



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

**(11) PI 0414059-1 B1**



**(22) Data do Depósito: 24/08/2004**

**(45) Data de Concessão: 06/11/2018**

**(54) Título:** SÍNTESE SELETIVA DE PIRIMIDINAS SUBSTITUÍDAS EM CF3

**(51) Int.Cl.:** C07D 239/42; A61P 35/00.

**(30) Prioridade Unionista:** 05/09/2003 US 60/500,733.

**(73) Titular(es):** PFIZER PRODUCTS INC..

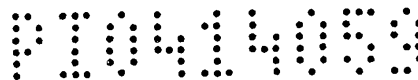
**(72) Inventor(es):** JOHN CHARLES KATH; DANIEL TYLER RICHTER; MICHAEL JOSEPH LUZZIO.

**(86) Pedido PCT:** PCT IB2004002744 de 24/08/2004

**(87) Publicação PCT:** WO 2005/023780 de 17/03/2005

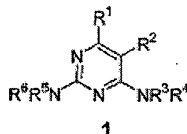
**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 02/03/2006

**(57) Resumo:** "SÍNTESE SELETIVA DE PIRIMIDINAS SUBSTITUÍDAS EM CF3". A presente invenção refere-se com um método de preparar um composto de fórmula (I) em que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> e R<sup>3</sup>-R<sup>4</sup> são como aqui definido. O método inclui reagir um composto de fórmula (II) com uma amina de fórmula (III) (HNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>) na presença de um ácido de Lewis e uma base não-nucleófila. A porção 2,4-diaminopirimidina é um componente comum em várias moléculas semelhantes a fármaco biologicamente ativas e verificou-se que derivados de pirimidina são úteis no tratamento de crescimento celular anormal, tal como câncer, em mamíferos.



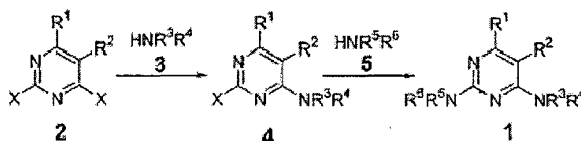
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "SÍNTESE SELETIVA DE PIRIMIDINAS SUBSTITUÍDAS EM CF<sub>3</sub>".

Antecedentes da Invenção



A porção 2,4-diaminopirimidina (**1**) é um componente comum de várias moléculas similares a droga biologicamente ativas. Verificou-se que os derivados de pirimidina são úteis no tratamento do crescimento celular anormal, tal como câncer, em mamíferos. Estas porções são comumente sintetizadas começando com o intermediário pirimidina **2** (em que "X" é um grupo de saída; mais comumente um halogênio) e um equivalente de amina **3**, HNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (ver Esquema 1 abaixo). Para a grande maioria das reações que envolvem pirimidinas de fórmula **2** e aminas de fórmula **3**, é sabido que esta primeira adição de amina ocorre preferencialmente (ou exclusivamente) na posição 4 mais reativa de pirimidina (*Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines*, Volume **52**, Wiley, Nova Iorque 1994, p. 371.) para proporcionar o intermediário **4**. Os fatores primários que influenciam a seletividade desta adição inicial de amina são os efeitos estereoeletrônicos associados com substituintes presentes tanto na pirimidina **2** como na amina **3** e em menor grau no solvente reacional. O aquecimento subsequente de **4** com uma segunda amina (**5**) proporciona a 2,4-diaminopirimidina **1** desejada.

ESQUEMA 1

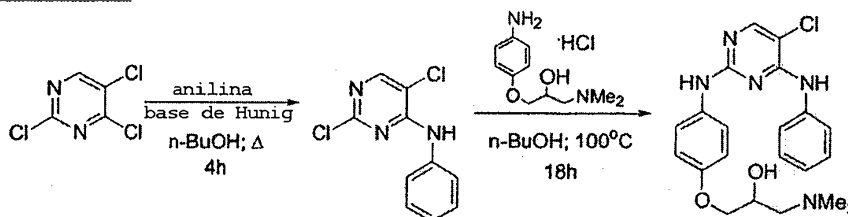


Um exemplo representativo da química anteriormente referida pode ser encontrado em WO 00391901 e está indicado no esquema 2. Outros exemplos que utilizam este esquema sintético geral incluem Montebugnoli *et al.*, *Tetrahedron* 2002, (58), p. 2147. *Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines*, Volume **52**, Wiley, Nova Iorque 1994, pp. 371-417. A adição seletiva de amina a 2,4-dicloro-5-carboxamidopirimidinas está

## 2

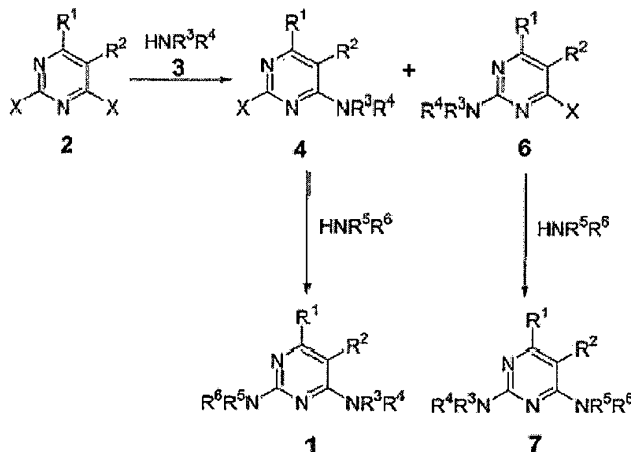
descrita em WO 02/04429. Adições seletivas de amina a 2,4-dicloro-5-halopirimidinas estão descritas em WO 01/65655.

### ESQUEMA 2



Apesar de existirem vários exemplos gerais em que pirimidinas específicas (2), aminas (3) ou condições reacionais proporcionam misturas não-seletivas de 2-cloro-4-amino-pirimidina (4) e a 2-amino-4-cloro-pirimidina isomérica (6) (Esquema 3), estas reações têm uma utilidade limitada não só devido à sua falta de seletividade (e o seu impacto no rendimento global) mas também porque a separação dos isômeros resultantes é geralmente extremamente difícil. É geralmente requerida HPLC preparativa como um meio para isolar individualmente os isômeros puros (4 e 6), que podem então ser novamente transformados em compostos tais como 1 ou o seu isômero 7 respectivamente.

### ESQUEMA 3



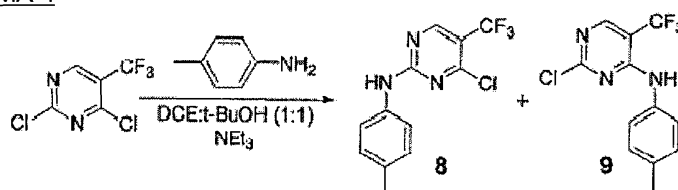
Um exemplo deste tipo de reação que proporciona misturas de isômeros é a adição de 4-metil-anilina a 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina (Esquema 4). Esta pirimidina deficiente em elétron tem uma ligeira preferên-

# P I M I D I N A S

cia para adição de amina à posição 2 de pirimidina. A análise por HPLC da mistura reacional bruta mostra uma mistura de 1,4 a 1 e (4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-p-tolil-amina (**8**) e (2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-il)-p-tolil-amina (**9**). Outros exemplos de adição de amina não-seletiva a

5 2,4-dihalogopirimidinas estão descritos em *Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines*, Volume **52**, Wiley, Nova Iorque 1994, pp. 371-417. Luo *et al. Tetrahedron Lett.*, 2002, (**43**) p. 5739. Yoshida *et al. J. Chem. Soc, Perkin Trans. I: Organic and Bioorganic Chemistry*, 1992 (**7**) p. 919. EP 647639 descreve adições de piperidinas a 2,4-dicloropirimidina.

## 10 ESQUEMA 4

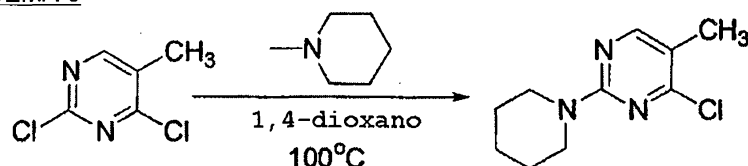


Em contraste com as reações descritas acima, existem apenas poucos exemplos muito específicos em que uma amina (**3**) é adicionada a uma pirimidina de fórmula **2** de uma forma seletiva para proporcionar preferencialmente a 2-amino-4-cloro-pirimidina **6**. O exemplo mais significativo

15 deste tipo de reação é a adição de N-metil piperidina a 2,4-dicloro-5-metil pirimidina para proporcionar 4-cloro-5-metil-2-piperidinopirimidina (Esquema 5) encontrado em Yoshida *et al. J. Chem. Soc, Perkin Trans. I: Organic and Bioorganic Chemistry*, 1992 (**7**) p. 919. Neste caso, o efeito estérico do substituinte 5-metila na pirimidina acoplado com o fato do nucleófila amina ser

20 uma amina terciária (em vez de ser primária ou secundária) proporciona a adição seletiva de piperidina à posição 2 de pirimidina.

## ESQUEMA 5



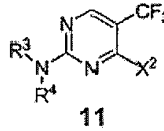
## Sumário da Invenção

25

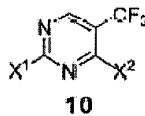
Verificou-se surpreendentemente que pela adição de um ácido

4

de Lewis ao meio reacional, pode adicionar-se seletivamente uma funcionalidade amina à posição C-2 de um anel pirimidina substituído em CF<sub>3</sub>. Assim, a presente invenção refere-se a um processo para preparar um composto de fórmula **11**



- 5 em que X<sup>2</sup> é um grupo de saída tal como um halogeneto, sulfonato de arila, sulfonato de alquila, sulfonato de perfluoroalquila, sulfinato de arila ou sulfinato de alquila; e
- R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, um grupo aromático e um grupo alifático; ou tomados conjuntamente -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> podem formar um anel aromático ou alifático com 4 a 11 membros;
- em que o processo compreende fazer reagir um composto de fórmula **10**



- com uma amina de fórmula **3** (HNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>) na presença de um ácido de Lewis e uma base não-nucleófila para formar um composto de fórmula **11**, em que X<sup>1</sup>
- 15 é um grupo de saída como um halogeneto, sulfonato de arila, sulfonato de alquila, sulfonato de perfluoroalquila, sulfinato de arila ou sulfinato de alquila.

- Em uma modalidade preferida, amina **3** é uma amina aromática e utiliza-se 0,25-10 equivalentes de ácido de Lewis em relação à quantidade de pirimidina **10**, e preferencialmente utiliza-se 0,5-3,0 equivalentes de ácido de Lewis em relação à quantidade de pirimidina **10**.
- 20

Em uma modalidade preferida alternativa, a amina **3** é uma amina alifática e utiliza-se 0,5-10 equivalentes de ácido de Lewis em relação à quantidade de pirimidina **10** e preferencialmente utiliza-se 1-4 equivalentes de ácido de Lewis em relação à quantidade de pirimidina **10**.

- 25 Em outra modalidade preferida, X<sup>1</sup> e X<sup>2</sup> são iguais ou diferentes e cada um é independentemente halogeneto e o ácido de Lewis é um sal de

zinco ou magnésio.

Em uma modalidade mais preferida,  $X^1$  e  $X^2$  são cloreto e o ácido de Lewis é cloreto de zinco.

Os compostos preparados pelo método da presente invenção incluem todos os estereoisômeros (por exemplo, isômeros cis e trans) e todos os isômeros óticos dos compostos de fórmula **11** (por exemplo, enantiômeros R e S) bem como misturas racêmicas, diastereoméricas e outras misturas destes isômeros.

Os compostos e os sais preparados pelo método da presente invenção podem existir em várias formas tautoméricas, incluindo a forma enol e imina, e a forma ceto e enamina e isômeros geométricos e as suas misturas. A preparação de todas estas formas tautoméricas está incluída no âmbito da presente invenção. Os tautômeros existem como misturas de um conjunto tautomérico em solução. Na forma sólida, geralmente predomina um tautômero. Apesar de a preparação de um tautômero poder ser descrita, a presente invenção abrange a preparação de todos os tautômeros dos presentes compostos.

A presente invenção inclui também a preparação de atropisômeros da presente invenção. Os atropisômeros referem-se a compostos de fórmula **11** que podem ser separados em isômeros rotacionalmente restritos.

Os compostos preparados pelo método da presente invenção podem conter ligações duplas similares a uma ligação olefínica. Quando estas ligações estão presentes, os compostos podem existir em configurações cis e trans e como suas misturas e a presente invenção contempla a preparação destes compostos.

Tal como aqui utilizado, o termo "aromático", e especificamente, um "grupo aromático" refere-se a um radical arila ou heteroarila como aqui definido.

Além disso, uma "amina aromática" ou "radical amina aromática" refere-se a qualquer amina ou radical amina ligado a pelo menos um átomo de carbono  $sp^2$  que é parte de um grupo arila ou heteroarila. Uma amina ou radical amina serão referidos como uma amina aromática ou radical mesmo

## 6

se o nitrogênio da amina estiver ligado a um hidrogênio ou a um átomo de carbono  $sp^3$ , além do átomo de carbono  $sp^2$ . Assim, por exemplo cada  $-HN(C_6-C_{10})$ arila e  $-N((C_1-C_6)$ alquil) $(C_6-C_{10})$ arila) refere-se a radicais amina aromática como aqui definido, apesar do fato de cada nitrogênio da amina

5 estar ligado a substituintes não-aromáticos.

O termo "arila" refere-se a radicais aromáticos tais como fenila, naftila, tetrahidronaftila, indanila e outros similares. Um grupo "arila" pode estar opcionalmente substituído com 1-3 substituintes adequados, como aqui definido. "Arila" refere-se também a um radical fenila fundido a um heterociclo não-aromático. Exemplos destes grupos incluem mas não se limitam a 2-

10 oxo-indolinila, cromanila, indolinila e 2-oxo-3,4-dihidroquinolinila opcionalmente substituídas por 1 a 3 substituintes adequados.

Tal como aqui utilizado, o termo "heteroarila" refere-se a um grupo heterocíclico aromático geralmente com um heteroátomo selecionado de O, S e N no anel, em que o grupo heterocíclico aromático pode estar substituído com até três substituintes adequados como aqui definido. Além do referido um heteroátomo, o grupo heterocíclico aromático pode ter opcionalmente até quatro átomos de N no anel. Exemplos de grupos heteroarila incluem mas não se limitam a piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, tienila, furila, imidazolila, pirrolila, oxazolila (por exemplo, 1,3-oxazolila, 1,2-

20 oxazolila), tiazolila (por exemplo, 1,2-tiazolila, 1,3-tiazolila), pirazolila, tetrazolila, triazolila (por exemplo, 1,2, 3-triazolila, 1,2,4-triazolila), oxadiazolila (por exemplo, 1,2,3-oxadiazolila), tiadiazolila (por exemplo, 1,3,4-tiadiazolila), quinolila, isoquinolila, benzotienila, benzofurila, indolila, e outros similares;

25 opcionalmente substituídos por 1 a 3 substituintes adequados. Alternativamente, qualquer carbono no anel,  $-CH-$ , do grupo heteroarila anteriormente referido, pode estar substituído por um grupo selecionado de  $-C=O$  ou  $-SO_2$ . "Heteroarila" refere-se também a um dos grupos heteroarila anteriormente referidos fundido com um heterociclo não-aromático. Exemplos destes grupos

30 incluem mas não se limitam a 1,3-Dihidro-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona, 3,4-Dihidro-1H-[1,8]naftiridin-2-ona, 1,3-Dihidro-pirrol[2,3-b]piridina e 3,4-Dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridina.

# 7

"Grupo alifático" refere-se a um radical alquila, cicloalquila ou heterocicloalquila, como aqui definido. Os grupos alifáticos podem estar substituídos com até três substituintes adequados como aqui definido.

5 Tal como aqui utilizado, o termo "amina alifática" ou "radical amina alifático" refere-se a qualquer amina ou radical amina no qual a amina ou átomo de nitrogênio do radical está ligado a um carbono  $sp^3$  que faz parte de um grupo alquila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Os grupos amina alifática podem estar substituídos com até três substituintes adequados tal como aqui definido.

10 O termo "alquila" refere-se a grupos alquila  $C_1$ - $C_{10}$  lineares ou ramificados (tais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, etc.) opcionalmente substituídos por 1 a 3 substituintes adequados tal como aqui definido.

15 O termo "cicloalquila" ou "ciclila" refere-se a um anel carbocíclico  $C_3$ - $C_{12}$  mono, bicíclico ou tricíclico (por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, ciclooctila, ciclonoila, ciclopentenila, ciclohexenila, biciclo[2.2.1]heptanila, biciclo[3.2.1]octanila e biciclo[5.2.0]-nonanila), etc.) que está opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes adequados como aqui definido. As espécies bicíclicas ou tricíclicas podem estar fundidas, em ponte ou espirocíclicas. Assim, exemplos de grupos "cicloalquila" ou "ciclila", tal como aqui definido, incluem, mas não se limitam a ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, ciclohexenila, biciclo[2.2.1]heptanila, biciclo[3.2.1]octanila, biciclo[3.1.0]hexila e espiro[2.4]heptila.

25 O termo "heterocicloalquila" ou "heterociclila" ou "heterociclo" refere-se a um grupo mono, bicíclico ou tricíclico que contém 3 a 9 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de -N, -NR, -O-, -S-, -SO ou -SO<sub>2</sub>, em que o radical cíclico está opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes adequados como aqui definido. As espécies bicíclicas ou tricíclicas podem estar fundidas, em ponte ou espirocíclicas. Exemplos destes grupos incluem mas não se imitam a azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, tetrahidrofurana, oxetanina, tiomorfolina, quinuclidina, 5-aza-

30

espiro[2.4]heptila e 3-aza-biciclo[3.1.0]hexila.

Tal como aqui utilizado, o termo "halogênio" inclui flúor, cloro, bromo ou iodo ou fluoreto, cloreto, brometo ou iodeto.

Tal como aqui utilizado, o termo "carbonila" ou "(C=O)" (como  
5 utilizado em frases tais como alquilcarbonila, alquil-(C=O)- ou alcoxicarbonila) refere-se ao ligante da porção  $>C=O$  a uma segunda porção tal como um grupo alquila ou amina (isto é, um grupo amido).

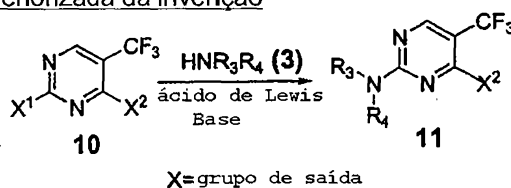
Quando  $-NR^3R^4$  ou  $-NR^5R^6$  tomados conjuntamente formam uma  
10 amina cíclica, a referida amina pode ser um anel mono, bicíclico ou tricíclico que compreende 3 a 9 átomos de carbono e 0 a 3 heteroátomos selecionados de -N, -O-, -S-, -SO ou  $-SO_2$  (excluindo o átomo de nitrogênio em  $-NR^3R^4$  ou  $-NR^5R^6$ ). A amina cíclica pode estar opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes adequados como aqui definido. As espécies bicíclicas ou tricíclicas podem estar fundidas, em ponte ou espirocíclicas. Exemplos destas aminas cíclicas incluem mas não se limitam a morfolina, azetidina, piperazina, piperidina, pirrolidina, indolina, tiomorfolina.  
15

Um "substituinte adequado" pretende significar um grupo funcional química e farmacologicamente aceitável. Estes substituintes adequados para os grupos arila, heteroarila, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila anteriormente referidos podem ser descritos facilmente pelos versados na técnica. Exemplos ilustrativas dos referidos substituintes adequados incluem, mas não se limitam a, hidrogênio, grupos halo, grupos perfluoroalquila, grupos perfluoroalcóxi, grupos alquila, grupos alquenila, grupos alquinila, grupos hidróxi, grupos oxo, grupos alquiltio, grupos ariltio, grupos alquilsulfonila, grupos arilsulfonila, grupos heteroarilsulfonila, grupos sulfonato de alquila, grupos sulfonato de arila, grupos sulfonato de perfluoroalquila, grupos alcóxi, grupos arila ou heteroarila, grupos cicloalquila ou heterocicloalquila, grupos arilóxi ou heteroarilóxi, grupos aralquila ou heteroaralquila, grupos aralcóxi ou heteroaralcóxi, grupos  $HO-(C=O)-$ , grupos amina, grupos alquila e dialquilamino, grupos carbamoila, grupos alquilcarbonila, grupos alcoxicarbonila, grupos alquilaminocarbonila, grupos dialquilaminocarbonila, grupos sulfonamido, grupos alquilsulfonamido, grupos dialquilsulfonamido, grupos amido,  
20  
25  
30

grupos N-aca, grupos arilcarbonila, grupos ariloxicarbonila e outros similares. Os grupos metileno podem também estar substituídos por um grupo carbonila (C=O). Aqueles versados na técnica compreenderão que muitos substituintes podem estar substituídos por substituintes adicionais.

- 5 "Modalidades", tal como aqui utilizada, refere-se a grupamentos específicos de compostos ou utilizações em subgêneros individuais. Cada subgênero pode ser reconhecível de acordo com um substituinte específico tal como um grupo R<sup>3</sup> ou R<sup>4</sup> específico. Outros subgêneros são reconhecíveis de acordo com combinações de vários substituintes, tal como todos os  
10 compostos em que R<sup>3</sup> é hidrogênio e R<sup>4</sup> é (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, opcionalmente substituída por -(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)ciclila.

Descrição pormenorizada da invenção



- Os compostos de fórmula **11** podem ser preparados pela reação de pirimidina **10** e um nucleófila amina primária ou secundária (**3**) na presen-  
15 ça de um ácido de Lewis e de uma base não-nucleófila em um solvente orgânico ou mistura de solventes. Os grupos de saída (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, que podem ser iguais ou diferentes) em pirimidina **10** adequada para deslocação, incluem mas não se limitam a halogenetos, sulfonatos e sulfinatos. Preferencialmente, cada grupo de saída é um halogeneto. Em outra modalidade preferida, o  
20 halogênio é um cloreto. Nucleófilos amina primária e secundária incluem aminas aromáticas, alifáticas ou cíclicas como descrito acima. Ácidos de Lewis incluem mas não se limitam aos sais de Zn, Mg, Sn, Ti, Al, B, Li, Ag, Na, K, Ca, Va, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, In, Zr, Sm e Cu. Em uma modalidade preferida, os sais de Zn, Mg, Sn, Ti, Al, B, Li, Ag, e Cu são preferidos. Mais preferencialmente, um sal de Zn ou Mg é utilizado como o ácido de Lewis. Equi-  
25 valentes adequados de ácido de Lewis em relação à quantidade de pirimidina **10** necessários para efetuar adição seletiva de amina estão na faixa de 0,25-10 equivalentes, e preferencialmente 0,5-3 equivalentes quando o nu-

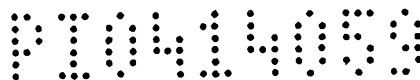


tamento de crescimento celular anormal, tal como câncer, em mamíferos. Por exemplo, os compostos **12-15** são inibidores de proteína quinase. Em particular, os compostos de fórmula **12** são inibidores seletivos de determinadas tirosino quinases receptoras e não receptoras, por exemplo, FAK (quinase de adesão focal). Compostos como estes estão descritos nos pedidos de patente U.S. números de série 10/734 039 (número do documento de advogado PC25339) e 10/733215 (número de documento de advogado PC25937).

#### EXEMPLOS

Os exemplos que se seguem ilustram a preparação dos compostos da presente invenção. Os dados RMN estão descritos em partes por milhão e são referenciados ao sinal lock do deutério do solvente da amostra. Os reagentes comerciais foram utilizados sem mais purificação. THF refere-se a tetrahidrofurano e DMF refere-se à N,N-dimetilformamida. A cromatografia refere-se à cromatografia em coluna utilizando sílica-gel .040 mm e executada em condições de cromatografia instantânea. Os espectros de massa de baixa resolução (LRMS) foram registados em uma plataforma de ionização química à pressão atmosférica Fisons, que utiliza uma mistura 50/50 de acetonitrila/água com ácido fórmico a 0,1% como o agente ionizante. Todas as reações não-aquosas foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio por conveniência e para maximizar os rendimentos. A concentração sob pressão reduzida significa que foi utilizado um evaporador rotativo. Os nucleófilos de amina aromática ou alifática foram adquiridos e utilizados sem mais purificação ou preparados de acordo com métodos correntes de síntese de amina conhecidos pelos versados na técnica.

Quando se refere à cromatografia HPLC nas preparações e nos exemplos adiante, as condições gerais utilizadas, a menos que contrariamente indicado, são as seguintes. A coluna utilizada é uma coluna RXC18 ZORBAX (fabricada por Hewlett Packard) com 150 mm distância e 4,6 mm de diâmetro interior. As amostras são testadas em um sistema Hewlett Packard-1100. Utiliza-se um método gradiente de solvente com 100% de acetato de amônio/tampão de ácido acético (0,2 M) a 100% de acetonitrila durante



10 minutos. O sistema prossegue em um ciclo de lavagem com 100% de acetonitrila durante 1,5 minuto e em seguida 100% de solução de tampão durante 3 minutos. A vazão durante este período é uma constante de 3 mL/minuto.

#### 5 Exemplo 1

Preparação de 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina: 5-Trifluorometiluracila (250 g, 1,39 mol) e oxicloreto de fósforo (655 mL, 6,94 moles, 5 equiv.) foram carregados em um frasco de 4 gargalos de 3 L equipado com um agitador mecânico, um condensador a refluxo, uma ampola de adição e um termoacoplador interno. Os conteúdos foram mantidos sob uma atmosfera de nitrogênio enquanto se adicionou ácido fosfórico concentrado (85% em peso, 9,5 mL, 0,1 equiv.) em uma porção à pasta fluida resultando em um exotermo moderado. Adicionou-se então gota a gota diisopropiletilamina (245 mL, 1,39 mol, 1 equiv.) durante 15 minutos a uma taxa tal que a temperatura interna da reação chegou a 85-90°C no final da adição. No final da adição de amina a mistura reacional era uma solução amarelo clara homogênea. O aquecimento foi iniciado e a solução amarela foi mantida a 100°C durante 20 horas, altura em que a análise por HPLC da mistura reacional indicou que o material de partida estava consumido. Retirou-se o aquecimento externo e os conteúdos do frasco foram arrefecidos para 40°C e em seguida adicionados gota a gota a uma mistura arrefecida de HCl 3 N (5 L, 10 equiv.) e éter dietílico (2 L) mantendo a temperatura do reator de desativação entre 10 e 15°C. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída uma vez com éter (1 L). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com 25 água até as lavagens estarem neutras (5 x 1,5 L lavagens), secas com MgSO<sub>4</sub> e concentradas para proporcionar 288 g (95% de rendimento de um óleo amarelo-laranja claro com 96% de pureza (HPLC). Este material pode ser mais purificado por destilação (p.e. 109°C a 79 mmHg).

#### Exemplo 2

30 Procedimento geral para adição de amina não-seletiva:

Método A: Uma mistura de (2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-il)-p-tolil-amina (9) e (4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-p-tolil-amina (8) A uma solução de

5-trifluorometil-2,4-dicloropirimidina (500 mg; 2,3 mmoles) em DCE/*t*-butanol (20 mL) adicionou-se 4-metilanilina (247 mg; 1 equiv.) seguido por adição gota a gota de trietilamina (1,1 equiv.). Após agitação de um dia para o outro a reação foi concentrada e retomada em acetato de etila, lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente foi removido. A análise por HPLC analítica revelou que a reação em bruto continha uma mistura 1,4:1 de 8:9. A mistura resultante de isômeros foi separada em um sistema de HPLC preparativa Shimadzu utilizando um gradiente corrente (Waters X Terra Prep MSC<sub>18</sub> coluna 5m, 50 x 50 mm; 0,1% de NH<sub>4</sub>OH em 40-90% ACN/H<sub>2</sub>O 75 mL/min, 15 min eluição de gradiente) para proporcionar; (2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-il)-*p*-tolil-amina (**9**) (122 mg): <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,35 (s, 3H), 6,99 (br s, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 163,9, 157,6, 156,0 (q, J = 5 Hz), 136,1, 133,7, 130,0, 123,8 (q, J = 270 Hz), 122,8, 106,6 (q, J = 32 Hz), 21,2; tempo de retenção HPLC: 7,236 min. LRMS (M<sup>+</sup>): 288,1, 290,1 e ((4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-*p*-tolil-amina (**8**) (205 mg): <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 2,33 (s, 3H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,46 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 160,9, 157,6 (br), 134,8, 129,9, 122,8 (q, J = 269 Hz), 121,1, 113,7 (q, J = 34 Hz), 21,1; tempo de retenção HPLC: 8,137 min. LRMS (M<sup>+</sup>): 288,1, 290,1. A confirmação das estruturas dos dois isômeros foi obtida por análise por raios X de cristais únicos.

Procedimentos gerais para a adição seletiva de aminas utilizando um ácido de Lewis:

25 Método B: (4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-*p*-tolil-amina (**8**). A uma solução de 5-trifluorometil-2,4-dicloropirimidina (2 g; 9,2 mmoles) em 1:1 de DCE/*t*-BuOH (80 mL) adicionou-se cloreto de zinco (11 mL de uma solução 1 M em éter; 1,2 equiv.) a 0°C. Após uma hora, adicionou-se 4-metilanilina (988 mg; 1 equiv.) seguido pela adição gota a gota de uma solução de trietilamina (1,03 g; 1,1 equiv.) em 10 ml de DCE/*t*-BuOH. Após agitação, durante 30 1,5 hora, a reação foi concentrada. A análise por HPLC analítica revelou que a reação em bruto continha < 5% do isômero 9. O produto desejado 8 foi

obtido como um sólido branco (2,25 g; 85%) após cristalização a partir de metanol. Tempo de retenção HPLC: 8,169 min. LRMS ( $M^+$ ): 288,2, 290,1.

A aplicação do Método B com uma variedade de outras aminas permite a preparação de várias outras 2-amino-4-cloro-5-trifluorometilpirimidinas incluindo, mas sem se limitar às abaixo descritas.

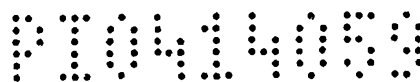
5 5-(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona:  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  3,29 (s, 2H), 6,76 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,39 (d,  $J = 8,3$  Hz), 7,51 (br s, 1 H), 8,71 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 10,49 (s, 1H).  $^{13}C$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  177,0, 161,3, 158,7 (br), 140,7, 132,8, 10 126,9, 123,7 (q,  $J = 268$  Hz), 121,0, 118,7, 111,2 (q,  $J = 32$  Hz), 109,6, 36,7; tempo de retenção HPLC: 5,759 min. LRMS ( $M^+$ ) 329,1, 331,1.

(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(4-metóxi-fenil)-amina:  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3,80 (s, 3H), 6,91 (d,  $J = 9,1$  Hz, 2H), 7,38 (br s, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 8,50 (s, 1H);  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  15 161,1, 157,6 (br), 157,2, 130,3, 123,2, 122,9 (q,  $J = 269$  Hz), 114,5, 113,5 (q,  $J = 34$  Hz), 112,5, 55,7; tempo de retenção HPLC: 7,550 min. LRMS ( $M^+$ ) 304,2, 306,1.

(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(4-nitro-fenil)-amina:  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,80 (br s, 1 H), 7,82 (d,  $J = 24$  Hz, 2H), 8,26 (d,  $J = 23$  Hz, 2H), 8,67 (s, 1 H);  $^{13}C$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  160,7, 158,9 (q, 20 4,5 Hz), 158,6, 145,7, 142,7, 125,6, 123,3 (q,  $J = 269$  Hz), 120,0, 113,8 (q,  $J = 34$  Hz); tempo de retenção HPLC: 7,720 min. LRMS ( $M^+$ ) 318,3, 320,3.

(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(3,4-dicloro-fenil)-amina:  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,39 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 8,60 (s, 1H);  $^{13}C$  25 RMN( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  160,2, 159,8, 157,6 (q,  $J = 5$  Hz), 137,2, 133,2, 130,9, 127,9, 112,6 (q,  $J = 270$  Hz), 121,9, 119,5, 115,0 (q,  $J = 34$  Hz); tempo de retenção HPLC: 8,837 min. LRMS ( $M^+$ ) 342,1, 344,1.

(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-o-tolil-amina:  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,30 (s, 3H), 7,15 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,35 (d,  $J = 7,5$  Hz, 30 1H), 8,51 (s, 1H);  $^{13}C$  RMN( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  161,5, 159,7, 157,8 (q,  $J = 4,5$  Hz), 135,4, 131,1, 127,0, 126,3, 124,0, 122,8 (q,  $J = 270$  Hz), 113,8 (q,  $J = 34$  Hz), 18,3; tempo de retenção HPLC: 7,663 min. LRMS ( $M^+$ ) 288,1, 290,1.



(3-Cloro-fenil)-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina:  $^1\text{H}$

RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (br s, 1 H), 7,41 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  60,4, 159,7, 157,6 (q, J = 4,5 Hz), 138,8, 135,1, 124,6, 122,6 (q, J = 269 Hz), 120,4, 118,3, 114,7 (q, J = 34 Hz); tempo de retenção HPLC: 8,301 min. LRMS ( $\text{M}^+$ ) 308,1, 310,1.

(4-Cloro-fenil)-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina:  $^1\text{H}$

RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,33 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,56 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  160,5, 159,7, 157,6 (q, J = 5 Hz), 136,2, 129,8, 129,4 122,7 (q, J = 270 Hz), 118,6, 114,4 (q, J = 34 Hz); tempo de retenção HPLC: 8,316 min. LRMS ( $\text{M}^+$ ) 308,1, 310,0.

(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-metil-p-tolil-amina:  $^1\text{H}$  RMN

( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,36 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 8,39 (br s, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  162,4, 159,1, 157,2, 141,3, 137,3, 130,4, 126,4, 123,2 (q, J = 269 Hz), 111,7 (q, J = 34 Hz), 39,6, 21,4; tempo de retenção HPLC: 8,708 min. LRMS ( $\text{M}^+$ ) 302,2, 304,1.

(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(3-oxazol-5-il-fenil)-amina:

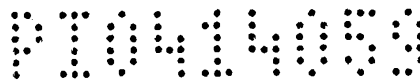
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7,44 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,78 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN( $\text{DMSO-d}_6$ , 100 MHz)  $\delta$  161,2, 158,9 (br), 158,4, 152,6, 151,0, 139,8, 130,2, 128,5, 123,6 (q, J = 269 Hz), 122,9, 121,2, 120,1, 116,4, 112,3 (q, J = 34 Hz); tempo de retenção HPLC: 7,374 min. LRMS ( $\text{M}^+$ ) 341,2, 343,1.

4-(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida:  $^1\text{H}$

RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7,26 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 8,44 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 10,87 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 100 MHz)  $\delta$  168,0, 161,0, 158,9 (br), 158,4, 141,8, 129,6, 129,0, 123,5 (q, J = 268 Hz), 119,9, 112,6 (q, J = 34 Hz); tempo de retenção HPLC: 5,605 min. LRMS ( $\text{M}^+$ ) 317,1, 319,3.

(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(4-metanossulfonil-fenil)-

amina:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  3,15 (s, 3H), 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,89 (s, 1H), 11,10 (s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ,



100 MHz)  $\delta$  60,9, 158,9 (br), 158,5, 143,9, 135,3, 128,8, 123,4 (q, J = 269 Hz), 120,4, 113,3 (q, J = 34 Hz), 44,5; tempo de retenção HPLC: 6,542 min. LRMS ( $M^+$ ) 352,1, 354,1.

5 4-(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)benzenossulfonamida:  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7,25 (s, 2H), 7,76 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,1, 2H), 8,85 (s, 1H), 10,98 (s, 1H);  $^{13}C$  RMN(DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  161,0, 158,9 (br), 158,5, 142,2, 139,2, 127,3, 123,5 (q, J = 269 Hz), 120,3, 113,0 (q, J = 33 Hz); tempo de retenção HPLC: 5,983 min. LRMS ( $M^+$ ) 353,2, 355,2.

10 Para os casos em que o nucleófila amina é alifático ou é uma amina aromática com aptidão para servir como um ligando multidentado para o ácido de Lewis, são necessários equivalentes adicionais de ácido de Lewis para a reação continuar de forma seletiva.

15 Método C: N-(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-N',N'-dimetil-benzeno-1,4-diamina: A uma solução de 5-trifluorometil-2,4-dicloropirimidina (500 mg; 2,3 mmol) em 1:1 de DCE/*t*-BuOH (20 mL) adicionou-se cloreto de zinco (5,1 mL de uma solução 1 M em éter; 2,2 equiv.) a 0°C. Após uma hora, N,N-dimetil-1,4-fenilenodiamina (313 mg; 1 equiv.) foi adicionada seguida pela adição gota a gota de uma solução de trietilamina (279 mg; 1,1 equiv.) em 5 mL de 20 DCE/*t*-BuOH. Após agitação, durante 24 horas, a reação foi concentrada. O produto foi obtido como um sólido verde claro (531 mg; 73%) após cristalização a partir de 25% de H<sub>2</sub>O/metanol.  $^1H$  RMN(DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  2,83 (s, 6H), 6,69 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 10,32 (s, 1H);  $^{13}C$  RMN(CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  161,3, 158,8 (br), 158,5 (br), 148,3, 128,2, 123,8 (q, 25 J = 268 Hz), 123,0, 113,1, 110,8 (br), 41,0; tempo de retenção de HPLC: 7,901 min. LRMS ( $M^+$ ) 317,3, 319,3.

A aplicação do Método C com várias outras aminas permite a preparação de uma variedade de outras 2-amino-4-cloro-5-trifluorometilpirimidinas incluindo, mas sem se limitar às adiante descritas.

30 (4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(2-metoxi-fenil)-amina:  $^1H$  RMN(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  3,90 (s, 3H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H);  $^{13}C$

RMN(CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  160,4, 159,3, 157,5 (q, J = 4,5 Hz), 148,6, 127,4, 124,1, 122,9 (q, J = 269 Hz), 121,1, 119,8, 113,7 (q, J = 34 Hz), 110,4, 56,0; tempo de retenção de HPLC: 8,151 min. LRMS (M<sup>+</sup>) 304,2, 306,2.

(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(4-metil-benzil)-amina: <sup>1</sup>H

5 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  2,23 (s, 3H), 4,46 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 8,57 (2s, 1H), 8,98 (m, 1H); tempo de retenção de HPLC: 8,238 min. LRMS (M<sup>+</sup>) 302,0, 304,0.

(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-ciclohexil-amina: <sup>1</sup>H RMN

10 (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1,10 (m, 1H), 1,23 (m, 4H), 1,55 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 8,47 (m, 1H), 8,55 (2 br s, 1H); tempo de retenção de HPLC: 8,548 min. LRMS (M<sup>+</sup>) 280,1, 282,1.

(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-ciclohexilmetil-amina: <sup>1</sup>H

15 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  0,86 (m, 2H), 1,11 (m, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,64 (m, 4H), 3,12 (m, 2H), 8,55 (m, 2H); tempo de retenção HPLC: 9,039 min. LRMS (M<sup>+</sup>) 294,1, 296,1.

4-Cloro-2-piperidin-1-il-5-trifluorometil-pirimidina <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>-

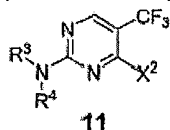
20 d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1,60 (m, 4H), 1,68 (m, 2H), 3,82 (m, 4H), 8,36 (s, 1H); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz).  $\delta$  161,5, 159,1, 157,2 (q, J = 4,5 Hz), 123,4 (q, J = 268 Hz), 109,8 (q, J = 34 Hz), 45,4, 25,9, 24,7; tempo de retenção: 8,915 min. LRMS (M<sup>+</sup>) 266,1, 268,2.

A presente invenção não deve ser limitada no seu âmbito pelas modalidades específicas aqui descritas. Na verdade, várias modificações da invenção além das aqui descritas serão evidentes para os versados na técnica a partir da descrição anterior e das ilustrações que as acompanham. Pretende-se que estas modificações estejam no âmbito das reivindicações anexas.

Todas as patentes, pedidos de patente, publicações, métodos de ensaio, literatura e outros materiais aqui citados estão aqui incorporados por referência na íntegra.

## REIVINDICAÇÕES

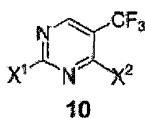
1. Método para preparar um composto de fórmula



em que  $X^2$  é um grupo de saída, e

$R^3$  e  $R^4$  são substituintes selecionados independentemente do grupo que  
 5 consiste em hidrogênio, um grupo aromático e um grupo alifático; ou tomados conjuntamente  $-NR^3R^4$  podem formar um anel aromático ou alifático com 4-11 membros;

sendo o referido método caracterizado pelo fato de que compreende reagir um composto de fórmula 10



10

com uma amina de fórmula 3 ( $HNR^3R^4$ ) na presença de um ácido de Lewis e de uma base não-nucleófila para formar um composto de fórmula 11, em que  $X^1$  é um grupo de saída.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo  
 15 fato de que  $X^1$  e  $X^2$  são grupos de saída iguais ou diferentes selecionados independentemente do grupo que consiste em haleto, sulfonato de arila, sulfonato de alquila, sulfonato de perfluoroalquila, sulfinato de arila e sulfinato de alquila.

3. Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo  
 20 fato de que  $X^1$  e  $X^2$  são iguais ou diferentes e cada um é independentemente haleto.

4. Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que  $X^1$  e  $X^2$  são cloreto.

5. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo  
 25 fato de que a referida amina,  $HNR^3R^4$ , é uma amina aromática e utiliza-se 0,25-10 equivalentes de ácido de Lewis em relação à quantidade de pirimidina 10.

6. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a referida amina,  $\text{HNR}^3\text{R}^4$ , é uma amina aromática e utiliza-se 0,5-3 equivalentes de ácido de Lewis em relação à quantidade de pirimidina 10.

5 7. Método de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o ácido de Lewis é um sal de um íon metálico selecionado do grupo que consiste em Zn, Mg, Sn, Ti, Al, B, Li, Ag e Cu.

8. Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o referido ácido de Lewis é um sal ou Zn ou Mg.

10 9. Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o referido ácido de Lewis é  $\text{ZnCl}_2$ .

10. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a referida amina,  $\text{HNR}^3\text{R}^4$ , é uma amina alifática ou é uma amina aromática com aptidão para servir como um ligando multidentado para o ácido de Lewis e utiliza-se 0,5-10 equivalentes de ácido de Lewis em relação à quantidade de pirimidina 10.

15 11. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a referida amina,  $\text{HNR}^3\text{R}^4$ , é uma amina alifática ou é uma amina aromática com aptidão para servir como um ligando multidentado para o ácido de Lewis e utiliza-se 1-4 equivalentes de ácido de Lewis em relação à quantidade de pirimidina 10.

20 12. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o ácido de Lewis é um sal de um íon metálico selecionado do grupo que consiste em Zn, Mg, Sn, Ti, Al, B, Li, Ag, e Cu.

25 13. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o referido ácido de Lewis é um sal de Zn ou Mg.

14. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o referido ácido de Lewis é  $\text{ZnCl}_2$ .