) og natrium tert-butylat (144,2 mg, 1,5 mmol) tilsettes en blanding av rac-BINAP (31,2 mg, 0,050 mmol) og  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (13 mg, 0,013 mmol) under argon. Etter tilsetning av 3 ml xylene sonikeres suspensjonen i 10 minutter og røres deretter i 5 timer

med tilbakeløp. Etter avkjøling til romtemperatur tilsettes vann (10 ml) til den mørkebrune oljen og produktet ekstraheres fire ganger med metylenklorid (10 ml hver). De forenede organiske ekstraktene tørkes over  $MgSO_4$  og konsentreres under vakuum. Den brune oljen renses ved flashkromatografi ( $SiO_2$ , metanol). Produktet, et lysegult fast stoff, oppløses i metylenklorid, filtreres og konsentreres under vakuum. Utbytte: 484,3 mg av tittelforbindelsen, 72 % av teoretisk (99,9 areal-% med HPLC). Produktet inneholder typisk omtrent 10 % av isomerer som kan elimineres ved preparativ omvendt fasekromatografi.

#### 10 Eksempel 11

Fremstilling av N-(3-amino-4-metylfenyl)-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzamid: En løsning av N-(4-metyl-3-nitrofenyl)-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzamid (100 g, 260 mmol) i n-butanol (1 l) behandles med platina (5 %) på karbon (1,0 g). Den oppnådde suspensjonen varmes deretter til 70°C og hydrogen påføres med et trykk på 0,2 bar i en periode på 6 timer inntil hydrogenopptaket er fullstendig. Reaksjonsblandingen avkjøles til romtemperatur og filtreres n-butanol benyttes for å vaske katalysatoren. Denne løsningen er egnet for eksempel 12. For isolering reduseres produktet til en tredjedel og krystalliseres ved avkjøling ned til 0°C (HPLC: 98,0 areal-%).

20

Alternativt behandles en løsning av N-(4-metyl-3-nitrofenyl)-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzamid (60 g, 163 mmol) i etanol 90 % (300 ml) ved romtemperatur under en nitrogenatmosfære sekvensielt med platina (5 %) på karbon (6,0 g) og kaliumformiat (68,5 g, 814 mmol). Den oppnådde suspensjonen varmes så ved 80°C i en periode på 16 timer. Reaksjonsblandingen filtreres ved 70°C over en celittpute. Etanol 90 % (150 ml) og vann (150 ml) benyttes for å skylle reaktoren. Etanol fjernes fra de forenede filtratene ved destillasjon under vakuum ved en ytre temperatur på 60°C. Råproduktet separeres fra det vandige konsentratet som en olje under destillasjon, krystalliseres ved påfølgende avkjøling til 23°C i løpet av 2 timer og filtreres med sug, vaskes med etanol (200 ml) og tørkes under vakuum. Utbytte: 55 g av tittelforbindelsen, 99 % av teoretisk, som gulaktige krystaller. (HPLC: 98,0 areal-%)

30

#### Eksempel 12

35 Fremstilling av N-(3-guanidino-4-metylfenyl)-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzamid:

En suspensjon av N-(3-amino-4-metylfenyl)-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-benzamid (50 g, 144 mmol) i n-butanol (300 ml) ved 85°C behandles sekvensielt med konsentrert vandig HCl inntil pH når 2,5 (HCl 37 %, 35 g) og med en løsning av cyanamid (12,1 g, 288 mmol) i vann (12 ml) i løpet av en periode på 30 minutter. Den oppnådde reaksjonsblandingen røres ved 85°C i 20 timer hvorunder utgangsmaterialet oppløses og det 5 ønskede produktet krystalliseres ut av løsningen som dihydrokloridsaltet. Konsentrert HCl (37 %, 6,3 g) tilsettes under reaksjonen for å opprettholde pH ved 2,5. Reaksjonsblandingen kjøles så ned til romtemperatur i løpet av 1,5 timer. Produktet filtreres fra med sug, vaskes med n-butanol (3 x 50 ml) og tørkes under vakuum ved 60°C. Utbytte 10 60,7 g av dihydrokloridsaltet, 93 % av teoretisk (99 areal-% ved HPLC).

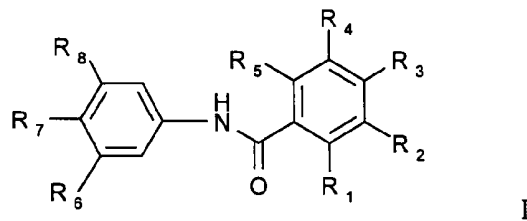
Di-hydrokloridsaltet oppløses i vann (250 ml) ved 35°C. Den vandige løsningen av NaOH (2 N, 150 ml) tilsettes og pH i løsningen økes til 13,2. Det ønskede produktet separeres fra den vandige løsningen som en olje som krystalliserer ved avkjøling til 0°C. 15 Etter 1 time med røring ved 0°C filtreres produktet fra, vaskes med en vandig løsning av K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,5 g/l, 2 x 50 ml) og tørkes under vakuum ved 50°C. Utbytte: 41,2 g av tittel-forbindelsen, 89 % av teoretisk basert på det intermediære dihydrokloridsaltet, som beige krystaller (98,7 areal-% med HLPC).

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse med formel I

5



der

10 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> og R<sub>5</sub> sammen er uafhængig af hverandre hydrogen, cyano; lavere alkyl; hydrokso- eller amino-substitueret lavere alkyl, trifluormetyl; hydrokso; lavere alkokso; lavere alkanoyloksy; amino; mono- eller di-lavere alkylamino, lavere alkanoylamino; benzoylamino; karbokso; lavere alkoksoykarbonyl og halogen;

15 R<sub>3</sub> er (4-metyl-piperaziny)-metyl;

R<sub>6</sub> er halogen, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHC(O)CF<sub>3</sub>, NHC(O)CH<sub>3</sub> eller NHC(NH)NH<sub>2</sub>,

R<sub>7</sub> er metyl, og

20

R<sub>8</sub> er hydrogen;

og der betegnelsen "lavere" angir radikaler med til og med 7 karbonatomer ,

25 eller et salt derav.

2.

Forbindelse ifølge krav 1, der R<sub>6</sub> er Br eller NHC(NH)NH<sub>2</sub>.

30 3.

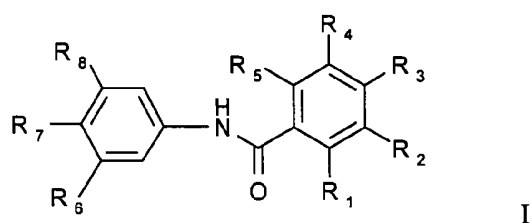
Forbindelse ifølge et hvilket som helst af de foregående kravene, der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> og R<sub>5</sub> er hydrogen.

4.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, der saltet er valgt fra klorid, bromid, mesylat, acetat eller trifluoracetat.

5 5.

Fremgangsmåte til fremstilling av en forbindelse med formel I



10 der

$R_1, R_2, R_4, R_5$  og  $R_8$  er hydrogen,

$R_3$  er (4-metyl-piperazinyI)-metyl,

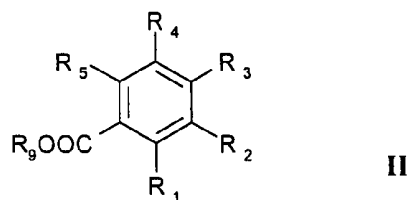
15  $R_6$  er halogen,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $NHC(O)CF_3$ ,  $NHC(O)CH_3$  eller  $NHC(NH)NH_2$ , og

$R_7$  er metyl,

eller et salt derav,

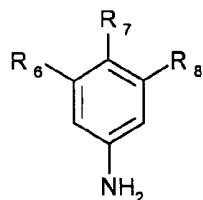
20

der en forbindelse med formel II



reageres med et amin med formel III

25



III

A) der  $R_9$  = metyl, etyl eller aryl: i nærvær av

- 1) en Lewis syre valgt fra  $\text{AlMe}_3$ ,  $\text{AlEt}_3$ ,  $\text{AlBu}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{EtAlCl}_2$ ,  $\text{MeAlCl}_2$ ,
- 5  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  eller de tilsvarende sesquikloridene,
- 2) et organisk løsningsmiddel, og eventuelt
- 3) en base,

og det oppnådde produktet hydrolyseres;

10 eller

B) der  $R_9$  = hydrogen: i nærvær av

- 1) tinonylklorid,
- 2) et organisk løsningsmiddel, og eventuelt
- 15 3) en base

6.

Fremgangsmåte ifølge krav 5, der Lewis syren i A) er valgt fra  $\text{AlMe}_3$ ,  $\text{AlEt}_3$ ,  $\text{AlBu}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{EtAlCl}_2$  og  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ .

20

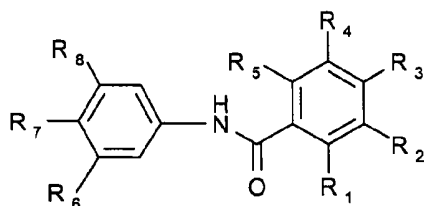
7.

Fremgangsmåte ifølge krav 5 eller 6, der fremgangsmåten utføres ved en temperatur på  $20^\circ\text{C}$  til  $80^\circ\text{C}$ .

25

8.

Fremgangsmåte til fremstilling av forbindelser med formel I



I

der

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> og R<sub>8</sub> er hydrogen,

R<sub>3</sub> er (4-metyl-piperazinyl)-metyl,

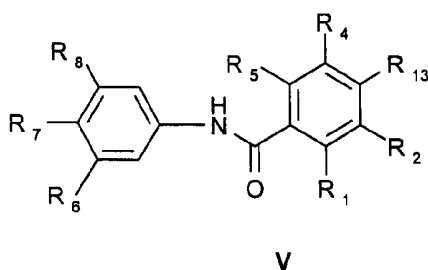
5

R<sub>6</sub> er Br, Cl, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHC(O)CF<sub>3</sub>, NHC(O)CH<sub>3</sub> eller NHC(NH)NH<sub>2</sub>, og

R<sub>7</sub> er metyl,

10 eller et salt derav,

der en forbindelse med formel V



15

der

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> og R<sub>8</sub> er hydrogen,

20 R<sub>6</sub> er Br, Cl, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHC(O)CF<sub>3</sub>, NHC(O)CH<sub>3</sub> eller NHC(NH)NH<sub>2</sub>, og

R<sub>7</sub> er metyl, og

R<sub>13</sub> er metyl substitueret med et halogen,

25

reageres med en forbindelse med formel R<sub>1,4</sub>-H,

der

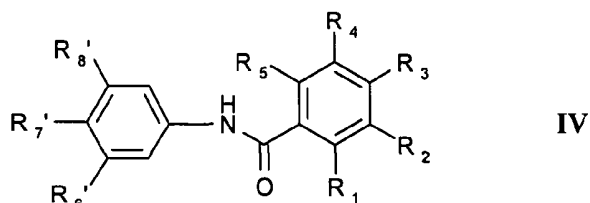
R<sub>1,4</sub>-H er N-metyl-piperazin,

30

eller et salt derav.

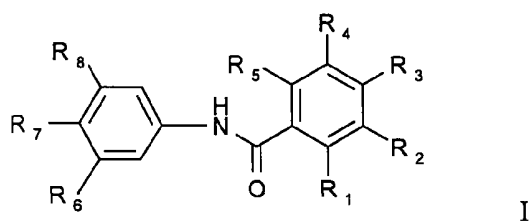
9.

Fremgangsmåte til fremstilling av forbindelser med formel IV



- 5 der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  og  $R_8'$  er hydrogen,  $R_3$  er (4-metyl-piperazinyll)-metyl,  $R_6'$  er 4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamino, og  $R_7'$  er metyl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv,

ved å reagere en forbindelse med formel (I),

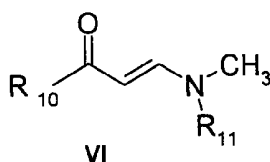


10

der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  og  $R_5$  er hydrogen,  $R_3$  er (4-metyl-piperazinyll)-metyl,  
 $R_6$  er  $\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ ,

- 15  $R_7$  er metyl, og  
 $R_8$  er hydrogen,

med en forbindelse med formel (VI)



20

der  $R_{10}$  er 3-pyridyl og  $R_{11}$  er metyl.