



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 496 592**

⑮ Int. Cl.:

C07D 213/55 (2006.01)

C07D 213/58 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2007 E 07849757 (5)**

⑰ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014 EP 2074095**

④ Título: **Proceso para la preparación de Imatinib y compuestos intermedios del mismo**

⑩ Prioridad:

16.11.2006 IT MI20062208

09.05.2007 IT MI20070942

⑤ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.09.2014

⑬ Titular/es:

F.I.S.- FABBRICA ITALIANA SINTETICI S.P.A.

(100.0%)

Viale Milano 26

36075 Alte di Montecchio Maggiore (VI), IT

⑭ Inventor/es:

FALCHI, ALESSANDRO;

GRENDELE, ENNIO;

MOTTERLE, RICCARDO y

STIVANELLO, MARIANO

⑮ Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 496 592 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de Imatinib y compuestos intermedios del mismo

5 **Campo técnico de la invención**

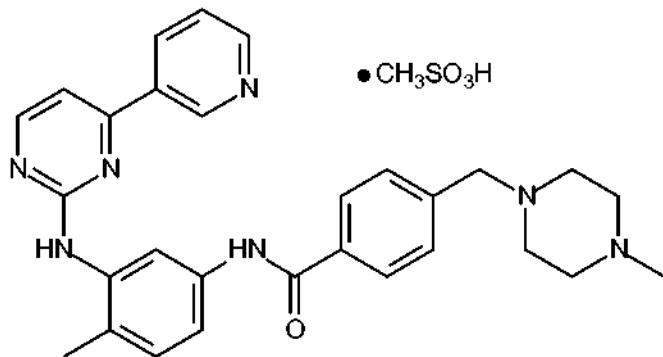
El objetivo de la presente invención es un proceso para la preparación de 4-metil-N-3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina y análogos de la misma, compuestos intermedios útiles para la síntesis de Imatinib, o 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]benzamida.

10

Estado de la técnica

El mesilato de Imatinib, una molécula de Fórmula 9, es un importante fármaco empleado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica.

15

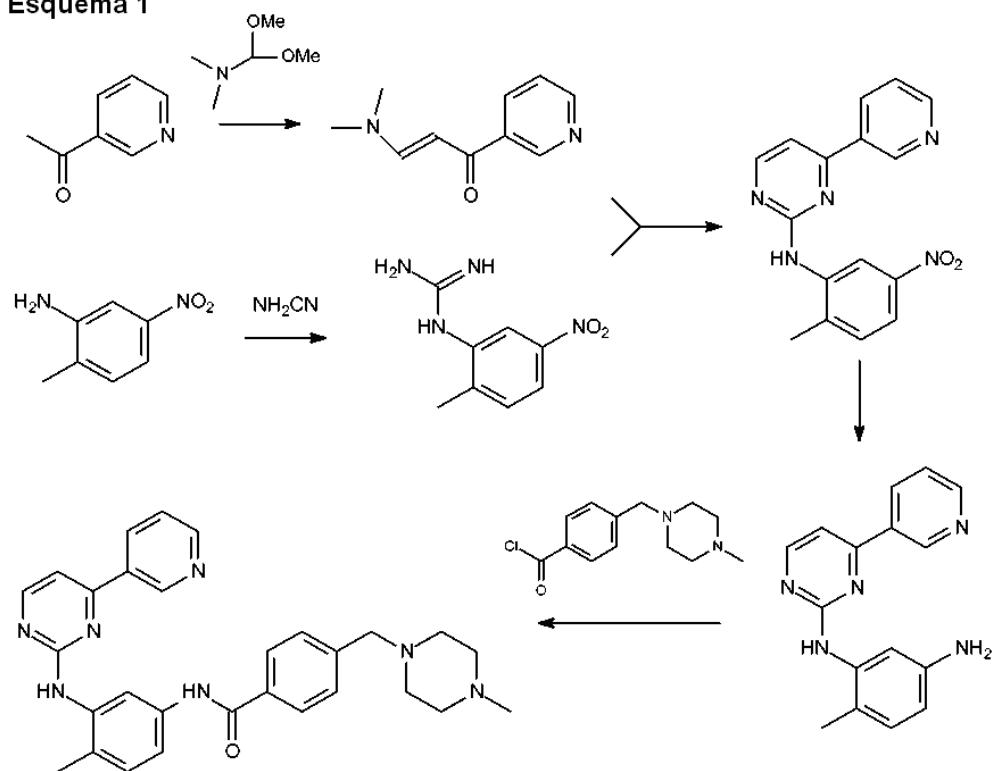


9

Su preparación se describió en primer lugar en el documento de Patente EP 564409 por Novartis, y se resume en el siguiente Esquema 1. Este documento no informa de los rendimientos de las diversas operaciones preparativas.

20

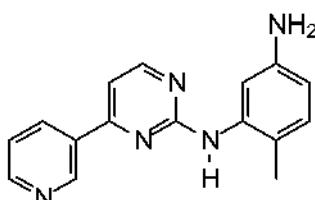
Esquema 1



Sin embargo, el documento de Patente WO 2006/071130 informa que, mediante esta ruta sintética, el rendimiento

total de Imatinib no excede de un 15 %. Además, numerosas etapas tienen procesamientos largos y difíciles y, por esta razón, no son adecuadas para una aplicación industrial. Además, el acetal de dimetilo de N,N-dimetilformamida es un reactivo caro, y esto hace que esta ruta sintética no sea muy ventajosa económica. Los problemas enumerados anteriormente son particularmente pertinentes para la síntesis del compuesto intermedio 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina de Fórmula 8.

5



8

Por lo tanto, el problema técnico a resolver a la vista de la técnica anterior es proporcionar un proceso para la preparación de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina y análogos de la misma que transcurra con altos rendimientos, sea capaz de producirse fácilmente a escala industrial, y sea ventajoso económica. 10

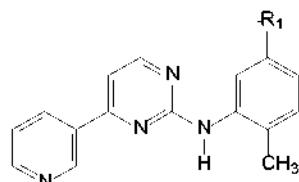
10

Breve descripción de la invención

15 La presente invención se refiere a la preparación de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina y análogos de la misma partiendo de β -oxo-3-piridinopropanal, una sal del mismo, o un enoléter del mismo, o a partir del ácido β -oxo-3-piridinapropiónico o un éster del mismo.

Descripción detallada de la invención

20 Se ha descubierto sorprendentemente un proceso para la preparación de compuestos de Fórmula 1

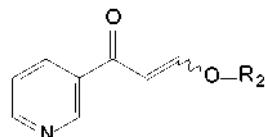


1

25 en la que R₁ representa amino, nitro, halógeno, hidroxi, NH(CO)R₃, NHR₄, R₃ representa 4-(halo-metil)fenilo, 4-(hidroximetil)fenilo, 4-((4-metilpiperazinil)carbonil)fenilo, 4-(aloxicarbonil)fenilo, o 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenilo, en el que aloxi significa aloxi C₁-C₄, R₄ representa un grupo protector para el grupo amino, que comprende las etapas de

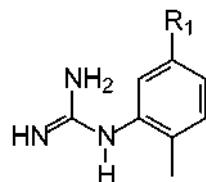
30

a) hacer reaccionar el β -oxo-3-piridinopropanal, una sal del mismo, o un enoléter del mismo de Fórmula 17



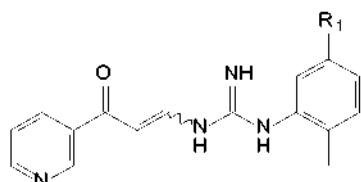
17

en la que R₂ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, bencilo, o fenilo, con una arilguanidina de Fórmula 3



3

en la que R₁ tiene el significado descrito anteriormente, para producir el compuesto de Fórmula 19



19

5

en la que R₁ tiene el significado anterior, y

b) ciclar el compuesto intermedio de Fórmula 19 en presencia de una base.

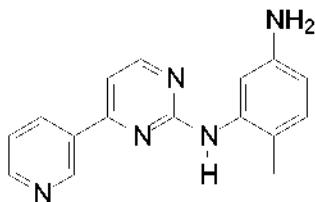
10 R₁ representa preferentemente amino, nitro, NH(CO)R₃, NHR₄, más preferentemente amino o nitro;
 R₂ representa preferentemente hidrógeno, isopropilo, o n-butilo;
 R₃ representa preferentemente 4-(clorometil)fenilo, o 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenilo;
 15 R₄ representa preferentemente una carboxamida, una sulfonamida, o un carbamato, representa más preferentemente un grupo COCH₃, (CO)OBr, (CO)O-t-Bu, (SO₂)Ph, (SO₂)(4-Me-Ph);
 cuando R₁ es un grupo NH(CO)R₃, en el que R₃ representa 4-(halo-metil)fenilo, 4-(hidroximetil)fenilo, 4-((4-metilpiperazinil)carbonil)fenilo, 4-(alcoxicarbonil)fenilo, en el que alcoxi significa alcoxi C₁-C₄, la síntesis descrita anteriormente producirá un compuesto intermedio más avanzado en la síntesis de Imatinib que el compuesto 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina de Fórmula 8; tal compuesto intermedio podrá 20 convertirse en Imatinib de acuerdo con formas conocidas en la bibliografía (véanse los documentos de Patente WO 2004108699, EP 52853, WO 2005005414, o Arch. Pharmacal Res., 27(11), 1093-1098 (2004)).

25 Cuando R₁ es un grupo NH(CO)R₃, en el que R₃ representa 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenilo, la síntesis descrita anteriormente producirá directamente Imatinib.

25 La reacción de ciclación b) requiere el uso de una base, seleccionada preferentemente entre el grupo que consiste en hidróxido sódico, carbonato sódico, alcoholatos C₁-C₄ de sodio, hidróxido potásico, carbonato potásico, alcoholatos C₁-C₄ de potasio, hidróxido de litio, carbonato de litio, alcoholatos C₁-C₄ de litio, hidróxido de cesio, carbonato de cesio, amoniaco, y 4-dimetilaminopiridina, más preferentemente es hidróxido potásico. La base puede 30 estar ausente en la etapa a), o puede incluso estar presente en la etapa a).

35 El proceso descrito anteriormente comprende la etapa opcional de aislamiento del compuesto intermedio de Fórmula 19, con la condición de que la etapa a) no se realice en presencia de la base empleada en la etapa b); en este caso, el compuesto intermedio 19 se consigue con alto rendimiento y pureza. La síntesis se lleva a cabo preferentemente en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en etanol, isopropanol, n-butanol, dimetilsulfóxido, dimetil formamida, dimetil acetamida, N-metilpirrolidona, tolueno, y las mezclas de los mismos, más preferentemente isopropanol. La etapa a) se lleva a cabo preferentemente a una temperatura que varía entre 0 °C y 50 °C y en un periodo de tiempo entre 6 y 24 horas.

40 Una realización particularmente preferente de la invención es un proceso para la preparación de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina de Fórmula 8

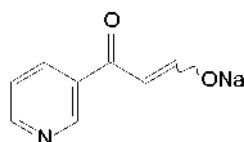


8

que comprende las etapas de

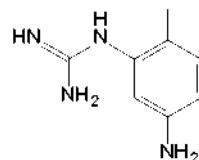
- a) hacer reaccionar la sal de sodio del β -oxo-3-piridinapropanal de Fórmula 20 (o un tautómero de la misma)

5



20

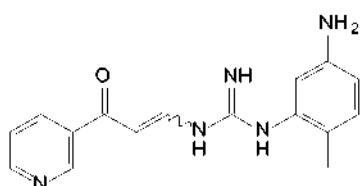
con la (2-metil-5-aminofenil)guanidina de Fórmula 21



21

10

para producir el compuesto de Fórmula 22



22

15

- y b) ciclar el compuesto intermedio de fórmula 22 en presencia de una base.

De hecho, la (2-metil-5-aminofenil)guanidina reacciona con el β -oxo-3-piridinapropanal más rápido que la (2-metil-5-nitrofenil)guanidina.

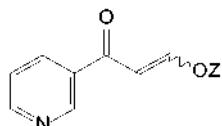
20

Después de la adición de ácido a la mezcla de la sal de sodio de β -oxo-3-piridinapropanal de Fórmula 20 y (2-metil-5-aminofenil)guanidina de Fórmula 21 a temperatura ambiente, se consigue la precipitación del producto de fórmula 22, que se puede retirar por filtración.

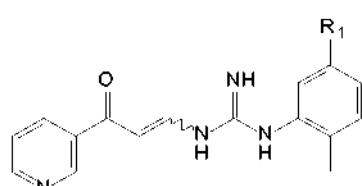
25 La 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina en bruto se cristaliza adecuadamente a partir de tolueno con un 80 % de rendimiento y una pureza superior a un 99 % (HPLC). Tal producto de calidad se emplea en la síntesis de Imatinib que se describe en el documento de Patente EP 564409.

El β -oxo-3-piridinapropanal, o un enoléter del mismo, de Fórmula 17 se genera adecuadamente mediante la adición

de un ácido a la sal del β -oxo-3-piridinapropanal **18**

**18**

- 5 en la que Z representa un metal alcalino o alcalinotérreo, preferentemente sodio o potasio. En los compuestos de Fórmula **17**, cuando R_2 es diferente de hidrógeno, el disolvente empleado para su preparación es el alcohol de Fórmula R_2OH . El ácido es preferentemente ácido clorhídrico o ácido acético.
- 10 La sal de sodio del β -oxo-3-piridinapropanal de Fórmula **20** y los análogos de la misma de Fórmula **18** se pueden preparar de acuerdo con las enseñanzas del documento de Patente DE 2125310, y se pueden aislar o emplear *in situ*.
- 15 La (2-metil-5-aminofenil)guanidina de Fórmula **21** y los análogos de la misma de Fórmula **3** se pueden preparar de acuerdo con las enseñanzas del documento de Patente WO 2004110452.
- 15 Un objeto adicional de la presente invención está representado por los compuestos de Fórmula **19**

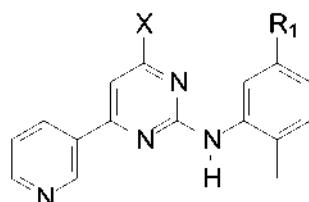
**19**

- 20 en la que R_1 tiene el significado que se ha descrito anteriormente.

El compuesto de Fórmula **22** es particularmente preferente.

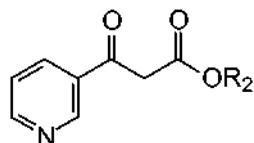
- 25 Un aspecto adicional de la presente invención consiste en un segundo proceso para la preparación de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina y los análogos de la misma partiendo del ácido β -oxo-3-piridinapropiónico o un éster del mismo.

Fuera del alcance de la presente invención se desvela un proceso para la preparación de compuestos de Fórmula **1'**

**1'**

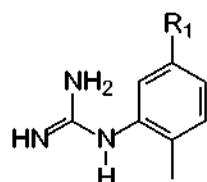
- 30 en la que R_1 representa nitro, amino, halógeno, hidroxi, $NH(CO)R_3$, NHR_4 , X representa hidrógeno, cloro, bromo, yodo, hidroxi, u OR_5 , R_3 representa 4-(halo-metil)fenilo, 4-(hidroximetil)fenilo, 4-((4-metilpiperazinil)carbonil)fenilo, 4-(alcoxycarbonil)fenilo, o 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenilo, en el que alcoxi significa alcoxi C_1-C_4 , R_4 representa un grupo protector para el grupo amino, R_5 representa un grupo activante para el grupo hidroxilo,

que comprende la reacción del ácido β -oxo-3-piridinapropiónico o un éster del mismo de Fórmula 2



2

- 5 en la que R₂ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, bencilo, o fenilo, con una arilguanidina de Fórmula 3



3

- 10 en la que R₁ tiene el significado que se ha descrito anteriormente.

R₁ representa preferentemente nitro, amino, NH(CO)R₃, NHR₄, más preferentemente nitro o amino; X representa preferentemente hidrógeno, cloro, bromo, o hidroxi;

R₂ representa preferentemente metilo, etilo, o isopropilo;

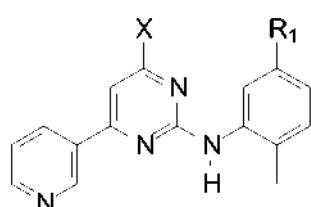
- 15 R₃ representa preferentemente 4-(clorometil)fenilo, o 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenilo;

R₄ representa preferentemente una carboxamida, una sulfonamida, o un carbamato, representa más preferentemente un grupo COCH₃, (CO)OBn, (CO)O-t-Bu, (SO₂)Ph, (SO₂)(4-Me-Ph);

- 20 R₅ representa preferentemente un éster carboxílico o sulfónico, más preferentemente un grupo -CO-alquilo (C₁-C₄), o -SO₂R₆, en el que R₆ se selecciona entre metilo, trifluorometilo, fenilo, 4-metilfenilo, 4-nitrofenilo, 4-bromofenilo.

Fuera del alcance de la presente invención se desvelan los compuestos de Fórmula 1'

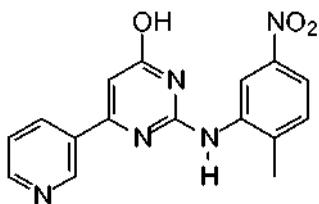
1'



- 25 en la que R₁ tiene el significado anterior, y X representa cloro, bromo, yodo, hidroxi, u OR₅. X representa preferentemente cloro, bromo, o hidroxi.

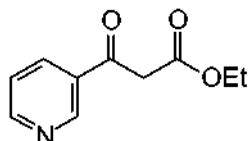
- 30 Cuando X representa un grupo hidroxilo, el compuesto de Fórmula 1' (indicada anteriormente en la forma enólica) puede estar en una forma cetónica tautomérica.

Fuera del alcance de la presente invención se desvela el proceso para la preparación de la 6-hidroxi-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidinaamina de Fórmula 4



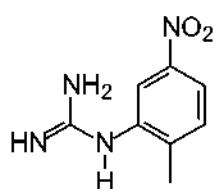
4

que comprende la reacción del β -oxo-3-piridinapropionato de etilo 5



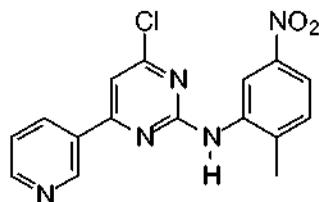
5

con la (2-metil-5-nitrofenil)guanidina de Fórmula 6.



6

- 10 La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en dimetilformamida, N-metilpirrolidona, isopropanol, 2-metoxietil éter, dimetilsulfóxido, más preferentemente en N-metilpirrolidona, a una temperatura que varía preferentemente entre 100 °C y 160 °C y en un periodo de tiempo que varía preferentemente entre 6 y 18 horas.
- 15 La reacción se estimula usando altas temperaturas, lo que permite el progreso de la condensación y la retirada por destilación del alcohol, el agua, y los productos secundarios que se forman durante la reacción.
- 20 El ácido β -oxo-3-piridinapropiónico o el éster del mismo de Fórmula 2 se emplea preferentemente en una relación molar que varía entre 1,2:1 y 2:1 con respecto a la arilguanidina de Fórmula 3.
- El β -oxo-3-piridinapropionato de etilo 5 y, análogamente, los compuestos de Fórmula 2, se pueden preparar de acuerdo con las enseñanzas de Arch. Pharm., 291, 12-22 (1958) y J. Am. Chem. Soc., 63, 490-492 (1941).
- 25 Operando de acuerdo con la presente invención es posible conseguir la 6-hidroxi-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidinaamina de Fórmula 4 con un rendimiento superior a un 70 % y con una pureza superior a un 95 %. Tal producto se emplea en la síntesis de la 6-cloro-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidinaamina que se describe posteriormente en el presente documento.
- 30 El proceso que se ha descrito anteriormente comprende una etapa de halogenación opcional con el fin de preparar los compuestos de Fórmula 1', en la que X representa cloro, bromo, o yodo, y R₁ tiene el significado anterior, que comprende la reacción de los compuestos de Fórmula 1', en la que X representa hidroxilo, u OR₅, y R₅ tiene el significado anterior, con un agente de halogenación.
- 35 De nuevo, fuera del alcance de la presente invención se desvela un proceso para la preparación de la 6-cloro-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidinaamina de fórmula 7



7

que comprende la reacción de la 6-hidroxi-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidinaamina con un agente de halogenación.

5 El agente de halogenación seleccionada preferentemente entre el grupo que consiste en oxicloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, oxibromuro de fósforo, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, y triyoduro de fósforo, y es más preferentemente oxicloruro de fósforo.

10 La reacción se estimula mediante el uso de una base, seleccionada preferentemente entre el grupo que consiste en hidróxido sódico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, bicarbonato potásico, hidróxido de cesio, carbonato de cesio, bicarbonato de cesio, más preferentemente carbonato potásico, añadida preferentemente en cantidades de 1-3 equivalentes.

15 La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente seleccionado entre tolueno y xileno, o en ausencia de disolvente, más preferentemente en ausencia de disolvente. La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura que varía entre 20 °C y 100 °C y en un periodo de tiempo entre 3 y 18 horas.

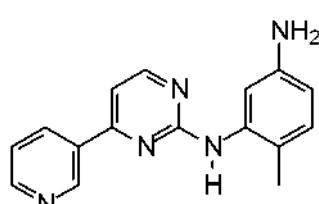
20 La reacción se estimula mediante el uso del agente de halogenación en exceso con respecto al compuesto de Fórmula 1', preferentemente en una relación molar entre 8:1 y 20:1; tal exceso de reactivo estimula el progreso de la reacción, y se puede recuperar posteriormente por destilación a la presión reducida.

25 El compuesto de Fórmula 1', en la que X representa cloro, bromo, o yodo, se puede purificar por cristalización o trituración a partir de uno o más disolventes seleccionados preferentemente entre el grupo que consiste en agua, tolueno, xileno, acetato de etilo, acetato de isopropilo y isopropanol, más preferentemente a partir de agua y tolueno.

30 Operando de acuerdo con la presente descripción, es posible conseguir clorhidrato de 6-cloro-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidinaamina en bruto con un rendimiento cuantitativo y con una pureza superior a un 75 %. Tal producto de calidad se emplea en la síntesis de la N-(2-metil-5-aminofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidinaamina que se describe posteriormente el presente documento.

35 El proceso que se ha descrito anteriormente comprende una etapa opcional de reducción con el fin de preparar los compuestos de Fórmula 1', en la que X representa hidrógeno, y R₁ tiene el significado anterior, que comprende la reacción de los compuestos de Fórmula 1', en la que X representa cloro, bromo, o yodo, o -OSO₂R₆, donde R₆ tiene el significado anterior, con un agente reductor.

40 Cuando R₁ representa un grupo nitro, la reducción permite llevar a cabo de forma concomitante la retirada del halógeno del anillo de pirimidina y la reducción del grupo nitro del anillo bencénico a amino. Una realización particularmente preferente que se describe aquí es un proceso para la preparación de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina de Fórmula 8

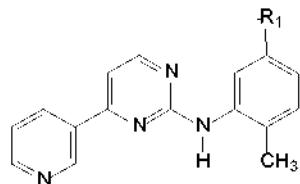


8

que comprende la reacción de 6-cloro-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidinaamina de Fórmula 7 con un agente reductor.

45 El agente reductor se seleccionada preferentemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, ciclohexadieno,

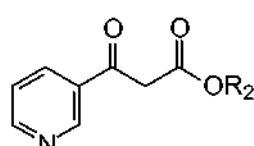
- formiato amónico, dicloruro de estaño, estaño, cloruro de níquel, níquel, hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y aluminio, e hidrogenosulfito sódico, y es más preferentemente hidrógeno. En el caso del empleo de hidrógeno, ciclohexadieno, y formiato amónico, la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador, preferentemente basado en paladio o níquel, seleccionado más preferentemente entre el grupo que consiste en paladio sobre carbono, paladio sobre sulfato de bario, y paladio sobre carbonato de calcio. El catalizador se emplea preferentemente en cantidades entre 0,02 y 0,1 en moles con respecto al compuesto que se va a reducir. La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base, seleccionada preferentemente entre el grupo que consiste en trietilamina, piridina, hidróxido sódico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, bicarbonato potásico, hidróxido de cesio, carbonato de cesio, y bicarbonato de cesio, y es más preferentemente trietilamina.
- La reducción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en etanol, metanol, isopropanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano y dimetilformamida, más preferentemente en etanol, y se lleva a cabo preferentemente a una temperatura que varía entre 20 y 80 °C y en un periodo de tiempo entre 2 y 18 horas.
- El compuesto de Fórmula 1' empleado como reactivo, en la que X representa cloro, bromo, o yodo, se puede usar en forma de la base libre, o en forma de una sal. La adición de la base descrita anteriormente permite la neutralización del ácido que se forma durante la reacción, y solubiliza el reactivo de Fórmula 1', si este está en forma de sal.
- El compuesto de Fórmula 1' que se consigue mediante la reducción, en la que X representa hidrógeno, se purifica adecuadamente por cristalización, preferentemente a partir de tolueno o metanol.
- Operando de acuerdo con la descripción anterior, es posible conseguir 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina de Fórmula 8 en bruto con un rendimiento y una pureza elevados. La 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina en bruto se purifica adecuadamente por recristalización a partir de tolueno o metanol en un 80 % de rendimiento y una pureza superior a un 99 % (HPLC). Tal producto de calidad se emplea en la síntesis de Imatinib que se describe en el documento de Patente EP 564409.
- Alternativamente, la etapa de reducción se puede realizar antes de la etapa de halogenación. En este caso el proceso descrito anteriormente comprende una etapa opcional de reducción con el fin de preparar los compuestos de Fórmula 1', en la que R₁ representa un grupo amino y X representa hidroxi u OR₅, y R₅ tiene el significado anterior, que comprende la reacción de los compuestos de Fórmula 1', en la que R₁ representa un grupo nitró, con un agente reductor. Sin embargo, con el fin de preparar el compuesto 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina de Fórmula 8, será necesaria una etapa de reducción adicional después de la etapa de halogenación con el fin de retirar el grupo X.
- Cuando R₁ representa un grupo NHR₄, en el que R₄ representa un grupo protector para el grupo amino, o X representa un grupo OR₅, en el que R₅ representa un grupo activante para el grupo hidroxilo, será necesario proporcionar etapas adicionales de introducción y retirada de los grupos protector o activante con el fin de conseguir el compuesto 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina de Fórmula 8. En particular, el proceso de síntesis de los compuestos de Fórmula 1', en la que X representa un grupo -OSO₂R₆, y R₆ tiene el significado anterior, comprende la reacción de los compuestos de Fórmula 1', en la que X representa hidroxi, con un agente de sulfonilación, preferentemente R₆SO₂Y, en el que Y representa cloro, bromo, yodo, -OSO₂R₆.
- Cuando R₁ es un grupo NH(CO)R₃, en el que R₃ representa 4-(halo-metil)fenilo, 4-(hidroximetil)fenilo, 4-((4-metilpiperazinil)carbonil)fenilo, 4-(alcoxicarbonil)fenilo, en el que alcoxi significa alcoxi C₁-C₄, la síntesis descrita anteriormente producirá un compuesto intermedio más avanzado en la síntesis de Imatinib en comparación con el compuesto 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina de Fórmula 8. Cuando R₁ es un grupo NH(CO)R₃, en el que R₃ representa 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenilo, la síntesis descrita anteriormente producirá directamente Imatinib.
- Un aspecto adicional de la presente invención consiste en un tercer proceso para la preparación de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina y análogos de la misma partiendo del ácido β-oxo-3-piridinapropiónico o un éster del mismo.
- También se describe fuera del alcance de la presente invención un proceso para la preparación de compuestos de Fórmula 1



1

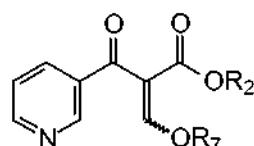
en la que R_1 representa nitro, amino, halógeno, hidroxi, $NH(CO)R_3$, NHR_4 , R_3 representa 4-(halo-metil)fenilo, 4-((4-metilpiperazinil)carbonil)fenilo, 4-(hidroximetil)fenilo, (alcoxcarbonil)fenilo, o 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenilo, en el que alcoxi significa alcoxi C_1-C_4 . R_4 representa un grupo protector para el grupo amino, que comprende las etapas de:

- a) hacer reaccionar el ácido β -oxo-3-piridinapropiónico o un éster del mismo de Fórmula 2 con:



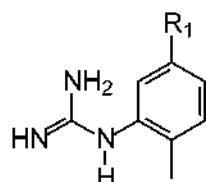
2

en la que R_2 representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, bencilo, o fenilo, con un ortoformiato de Fórmula HC(OR₇)₃, en la que R_7 representa alquilo C₁-C₄, bencilo, o fenilo, para producir el enoléter de Fórmula **10**



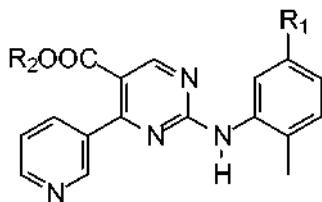
10

en la que R_2 y R_7 tienen el significado descrito anteriormente,
20 b) hacer reaccionar el enoléter de Fórmula 10 con una arilquianidina de Fórmula 3



3

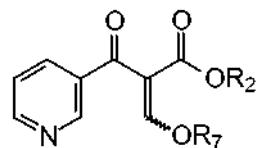
en la que R_1 tiene el significado descrito anteriormente, para producir el compuesto de Fórmula 11



11

en la que R₁ y R₂ tienen el significado descrito anteriormente,
 c) retirar el grupo COOR₂.

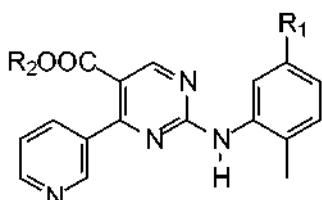
- 5 R₁ representa preferentemente nitró, amino, NH(CO)R₃, NHR₄, más preferentemente nitró o amino;
 R₂ representa preferentemente metilo, etilo, o isopropilo;
 R₃ representa preferentemente 4-(clorometil)fenilo, o 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenilo;
 10 R₄ representa preferentemente una carboxamida, una sulfonamida, o un carbamato, y representa más preferentemente un grupo COCH₃, (CO)OBn, (CO)O-t-Bu, (SO₂)Ph, (SO₂)(4-Me-Ph);
 R₇ representa preferentemente metilo, etilo, o fenilo. Fuera del alcance de la presente invención también se desvelan los compuestos de Fórmula 10



10

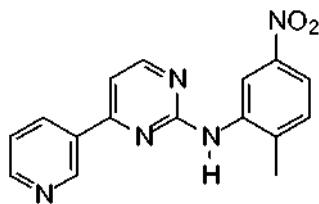
- 15 en la que R₂ y R₇ tienen el significado expuesto anteriormente y los compuestos de fórmula 11

11



- 20 en la que R₁ tiene el significado descrito anteriormente, y R₂ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, bencilo, o fenilo, o un metal alcalino o alcalinotérreo.
 R₂ representa preferentemente hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, sodio, o potasio.

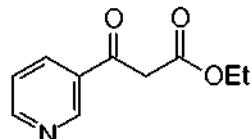
25 También se desvela fuera de la presente invención un proceso para la preparación de N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidinaamina de Fórmula 13



13

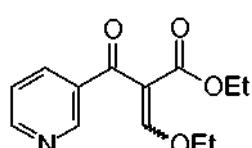
que comprende las etapas de:

- a) hacer reaccionar el β -oxo-3-piridinapropionato de etilo **5**



5

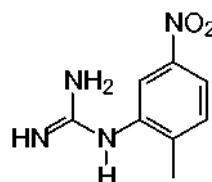
con ortoformiato de trietilo de Fórmula HC(OEt)_3 para producir el α -(etoximetilen)- β -oxo-3-piridinapropionato de etilo de Fórmula **12**



12

10

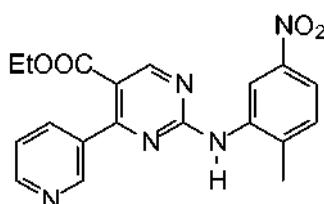
- b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **12** con una arilguanidina de Fórmula **6**



6

15

para producir el 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil)pirimidina-5-carboxilato de etilo de Fórmula **14**



14

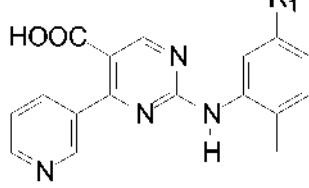
20 c) retirar el grupo COOEt .

En el caso en el que el compuesto de Fórmula **2** es el ácido β -oxo-3-piridinapropiónico ($\text{R}_2 = \text{H}$), mediante la reacción con el ortoformiato de Fórmula HC(OR)_3 se podrá conseguir un compuesto de Fórmula **10** en la que R_2 es

- 5 igual a R₇. La etapa a) se lleva a cabo preferentemente, pero no necesariamente, en presencia de un anhídrido o un ácido. El anhídrido es preferentemente anhídrido acético, y el ácido se seleccionada preferentemente entre el grupo que consiste en *p*-toluenosulfonato de piridinio, ácido clorhídrico seco, ácido bromhídrico seco, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, y es más preferentemente *p*-toluenosulfonato de piridinio. El anhídrido se emplea preferentemente en una cantidad que varía entre 1 y 3 equivalentes, mientras que el ácido se emplea preferentemente en cantidades que varían entre 0,001 y 0,1 equivalentes con respecto al Compuesto de Fórmula 2.
- 10 El ortoformato se emplea preferentemente como disolvente, con un exceso entre 1 y 6 volúmenes con respecto al compuesto de Fórmula 2, y el exceso se puede recuperar al final de la reacción por destilación.
- 15 La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura entre 100 °C y 140 °C y en un periodo de tiempo entre 1 y 5 horas, destilando el alcohol R₇OH que se produce durante la condensación.
- 20 15 El compuesto α-(etoximetilen)-β-oxo-3-piridinapropionato de etilo de Fórmula 12 se consigue generalmente con rendimiento cuantitativo y con una pureza superior a un 80 %. Tal producto de calidad se emplea en la etapa b).
- 25 La etapa b) se lleva a cabo preferentemente en un disolvente orgánico de alto punto de ebullición, seleccionado preferentemente entre el grupo que consiste en tolueno, xileno, clorobenceno, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, acetato de isopropilo, aún más preferentemente en tolueno. La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura que varía entre 100 °C y 150 °C en un periodo de tiempo entre 30 minutos y 5 horas, retirando por destilación el alcohol y el agua que se forman durante la reacción.
- 30 25 El compuesto de Fórmula 10 se emplea preferentemente en exceso molar con respecto a la arilguanidina de Fórmula 3.
- 30 El compuesto de Fórmula 11 se puede aislar al final de la reacción enfriando la mezcla de reacción y filtrando el producto cristalizado. El 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-piridina-3-il-pirimidina-5-carboxilato de etilo 14 se consigue con un rendimiento superior a un 85 % y una pureza superior a un 97 % (HPLC).

35 La etapa c) comprende preferentemente las etapas de

- c1) hidrolizar los compuestos de Fórmula 11 para producir los compuestos de Fórmula 15



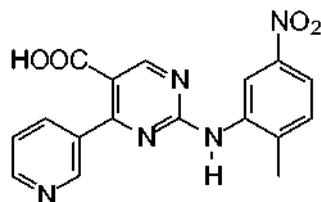
15

35

- c2) retirar el grupo COOH por descarboxilación.

40 También se desvela un proceso para la preparación de N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidinaamina de Fórmula 13 que comprende las etapas de:

- c1) hidrolizar el 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil)pirimidina-5-carboxilato de etilo de Fórmula 14 para producir el ácido 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil)pirimidina-5-carboxílico de Fórmula 16



16

c2) retirar el grupo COOH por descarboxilación.

5 La etapa de hidrólisis c1) se puede llevar a cabo tanto en presencia de un ácido, como en presencia de una base.

El ácido es preferentemente un ácido mineral, seleccionado preferentemente entre el grupo que consiste en ácido sulfúrico, clorhídrico, bromhídrico, y perclórico, y es preferentemente ácido clorhídrico.

10 La base es preferentemente una base inorgánica, seleccionada preferentemente entre carbonato sódico, hidróxido sódico, carbonato potásico, hidróxido potásico, carbonato de litio, e hidróxido de litio, más preferentemente carbonato sódico, y se emplea preferentemente en una relación molar entre 1:1 y 3:1 con respecto al éster de Fórmula 11.

15 La etapa c1) se lleva a cabo preferentemente en agua o un alcohol, o las mezclas de los mismos. El alcohol se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, y es más preferentemente etanol.

20 La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura entre 80 y 100 °C, en un periodo de tiempo entre 1 y 18 horas, y en condiciones de destilación adecuadas para completar la conversión.

25 Los compuestos de Fórmula 15 se pueden aislar enfriando la mezcla de reacción y, en el caso de usar una base para llevar a cabo la hidrólisis, acidificando la mezcla de reacción con un ácido, consiguiendo la precipitación del producto en forma de un sólido cristalino que se puede regenerar por filtración. Alternativamente, sobre todo en el caso de una hidrólisis básica, es posible aislar los compuestos de Fórmula 15 en forma de las sales respectivas.

El ácido 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil)pirimidina-5-carboxílico de Fórmula 16 se consigue con un rendimiento superior a un 95 % y una pureza superior a un 95 %.

30 La etapa de descarboxilación c2) se lleva a cabo preferentemente a temperatura elevada y en presencia de un ácido, como para la etapa c1), o en presencia de un catalizador basado en cobre, seleccionado preferentemente entre el grupo que consiste en cobre metálico y óxido de cobre(II), más preferentemente óxido de cobre(II). El catalizador se emplea preferentemente en cantidades entre 0,01 y 0,1 moles con respecto al reactivo de Fórmula 15. El empleo de cobre permite un mejor progreso de la reacción, minimizando la reacción secundaria de degradación.

35 La descarboxilación se lleva a cabo preferentemente en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en quinolina, N-metilpirrolidona, y sulfolano, aún más preferentemente en N-metilpirrolidona. La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura entre 160 y 200 °C y en un periodo de tiempo entre 0,5 y 4 horas.

40 La etapas c1) y c2) se pueden llevar a cabo en las mismas condiciones de reacción procesando los compuestos de Fórmula 11 con un ácido, preferentemente con ácido clorhídrico.

45 La N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidinaamina de Fórmula 13 se consigue, después de basificación y filtración, con rendimiento cuantitativo y una pureza superior a un 95 %. Tal producto de calidad se emplea en la síntesis del Imatinib y los análogos del mismo que se describen en el documento de Patente EP 564409.

50 A partir de los compuestos de Fórmula 1, en la que R₁ representa un grupo nitro, es posible conseguir los compuestos de Fórmula 1, en la que R₁ representa un grupo amino, y en particular la 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina de Fórmula 8 de acuerdo con el proceso de reducción descrito anteriormente.

Finalmente, la presente invención proporciona un método sencillo para la producción de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina y análogos de la misma, que tiene las siguientes ventajas:

1) a diferencia del documento de Patente EP 564409, no se usa acetal de dimetilo de N,N-dimetilformamida, un

material de partida caro;

2) los procedimientos descritos son fáciles y se pueden transferir fácilmente a una planta de producción;

3) es posible la recuperación y el reciclado de muchos de los reactivos que se usan en exceso, permitiendo aumentar de ese modo el rendimiento sin afectar a los costes de producción;

5 4) la síntesis de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina de Fórmula 8 partiendo de la sal del β -oxo-3-piridinapropanal 21 tiene un rendimiento global mayor o igual que un 80 %, la síntesis de N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidinaamina de Fórmula 13 partiendo de α -(etoximetilen)- β -oxo-3-piridinapropionato de etilo 12 tiene un rendimiento global mayor o igual que un 70 %, y la síntesis de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina de Fórmula 8 partiendo de β -oxo-3-piridinapropionato de etilo 5 tiene un rendimiento global mayor igual que un 60 %, situando de ese modo estos procesos entre los más ventajosos económicamente de los que se describen en la bibliografía.

10 A partir de la descripción de realizaciones preferentes a modo de ejemplo que se exponen a continuación serán evidentes características y ventajas adicionales del proceso de la invención, que se dan a modo de ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina 8

20 En atmósfera inerte, se suspenden 16 g de sal de sodio de β -oxo-3-piridinapropanal, con una pureza por HPLC de un 99 % (A %) y un contenido de sal de un 25 % (residuo por calcinación), y 11,7 g de (2-metil-5-aminofenil)guanidina en 115 ml n-butanol. Se añaden 9 ml de ácido acético, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se añaden 6 g de hidróxido potásico en porciones, y la mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas, retirando el agua con un aparato Dean Stark. Una vez completada la conversión, la suspensión se enfriá y la fase orgánica se lava con agua. La fase orgánica se concentra hasta un pequeño volumen, y se añade el tolueno. El precipitado se filtra, proporcionando, después de secado, 15,5 g de producto con una pureza por HPLC de un 99,2 % (A %), que se identifica mediante LC-MS y RMN 1 H.

LC-MS: $[M+1]^+ = 278$.

30 RMN 1 H (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 2,02 (s, 3H); 4,85 (s, 2H); 6,31 (d, 1H); 6,76 (s, 1H); 6,84 (d, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,50 (m, 1H); 8,38 (d, 1H); 8,43 (d, 1H); 8,66 (s a, 1H); 9,22 (s, 1H).

Ejemplo 2 : 1-(5-amino-2-metilfenil)-3-[(3-oxo-3-(3-piridinil)-1-prop-1-enil]guanidina 22

35 En atmósfera inerte, se suspenden 10 g sal de sodio de β -oxo-3-piridinapropanal, con una pureza por HPLC de un 99 % (A %) y un contenido de sal de un 25 % (residuo por calcinación), en 80 ml isopropanol. Se añaden 24 ml de una solución al 15 % de ácido clorhídrico en isopropanol, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se añaden 7 g de (2-metil-5-aminofenil)guanidina en porciones, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez completada la conversión, el precipitado se filtra, proporcionando, después de secado, 13,5 g de producto con una pureza por HPLC de un 98 % (A %) y un contenido de sal de un 30 % (residuo por calcinación), que se identifica mediante LC-MS.

LC-MS: $[M+1]^+ = 296$.

Ejemplo 3: N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridinil)-2-pirimidinaamina 1 (R₁ = NO₂)

45 En atmósfera inerte, se suspenden 5 g de sal de sodio de β -oxo-3-piridinapropanal, con una pureza por HPLC de un 99 % (A %) y un contenido de sal de un 25 % (residuo por calcinación), y 8 ml de ácido clorhídrico en isopropanol, en 50 ml de tolueno. Se añaden 3,7 g de (2-metil-5-nitrofenil)guanidina, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas, retirando el agua con un aparato Dean Stark. Una vez completada la conversión, la suspensión se enfriá a 10 °C, y el precipitado se filtra; esto se tritura en agua templada, proporcionando, después de filtración y secado, 2,5 g de producto con una pureza por HPLC de un 96 % (A %), que se identifica mediante GC-MS.

MS m/e (int. rel.): 307 (M+) (100); 292 (76); 260 (63); 246 (38).

Ejemplo 4 (no dentro de la presente invención): α -(etoximetilen)- β -oxo-3-piridinapropionato de etilo 12

En atmósfera inerte, se disuelven 20 g de β -oxo-3-piridinapropionato de etilo en 100 ml ortoformiato de trietilo. Se añaden 0,2 g de *p*-toluenosulfonato de piridinio, y la mezcla se calienta a reflujo durante tres horas, destilando aproximadamente 13 ml de productos secundarios. Una vez completada la conversión, la mezcla se enfriá a temperatura ambiente y se retira por destilación el ortoformiato de trietilo a presión reducida. El residuo se recoge de nuevo en 80 ml de tolueno, y la mezcla se procesa con carbón vegetal decolorante. La solución se concentra a presión reducida hasta un residuo, proporcionando 26 g de producto en forma de un aceite oscuro con un título por HPLC de un 80 % (A %). El producto se identifica mediante GC-MS.

MS m/e (int. rel.): 249 (M+) (8); 204 (28); 192 (22); 174 (30); 159 (100); 115 (38); 106 (100).

Ejemplo 5 (no dentro de la presente invención): 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil)pirimidina-5-carboxilato de

etilo 14

En atmósfera inerte, se disuelven 19 g de α -(etoximetilen)- β -oxo-3-piridinapropionato de etilo y 14,8 g de (2-metil-5-nitrofenil)guanidina (conseguida a partir de la sal de nitrato respectiva por tratamiento con sosa acuosa en THF) en

5 200 ml de tolueno, y la solución se calienta a reflujo retirando por destilación aproximadamente 25 ml de productos de cabeza. Una vez completada la conversión, la solución caliente se procesa con carbón vegetal decolorante, se enfriá a 0 °C, y el precipitado se filtra. Después de secado, se consiguen 25,5 g de producto con una pureza por HPLC de un 97 % (A %), que se identifica mediante GC-MS y RMN 1 H.

MS m/e (int. rel.): 379 (M+) (100); 364 (37); 350 (60); 332 (23); 304 (18).

10 RMN 1 H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,20 (t, J = 7,1, 3H); 2,47 (s, 3H); 4,25 (c, J = 7,1, 2H); 7,37 (sa, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,46 (m, 1H); 7,90 (dd, J = 8,4, J = 2,4, 2H); 8,05 (m, 1H); 8,71 1 (dd, J = 4,8, J = 1,6, 1H); 9,01 (s, 1H); 9,27 (d, J = 2,2, 1H).

P.f. = 125-130 °C.

15 Ejemplo 6 (no dentro de la presente invención): ácido 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil)pirimidina-5-carboxílico 16

Se suspenden 23 g de 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil)pirimidina-5-carboxilato de etilo y 19 g de carbonato sódico en una mezcla compuesta por 150 ml de agua y 150 ml de etanol. Se calienta a reflujo durante tres horas 20 destilando el etanol, y compensando con agua la pérdida de volumen. Una vez completada la conversión, se enfriá a 50 °C y se ajusta a pH 6 con ácido acético. La suspensión se filtra, proporcionando, después de secado, 20 g de producto con una pureza por HPLC de un 95 % (A %), que se identifica mediante RMN 1 H.

25 RMN 1 H (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 2,42 (s, 3H); 3,3 (sa, 2H) 7,49 (m, 1H); 7,55 (m, 1H); 7,98 (m, 2H); 8,57 (m, 1H); 8,65 (dd, J = 4,6, J = 1,5, 1H); 8,73 (d, J = 1,7, 1H) 8,96 (s, 1H).

P.f. = 299,5-302,0 °C con desprendimiento de gas.

Ejemplo 7 (no dentro de la presente invención): N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridinil)-2-pirimidinaamina 13

30 A 25 ml de N-metilpirrolidona, se añaden 5,0 g de ácido 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil)pirimidina-5-carboxílico y 0,2 g de óxido cíprico. La mezcla se calienta a 180 °C durante 2 horas, a continuación se enfriá a 60 °C, y se añaden 1 ml de amoniaco acuoso al 30 % y 50 ml de agua. Se enfriá a 25 °C, y el precipitado se filtra, proporcionando, después de secado, 4,3 g de producto con una pureza por HPLC de un 97 % (A %), que se identifica mediante GC-MS.

35 MS m/e (int. rel.): 307 (M+) (100); 292 (76); 260 (63); 246 (38).

Ejemplo 8 (no dentro de la presente invención): N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridinil)-2-pirimidinaamina 13

40 Se suspenden 140 g de 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil)pirimidina-5-carboxilato de etilo y 109 g de carbonato potásico en una mezcla compuesta por 1050 ml de agua y 560 ml de etanol. La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora, y a continuación se destilan lentamente 700 ml de disolvente. Una vez completada la conversión, la mezcla se enfriá a 80 °C y se ajusta a pH 7 con 95 ml de ácido acético. Se añaden 560 ml de N-metilpirrolidona y 0,9 g de CuO. El agua presente se destila a presión reducida, y la mezcla se calienta a 175-180 °C durante 2 horas. Una vez completada la conversión, la mezcla se enfriá a 80-90 °C, se añaden lentamente 1000 ml de agua y 5 g de AEDT, la mezcla se agita a temperatura ambiente, y el producto se filtra y se lava con agua.

45 Después de secado, se consiguen 108 g de producto con una pureza por HPLC de un 95 % (A %). Este se puede recristalizar a partir de 10 volúmenes de xileno/N-metilpirrolidona 95:5 para proporcionar un producto con una pureza de un 98 % (A %) con un 80 % de rendimiento.

50 Ejemplo 9 (no dentro de la presente invención): 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil)pirimidina-5-carboxilato sódico

55 Se suspenden 1,0 g de 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil)pirimidina-5-carboxilato de etilo y 0,8 g de carbonato sódico en 20 ml de etanol y 4 ml de agua. La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas destilando el etanol y compensando con agua la pérdida de volumen. La mezcla se enfriá a temperatura ambiente, y el precipitado se filtra, proporcionando 0,84 g de producto.

P.f. = 363 °C con descomposición.

Ejemplo 10 (no dentro de la presente invención): α -(etoximetilen)- β -oxo-3-piridinapropionato de etilo 12

60 En atmósfera inerte, se disuelven 100 g de β -oxo-3-piridinapropionato de etilo en 130 g de ortoformiato de trietilo y 400 ml de xileno. La mezcla se calienta a reflujo y se agita durante aproximadamente 6 horas, destilando los productos de cabeza. Una vez completada la conversión, la mezcla se enfriá a temperatura ambiente y el exceso de ortoformiato de trietilo se retira por destilación a presión reducida. El residuo se recoge de nuevo en 50 ml de xileno, y la mezcla se concentra hasta un residuo a presión reducida, proporcionando 129 g de producto en forma de un aceite con un título por HPLC de un 85 % (A %).

Ejemplo 11 (no dentro de la presente invención): 6-hidroxi-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidinaamina 4

Se disuelven 40 g de (2-metil-5-nitrofenil)guanidina en 160 ml de N-metilpirrolidona. La mezcla se calienta a 150 °C y se añade β -oxo-3-piridinapropionato de etilo en porciones, hasta un total de 50 g en un periodo de tiempo de 5 horas, destilando aproximadamente 15 g de productos secundarios en un flujo de nitrógeno. Al final de la reacción, la mezcla se enfria y se diluye con etanol. El precipitado se filtra, proporcionando, después de secado, 46,4 g de producto con una pureza por HPLC de un 99 % (A %), que se identifica mediante LC-MS y RMN ^1H .
 LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 324$.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 2,37 (s, 3H); 6,59 (s, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,85 (dd, 1H); 8,36 (dt, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,63 (dd, 1H); 9,20 (d, 1H); 9,30 (s, 1H).

Ejemplo 12 (no dentro de la presente invención): 6-cloro-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidinaamina 7

En atmósfera inerte, se suspenden 27 g de 6-hidroxi-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidinaamina en 125 ml de oxicloruro de fósforo, y se añaden 11,5 g de carbonato potásico en porciones. La mezcla se calienta a 50 °C durante 6 horas con agitación. Al final de la reacción, la suspensión se concentra hasta un residuo, se diluye con agua, se enfria, y el precipitado se filtra. Despues de secado, se consiguen 26,6 g de producto con una pureza por HPLC de un 80 % (A %), que se identifica mediante LC-MS y RMN ^1H . Tal producto en bruto también contiene un producto secundario, en una cantidad de aproximadamente un 15 % (A %) que, durante la posterior reacción de reducción, también proporciona el producto (4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina) deseado. El material de partida, por lo tanto, se emplea como tal en el ejemplo 13.
 LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 342$; $[\text{M}+2+1]^+ = 344$.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 2,37 (s, 3H); 7,49 (d, 1H); 7,83 (m, 2H); 7,92 (dd, 1H); 8,6 (s, 1H); 8,75 (d, 1H); 8,84 (s, 1H); 9,36 (s, 1H); 9,80 (s, 1H).

Ejemplo 13 (no dentro de la presente invención): 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina 8

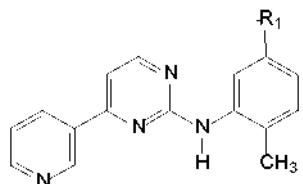
En una autoclave, se cargan 5 g de 6-cloro-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidinaamina, 0,5 g de paladio sobre carbono al 5 % humedecido con un 50 % de agua, 50 ml de etanol y 5 ml de trietilamina. La mezcla se hidrogena a 5 bares y a temperatura ambiente durante 40 horas. Una vez completada la conversión, el catalizador se retira por filtración y los filtrados se concentran al vacío. El residuo se recoge de nuevo en acetato de isopropilo y una solución acuosa de carbonato. Las fases se separan, y la fase orgánica se concentra, proporcionando, después de secado, 3 g de producto con una pureza por HPLC de un 85 % (A %), que se identifica mediante LC-MS y RMN ^1H .

LC-MS: $[\text{M}+1]^+ = 278$.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 2,02 (s, 3H); 4,85 (s, 2H); 6,31 (d, 1H); 6,76 (s, 1H); 6,84 (d, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,50 (m, 1H); 8,38 (d, 1H); 8,43 (d, 1H); 8,66 (s a, 1H); 9,22 (s, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de compuestos de Fórmula 1

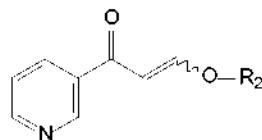


1

5

en la que R_1 representa amino, nitro, halógeno, hidroxi, $NH(CO)R_3$, NHR_4 , R_3 representa 4-(halo-metil)fenilo, 4-(hidroximetil)fenilo, 4-((4-metilpiperazinil)carbonil)fenilo, 4-(alcoxicarbonil)fenilo o 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenilo, en donde alcoxi significa alcoxi C_1-C_4 , R_4 representa un grupo protector para el grupo amino, que comprende las etapas de:

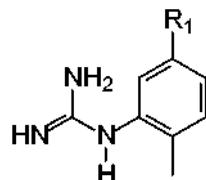
a) hacer reaccionar el β -oxo-3-piridinapropanal, una sal del mismo o un enoléter del mismo de Fórmula 17



17

15

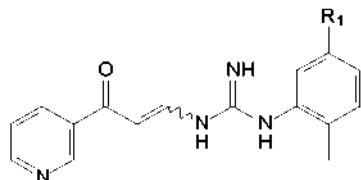
en la que R_2 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , bencilo o fenilo, con una arilguanidina de Fórmula 3



3

20

en la que R_1 tiene el significado descrito anteriormente, para producir el compuesto de Fórmula 19

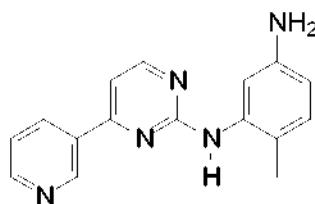


19

25

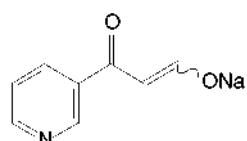
en la que R_1 tiene el significado anterior, y
b) ciclar el compuesto intermedio de Fórmula 19 en presencia de una base.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ representa amino, nitro, NH(CO)R₃, NHR₄, preferentemente amino o nitro.
3. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, en el que R₂ representa hidrógeno, isopropilo o *n*-butilo.
- 5 4. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en el que R₃ representa 4-(clorometil)fenilo o 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenilo.
- 10 5. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, en el que R₄ representa una carboxamida, una sulfonamida o un carbamato, y representa preferentemente un grupo COCH₃, (CO)OBn, (CO)O-*t*-Bu, (SO₂)Ph, (SO₂)(4-Me-Ph).
- 15 6. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en el que la base empleada en la etapa b) se selecciona entre el grupo que consiste en hidróxido sódico, carbonato sódico, alcoholatos C₁-C₄ de sodio, hidróxido potásico, carbonato potásico, alcoholatos C₁-C₄ de potasio, hidróxido de litio, carbonato de litio, alcoholatos C₁-C₄ de litio, hidróxido de cesio, carbonato de cesio, amoniaco y 4-dimetilaminopiridina, y es preferentemente hidróxido potásico.
7. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, en el que dicha base también está presente en la etapa a).
- 20 8. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, en el que dicha base está ausente en la etapa a), y que comprende la etapa de aislamiento del compuesto intermedio de fórmula 19.
9. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-8, en el que la síntesis se lleva a cabo en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, *n*-butanol, dimetilsulfóxido, 25 dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tolueno y las mezclas de los mismos, preferentemente isopropanol.
10. El proceso para la preparación de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-bencenodiamina de Fórmula **8**

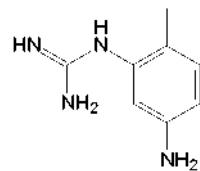
**8**

- 30 que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar la sal de sodio de β -oxo-3-piridinopropanal de Fórmula **20** (o un tautómero de la misma)

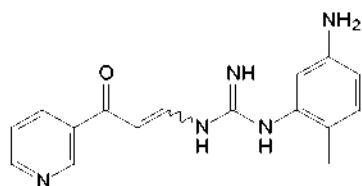
**20**

- 35 con la (2-metil-5-aminofenil)guanidina de Fórmula **21**



21

para producir el compuesto de Fórmula 22



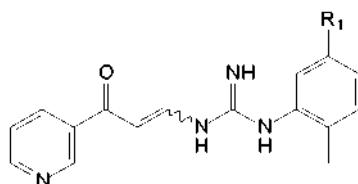
22

5

y b) ciclar el compuesto intermedio de Fórmula 22 en presencia de una base.

11. Compuestos de Fórmula 19

10



19

en la que R₁ representa amino, nitro, halógeno, hidroxi, NH(CO)R₃, NHR₄,
 15 R₃ representa 4-(halo-metil)fenilo, 4-(hidroximetil)fenilo, 4-((4-metilpiperazinil)carbonil)fenilo, 4-(aloxicarbonil)fenilo o 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenilo, en donde aloxi significa aloxi C₁-C₄, y
 R₄ representa un grupo protector para el grupo amino.

12. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 11, en los que R₁ representa amino, nitro, NH(CO)R₃, NHR₄, preferentemente amino o nitro, más preferentemente amino.

20

13. Los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 11-12, en los que R₃ representa 4-(clorometil)fenilo o 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenilo.

25 14. Los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 11-13, en los que R₄ representa una carboxamida, una sulfonamida o un carbamato, y representa preferentemente un grupo COCH₃, (CO)OBn, (CO)O-t-Bu, (SO₂)Ph, (SO₂)(4-Me-Ph).