



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

**(21) PI 0718812-9 A2**



(22) Data de Depósito: 15/11/2007  
(43) Data da Publicação: 03/12/2013  
(RPI 2239)

(51) *Int.Cl.:*  
C07D 213/55  
C07D 213/58  
C07D 401/04

**(54) Título:** PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE  
IMATINIB E INTERMEDIÁRIOS DESTE

**(57) Resumo:**

**(30) Prioridade Unionista:** 16/11/2006 IT MI2006 A 002208,  
09/05/2007 IT MI2007 A 000942, 09/05/2007 IT MI2007 A 000942,  
16/11/2006 IT MI2006 A 002208

**(73) Titular(es):** F.I.S. Fabbrica Italiana Sintetici S.P.A.

**(72) Inventor(es):** Alessandro Falchi, Ennio Grendele, Mariano  
Stivanello, Riccardo Motterle

**(74) Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler &  
Ipanema Moreira

**(86) Pedido Internacional:** PCT IT2007000804 de 15/11/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/059551 de  
22/05/2008

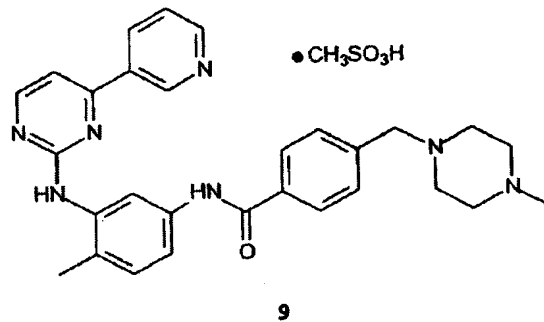
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE IMATINIB E INTERMEDIÁRIOS DESTE".

Campo técnico da invenção

5 A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de 4-metil-N-3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamina e análogos deste, intermediários úteis para a síntese de Imatinib, ou 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]benzami-

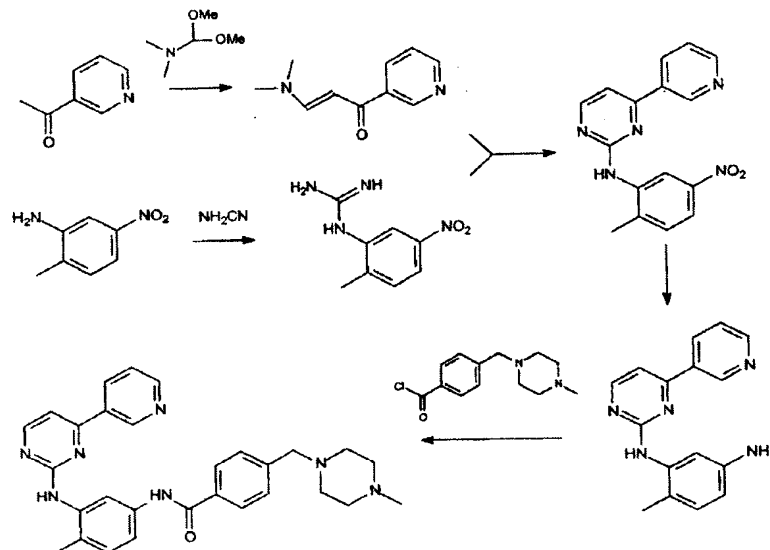
Estado da técnica

10 Mesilato de Imatinib, uma molécula da fórmula 9, é um medicamento importante utilizado no tratamento da leucemia mielóide crônica.

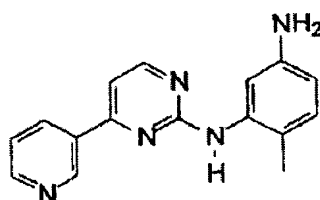


Sua preparação foi primeiro descrita na EP 564409 por Novartis, e ela é resumida no Esquema 1 seguinte. Este documento não relata os rendimentos das várias operações preparativas.

15 Esquema 1



Entretanto, a WO 2006/071130 relata que, por esta via sintética, o rendimento total de Imatinib não excede 15%. Além disso, muitas etapas têm processamentos longos e difíceis e, por esta razão, eles não são adequados para uma aplicação industrial. Além disso, N,N-dimetilformamida dimetil acetal é um reagente caro, e isto torna esta via sintética não muito economicamente vantajosa. Os problemas listados acima são particularmente relevantes para a síntese da 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamina intermediária da fórmula 8.



8

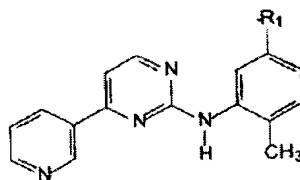
O problema técnico a ser resolvido em vista da técnica anterior é portanto fornecer um processo para a preparação de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamina e análogos deste que procede com altos rendimentos, é facilmente capaz de ser produzido em escala industrial, e economicamente vantajoso.

#### Breve descrição da invenção

A presente invenção refere-se à preparação de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamina e análogos deste partindo de  $\beta$ -oxo-3-piridinpropanal, um sal deste, ou um enoléter deste, ou do ácido  $\beta$ -oxo-3-piridinapropiônico ou um éster deste.

#### Descrição detalhada da invenção

Foi surpreendentemente descoberto um processo para a preparação de compostos da fórmula 1



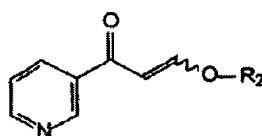
1

em que  $R_1$  representa amino, nitro, halógeno, hidróxi,  $NH(CO)R_3$ ,  $NHR_4$ ,

$R_3$  representa 4-(halo-metil)fenila, 4-(hidroximetil)fenila, 4-((4-metilpiperazinil)carbonil)fenila, 4-(alcoxicarbonil)fenila, ou 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenila, em que alcóxi significa alcóxi  $C_1-C_4$ ,

5  $R_4$  representa um grupo de proteção para o grupo amina, compreendendo as etapas de

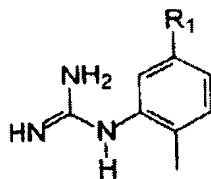
a) reagir o  $\beta$ -oxo-3-piridinapropanal, um sal deste, ou um enoléter deste da fórmula 17



17

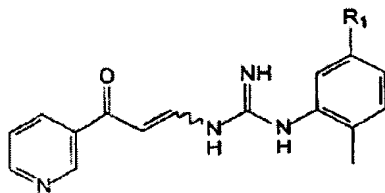
em que  $R_2$  representa hidrogênio, alquila  $C_1-C_4$ , benzila, ou fenila,

10 com uma aril guanidina da fórmula 3



3

em que  $R_1$  tem o significado descrito acima, para produzir o composto da fórmula 19



19

em que  $R_1$  tem o significado precedente, e

15 b) ciclizar o intermediário da fórmula 19 na presença de uma base.

$R_1$  preferivelmente representa amino, nitro,  $NH(CO)R_3$ ,  $NHR_4$ , mais preferivelmente amino ou nitro;

R<sub>2</sub> preferivelmente representa hidrogênio, isopropila, ou n-butila;

R<sub>3</sub> preferivelmente representa 4-(clorometil)fenila, ou 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenila;

5 R<sub>4</sub> preferivelmente representa uma carboxamida, uma sulfonamida, ou um carbamato, mais preferivelmente ele representa um grupo CO-CH<sub>3</sub>, (CO)OBn, (CO)O-t-Bu, (SO<sub>2</sub>)Ph, (SO<sub>2</sub>)(4-Me-Ph);

Quando R<sub>1</sub> for um grupo NH(CO)R<sub>3</sub>, em que R<sub>3</sub> representa 4-(halo-metil)fenila, 4-(hidroximetil)fenila, 4-((4-metilpiperazinil)carbonil)fenila, 4-(alcoxicarbonil)fenila, em que alcóxi significa alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, a síntese descrita  
10 ta acima produzirá um intermediário mais avançado na síntese de Imatinib do que o composto de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamina da fórmula 8; tal intermediário será capaz de ser convertido em Imatinib de acordo com os modos conhecidos na literatura (ver WO 2004108699, EP 52853, WO 2005005414, ou Arch. Pharmacol Res., 27(11), 1093-1098  
15 (2004)).

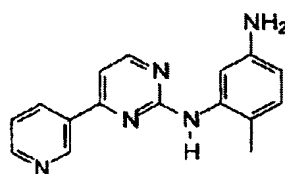
Quando R<sub>1</sub> é um grupo NH(CO)R<sub>3</sub>, em que R<sub>3</sub> representa 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenila, a síntese descrita acima produzirá diretamente Imatinib.

A reação de ciclização b) requer o uso de uma base, preferivelmente selecionada do grupo consistindo em hidróxido de sódio, carbonato de sódio, alcoolatos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio, alcoolatos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de potássio, hidróxido de lítio, carbonato de lítio, alcoolatos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de lítio, hidróxido de cézio, carbonato de cézio, amônia, e 4-dimetilaminopiridina, mais preferivelmente ela é hidróxido de potássio. A base  
20 se pode estar ausente na etapa a), ou ela pode estar presente ainda na etapa a).

O processo descrito acima compreende a etapa opcional de isolamento do intermediário da fórmula 19, contanto que a etapa a) não seja realizada na presença da base utilizada na etapa b); neste caso, o intermediário 19 é obtido com rendimento e pureza altos. A síntese é preferivelmente  
30 realizada em um solvente selecionado do grupo consistindo em metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, sulfóxido de dimetila, dimetil formamida, di-

metil acetamida, N-metilpirrolidona, tolueno, e misturas destes, mais preferivelmente isopropanol. A etapa a) é preferivelmente realizada em uma temperatura variando entre 0°C e 50°C e em um período de tempo entre 2 e 6 horas, e a etapa b) preferivelmente em uma temperatura variando entre 80°C e 140°C e em um período de tempo entre 6 e 24 horas.

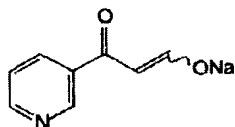
Uma modalidade particularmente preferida da invenção é um processo para a preparação de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamina da fórmula 8



8

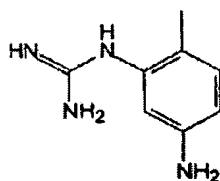
compreendendo as etapas de

10 a) reagir o sal de sódio do  $\beta$ -oxo-3-piridinapropanal da fórmula 20 (ou um tautômero deste)



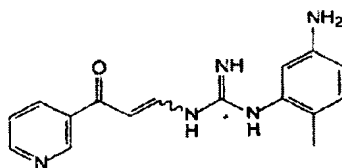
20

com a (2-metil-5-aminofenil)guanidina da fórmula 21



21

para produzir o composto da fórmula 22



22

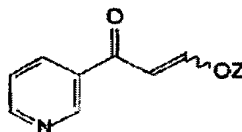
e b) ciclizar o intermediário da fórmula 22 na presença de uma base.

De fato, a (2-metil-5-aminofenil)guanidina reage com o  $\beta$ -oxo-3-piridinaproanal mais rápido do que a (2-metil-5-nitrofenil)guanidina.

A seguir da adição de ácido à mistura de sal de sódio do  $\beta$ -oxo-3-piridinaproanal da fórmula 20 e (2-metil-5-aminofenil)guanidina da fórmula 21 na temperatura ambiente, a precipitação do produto da fórmula 22, que pode ser separado por filtração, é obtida.

A 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamina bruta é adequadamente cristalizada a partir de tolueno em um rendimento de 80% e pureza acima de 99% (HPLC). Tal qualidade do produto é utilizada na síntese de Imatinib descrita na EP 564409.

O  $\beta$ -oxo-3-piridinaproanal, ou um enoléter deste, da fórmula 17 é adequadamente gerada pela adição de um ácido ao sal do  $\beta$ -oxo-3-piridinaproanal 18



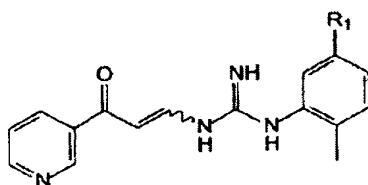
**18**

em que Z representa um metal alcalino ou alcalino terroso, preferivelmente sódio ou potássio. Quando  $R_2$  nos compostos da fórmula 17 for diferente de hidrogênio, o solvente utilizado para sua preparação é o álcool da fórmula  $R_2OH$ . O ácido é preferivelmente ácido clorídrico ou ácido acético.

O sal de sódio do  $\beta$ -oxo-3-piridinaproanal da fórmula 20 e os análogos deste da fórmula 18 podem ser preparados de acordo com os ensinamentos da DE 2125310, e podem ser isolados ou utilizados '*in situ*'.

A (2-metil-5-aminofenil)guanidina da fórmula 21 e os análogos deste da fórmula 3 podem ser preparados de acordo com os ensinamentos da WO 2004110452.

Outro objetivo da presente invenção é representado pelos compostos da fórmula 19



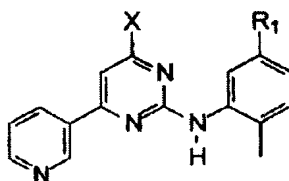
19

em que  $R_1$  tem o significado descrito acima.

Particularmente preferido é o composto da fórmula 22.

Um outro aspecto da presente invenção consiste em um segundo processo para a preparação de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamina e análogos deste partindo do ácido  $\beta$ -oxo-3-piridinapropiônico ou um éster deste.

Foi surpreendentemente descoberto um processo para a preparação de compostos da fórmula 1'



1'

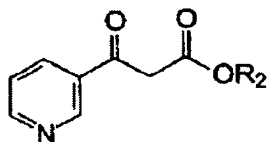
em que  $R_1$  representa nitro, amino, halógeno, hidróxi,  $NH(CO)R_3$ ,  $NHR_4$ ,

10 X representa hidrogênio, cloro, bromo, iodo, hidróxi, ou  $OR_5$ ,

$R_3$  representa 4-(halo-metil)fenila, 4-(hidroximetil)fenila, 4-((4-metilpiperazinil)carbonil)fenila, 4-(alcoxicarbonil)fenila, ou 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenila, em que alcóxi significa alcóxi  $C_1-C_4$ ,

$R_4$  representa um grupo de proteção para o grupo amina,

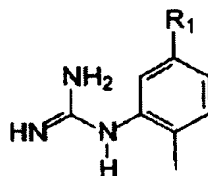
15  $R_5$  representa um grupo de ativação para o grupo hidroxila, compreendendo a reação do ácido  $\beta$ -oxo-3-piridinapropiônico ou um éster deste da fórmula 2



2

em que  $R_2$  representa hidrogênio, alquila  $C_1-C_4$ , benzila, ou fenila,

com uma aril guanidina da fórmula 3



3

em que  $R_1$  tem o significado descrito acima.

$R_1$  preferivelmente representa nitro, amino,  $NH(CO)R_3$ ,  $NHR_4$ , mais preferivelmente nitro ou amino;

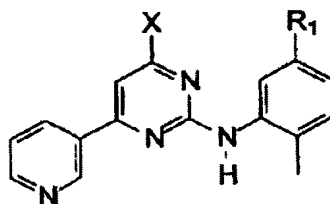
5                   X preferivelmente representa hidrogênio, cloro, bromo, ou hidróxi;

$R_2$  preferivelmente representa metila, etila, ou isopropila;

$R_3$  preferivelmente representa 4-(clorometil)fenila, ou 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenila;

10                    $R_4$  preferivelmente representa uma carboxamida, uma sulfonamida, ou um carbamato, mais preferivelmente ele representa um grupo  $CO-CH_3$ ,  $(CO)OBn$ ,  $(CO)O-t-Bu$ ,  $(SO_2)Ph$ ,  $(SO_2)(4-Me-Ph)$ ;

15                    $R_5$  preferivelmente representa um éster carboxílico ou sulfônico, mais preferivelmente um grupo  $-CO-$ alquil( $C_1-C_4$ ), ou  $-SO_2R_6$ , em que  $R_6$  é selecionado de metila, trifluorometila, fenila, 4-metilfenila, 4-nitrofenila, 4-bromofenila. Um outro aspecto da presente invenção refere-se aos compostos da fórmula 1'



1'

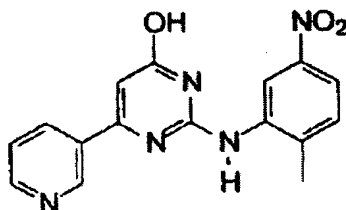
em que  $R_1$  tem o significado precedente, e X representa cloro, bromo, iodo, hidróxi, ou  $OR_5$ .

20                   X preferivelmente representa cloro, bromo, ou hidróxi.

Quando X representa um grupo hidroxila, o composto da fórmula 1' (indicado acima na forma enólica) pode estar sob uma forma cetônica tau-

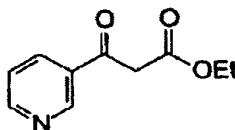
tomérica.

Uma modalidade particularmente preferida da invenção é um processo para a preparação de 6-hidróxi-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidina amina da fórmula 4



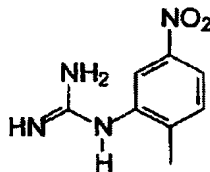
4

5 compreendendo a reação do  $\beta$ -oxo-3-piridina propionato de etila 5



5

com (2-metil-5-nitrofenil)guanidina da fórmula 6.



6

A reação é preferivelmente realizada em um solvente selecionado do grupo consistindo em dimetilformamida, N-metilpirrolidona, isopropanol, éter 2-metoxietílico, sulfóxido de dimetila, mais preferivelmente em N-metilpirrolidona, em uma temperatura preferivelmente variando entre 100°C e 160°C e em um período de tempo preferivelmente variando entre 6 e 18 horas.

A reação é promovida usando-se temperaturas altas, que permitem o progresso da condensação e a separação por destilação do álcool, água, e os subprodutos que se formam durante a reação.

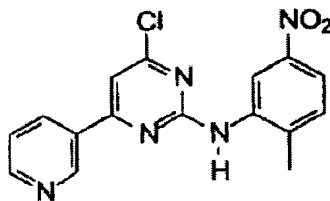
O ácido  $\beta$ -oxo-3-piridinapropiônico ou um éster deste da fórmula 2 é preferivelmente utilizado em uma razão molar variando entre 1,2:1 e 2:1 em relação a aril guanidina da fórmula 3.

O  $\beta$ -oxo-3-piridina propionato de etila 5 e, por analogia, os compostos da fórmula 2 podem ser preparados de acordo com os ensinamentos da Arch. Pharm., 291, 12-22 (1958) e J. Am. Chem. Soc., 63, 490-492 (1941).

5 Operando-se de acordo com a presente invenção é possível obter a 6-hidróxi-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidina amina da fórmula 4 em um rendimento acima de 70% e com uma pureza acima de 95%. Tal produto é utilizado na síntese de 6-cloro-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidina amina descrita aqui abaixo.

10 O processo descrito acima compreende a etapa de halogenação opcional de modo a preparar os compostos da fórmula 1', em que X representa cloro, bromo, ou iodo, e R<sub>1</sub> tem o significado precedente, compreendendo a reação dos compostos da fórmula 1', em que X representa hidroxila, ou OR<sub>5</sub>, e R<sub>5</sub> tem o significado precedente, com um agente halogenante.

15 Uma modalidade particularmente preferida da invenção é um processo para a preparação de 6-cloro-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidina amina da fórmula 7



7

compreendendo a reação de 6-hidróxi-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidina amina com um agente halogenante.

20 O agente halogenante é preferivelmente selecionado do grupo consistindo em oxicloreto fosforoso, tricloreto fosforoso, pentacloreto fosforoso, cloreto de tionila, oxibrometo fosforoso, tribrometo fosforoso, pentabrometo fosforoso, e triiodeto fosforoso, mais preferivelmente ele é oxicloreto fosforoso.

25 A reação é promovida pelo uso de uma base, preferivelmente selecionada do grupo consistindo em hidróxido de sódio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio, bicarbo-

nato de potássio, hidróxido de céσιο, carbonato de céσιο, bicarbonato de céσιο, mais preferivelmente carbonato de potássio, preferivelmente adicionado em quantidades de 1 a 3 equivalentes.

5 A reação é preferivelmente realizada em um solvente selecionado de tolueno e xileno, ou na ausência de um solvente, mais preferivelmente na ausência de um solvente. A reação é preferivelmente realizada em uma temperatura variando entre 20°C e 100°C e em um período de tempo entre 3 e 18 horas.

10 A reação é promovida pelo uso do agente halogenante em excesso em relação ao composto da fórmula 1', preferivelmente em uma razão molar entre 8:1 e 20:1; tal excesso de reagente promove o progresso da reação, e ele pode ser subsequentemente recuperado por destilação em pressão reduzida.

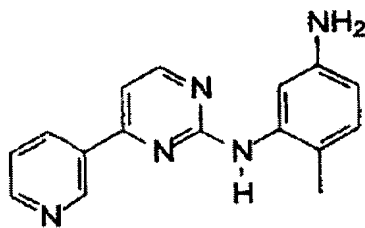
15 O composto da fórmula 1', em que X representa cloro, bromo, ou iodo, pode ser purificado por cristalização ou esmagamento a partir de um ou mais solventes preferivelmente selecionados do grupo consistindo em água, tolueno, xileno, acetato de etila, acetato de isopropila e isopropanol, mais preferivelmente a partir de água e tolueno.

20 Operando-se de acordo com a presente invenção, é possível obter cloridreto de 6-cloro-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidina amina bruto em rendimento quantitativo e com pureza acima de 75%. Tal qualidade de produto é utilizada na síntese de N-(2-metil-5-aminofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidina amina descrita aqui abaixo.

25 O processo descrito acima compreende a etapa de redução opcional de modo a preparar os compostos da fórmula 1', em que X representa hidrogênio, e R<sub>1</sub> tem o significado precedente, compreendendo a reação dos compostos da fórmula 1', em que X representa cloro, bromo, ou iodo, ou -OSO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, em que R<sub>6</sub> tem o significado precedente, com um agente redutor.

30 Quando R<sub>1</sub> representa um grupo nitro, a redução permite realizar concomitantemente a remoção do halógeno do anel de pirimidina e a redução do grupo nitro ao amino do anel benzênico. Uma modalidade particularmente preferida da invenção é um processo para a preparação de 4-metil-

N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamina da fórmula 8



8

compreendendo a reação da 6-cloro-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidina amina da fórmula 7 com um agente redutor.

O agente redutor é preferivelmente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, ciclo-hexadieno, formiato de amônio, dicloreto de estanho, estanho, cloreto de níquel, níquel, hidreto de lítio alumínio, hidreto de alumínio sódico, hidrossulfito de sódio, mais preferivelmente ele é hidrogênio. No caso da utilização de hidrogênio, ciclo-hexadieno, e formiato de amônio, a reação é realizada na presença de um catalisador, preferivelmente com base em paládio ou níquel, mais preferivelmente selecionado do grupo consistindo em paládio em carbono, paládio em sulfato de bário, e paládio em carbonato de cálcio. O catalisador é preferivelmente utilizado em quantidades entre 0,02 e 0,1 em mol em relação ao composto a ser reduzido. A reação é preferivelmente realizada na presença de uma base, preferivelmente selecionada do grupo consistindo em trietilamina, piridina, hidróxido de sódio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio, bicarbonato de potássio, hidróxido de céσιο, carbonato de céσιο, bicarbonato de céσιο, mais preferivelmente ela é trietilamina.

A redução é preferivelmente realizada em um solvente selecionado do grupo consistindo em etanol, metanol, isopropanol, acetato de etila, acetato de isopropila, tetra-hidrofurano e dimetilformamida, mais preferivelmente em etanol, ela é preferivelmente realizada em uma temperatura variando entre 20 e 80°C e em um período de tempo entre 2 e 18 horas.

O composto da fórmula 1' utilizado como um reagente, em que X representa cloro, bromo, ou iodo, pode ser usado como a base livre, ou como um sal. A adição da base descrita acima permite neutralizar o ácido que

se forma durante a reação, e solubilizar o reagente da fórmula 1', se este estiver na forma de sal.

O composto da fórmula 1' obtido pela redução, em que X representa hidrogênio, é adequadamente purificado por cristalização, preferivelmente a partir de tolueno ou metanol. Operando-se de acordo com a presente invenção, é possível obter 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamina bruta da fórmula 8 em rendimento e pureza altos. A 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamina bruta é adequadamente purificada por recristalização a partir de tolueno ou metanol em um rendimento de 80% e pureza acima de 99% (HPLC). Tal qualidade de produto é utilizada na síntese de Imatinib descrita na EP 564409.

Alternativamente, a etapa de redução pode ser realizada antes da etapa de halogenação. Neste caso o processo descrito acima compreende a etapa de redução opcional de modo a preparar os compostos da fórmula 1', em que R<sub>1</sub> representa um grupo amino e X representa hidróxi ou OR<sub>5</sub>, e R<sub>5</sub> tem o significado precedente, compreendendo a reação dos compostos da fórmula 1', em que R<sub>1</sub> representa um grupo nitro, com um agente redutor. Entretanto, de modo a preparar o composto 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamina da fórmula 8, será necessário que uma outra etapa de redução siga a etapa de halogenação de modo a remover o grupo X.

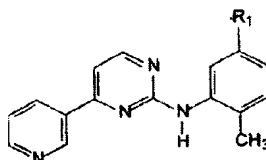
Quando R<sub>1</sub> representa um grupo NHR<sub>4</sub>, em que R<sub>4</sub> representa um grupo de proteção para o grupo amina, ou X representa um grupo OR<sub>5</sub>, em que R<sub>5</sub> representa um grupo de ativação para o grupo hidroxila, será necessário levar em consideração outras etapas de introdução e remoção dos grupos de proteção ou ativação de modo a obter o composto de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamina da fórmula 8. Em particular, o processo de síntese para os compostos da fórmula 1', em que X representa um grupo -OSO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, e R<sub>6</sub> tem o significado precedente, compreende a reação dos compostos da fórmula 1', em que X representa hidróxi, com um agente de sulfonilação, preferivelmente R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>Y, em que Y representa cloro, bromo, iodo, -OSO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>.

Quando  $R_1$  for um grupo  $NH(CO)R_3$ , em que  $R_3$  representa 4-(halo-metil)fenila, 4-(hidroximetil)fenila, 4-((4-metilpiperazinil)carbonil)fenila, 4-(alcoxicarbonil)fenila, em que alcóxi significa alcóxi  $C_1-C_4$ , a síntese descrita acima produzirá um intermediário mais avançado na síntese de Imatinib comparado ao composto de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamina da fórmula 8.

Quando  $R_1$  for um grupo  $NH(CO)R_3$ , em que  $R_3$  representa 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenila, a síntese descrita acima produzirá diretamente Imatinib.

Um outro aspecto da presente invenção consiste em um terceiro processo para a preparação de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamina e análogos deste partindo do ácido  $\beta$ -oxo-3-piridinapropiônico ou um éster deste.

Foi surpreendentemente descoberto um processo para a preparação de compostos da fórmula 1



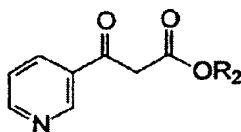
1

em que  $R_1$  representa nitro, amino, halógeno, hidróxi,  $NH(CO)R_3$ ,  $NHR_4$ ,

$R_3$  representa 4-(halo-metil)fenila, 4-((4-metilpiperazinil)carbonil)fenila, 4-(hidroximetil)fenila, 4-(alcoxicarbonil)fenila, ou 4-[(4-metil-1-piperazinil) metil]fenila, em que alcóxi significa alcóxi  $C_1-C_4$ .

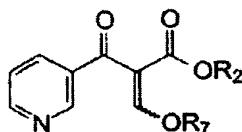
$R_4$  representa um grupo de proteção para o grupo amina, compreendendo as etapas de:

a) reagir o ácido  $\beta$ -oxo-3-piridinapropiônico ou um éster deste da fórmula 2



2

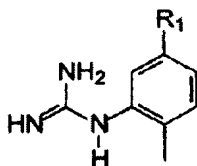
em que  $R_2$  representa hidrogênio, alquila  $C_1$ - $C_4$ , benzila, ou fenila,  
 com um ortoformiato da fórmula  $HC(OR_7)_3$ , em que  $R_7$  represen-  
 ta alquila  $C_1$ - $C_4$ , benzila, ou fenila, para produzir o enoléter da fórmula 10



10

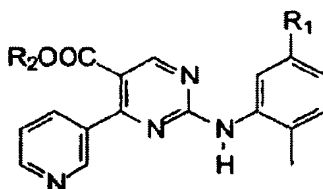
em que  $R_2$  e  $R_7$  têm o significado descrito acima,

- 5                    b) reagir o enoléter da fórmula 10 com uma aril guanidina da  
 fórmula 3



3

em que  $R_1$  tem o significado descrito acima, para produzir o composto da  
 fórmula 11

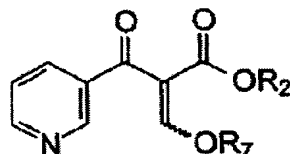


11

em que  $R_1$  e  $R_2$  têm o significado descrito acima,

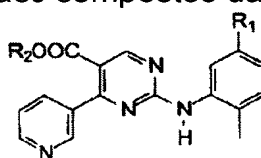
- 10                    c) remover o grupo  $COOR_2$ .  
 $R_1$  preferivelmente representa nitro, amino,  $NH(CO)R_3$ ,  $NHR_4$ ,  
 mais preferivelmente nitro ou amino;  
 $R_2$  preferivelmente representa metila, etila, ou isopropila;  
 $R_3$  preferivelmente representa 4-(clorometil)fenila, ou 4-[(4-metil-  
 15 1-piperazinil)metil]fenila;  
 $R_4$  preferivelmente representa uma carboxamida, uma sulfona-  
 mida, ou um carbamato, mais preferivelmente ele representa um grupo  $CO$ -  
 $CH_3$ ,  $(CO)OBn$ ,  $(CO)O-t-Bu$ ,  $(SO_2)Ph$ ,  $(SO_2)(4-Me-Ph)$ ;  
 $R_7$  preferivelmente representa metila, etila, ou fenila.

Um outro aspecto da presente invenção refere-se aos compostos da fórmula 10



10

em que  $R_2$  e  $R_7$  têm o significado apresentado acima. Um outro aspecto da presente invenção refere-se aos compostos da fórmula 11

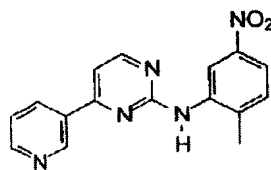


11

5 em que  $R_1$  tem o significado descrito acima, e  $R_2$  representa hidrogênio, alquila  $C_1$ - $C_4$ , benzila, ou fenila, ou um metal alcalino ou um alcalino terroso.

$R_2$  preferivelmente representa hidrogênio, metila, etila, isopropila, sódio, ou potássio.

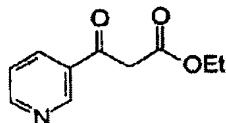
10 Uma modalidade da invenção particularmente preferida é um processo para a preparação de N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidina amina da fórmula 13



13

compreendendo as etapas de:

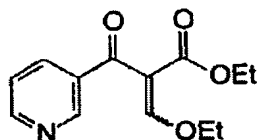
a) reagir o  $\beta$ -oxo-3-piridina propionato de etila 5



5

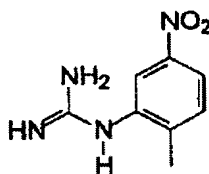
15 com ortoformiato de trietila da fórmula  $HC(OEt)_3$  para produzir o  $\alpha$ -(etoximetileno)-  $\beta$ -oxo-3-piridina propionato de etila da fórmula 12

17



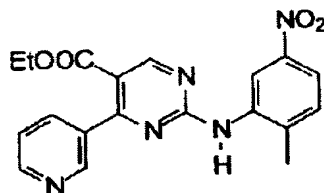
**12**

b) reagir o composto da fórmula 12 com uma aril guanidina da fórmula 6



**6**

para produzir o 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil)pirimidina-5-carboxilato de etila da fórmula 14



**14**

5 c) remover o grupo COOEt.

No caso em que o composto da fórmula 2 é o ácido  $\beta$ -oxo-3-piridina propiônico ( $R_2 = H$ ), por reação com o ortoformiato da fórmula  $HC(OR_7)_3$  um composto da fórmula 10 será obtido em que  $R_2$  é igual a  $R_7$ .

A etapa a) é preferivelmente, mas não necessariamente, realizada na presença de um anidrido ou um ácido. O anidrido é preferivelmente anidrido acético, e o ácido é preferivelmente selecionado do grupo consistindo em p-toluenossulfonato de piridínio, ácido clorídrico seco, ácido bromídrico seco, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, mais preferivelmente ele é p-toluenossulfonato de piridínio. O anidrido é preferivelmente utilizado em uma quantidade variando entre 1 e 3 equivalentes, enquanto o ácido é preferivelmente utilizado em quantidades variando entre 0,001 e 0,1 equivalentes em relação ao composto da fórmula 2.

O ortoformiato é preferivelmente utilizado como um solvente, com um excesso entre 1 e 6 volumes em relação ao composto da fórmula 2, e o excesso pode ser recuperado no final da reação por destilação.

5 A reação é preferivelmente realizada em uma temperatura entre 100° C e 140° C e em um período de tempo entre 1 e 5 horas, destilando-se o álcool R<sub>7</sub>OH que desenvolve durante a condensação.

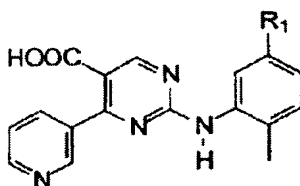
O composto de  $\alpha$ -(etoximetileno)-  $\beta$ -oxo-3-piridina propionato de etila da fórmula 12 é geralmente obtido em rendimento quantitativo e com pureza acima de 80%. Tal qualidade de produto é utilizada na etapa b).

10 A etapa b) é preferivelmente realizada em um solvente orgânico de ebulição alta, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em tolueno, xileno, clorobenzeno, sulfóxido de dimetila, N-metilpirrolidona, acetato de isopropila, ainda mais preferivelmente em tolueno. A reação é preferivelmente realizada em uma temperatura variando entre 100° C e 150° C em um  
15 período de tempo entre 30 minutos e 5 horas, por separação por destilação do álcool e água que se formam durante a reação.

O composto da fórmula 10 é preferivelmente utilizado em excesso molar em relação à aril guanidina da fórmula 3.

20 O composto da fórmula 11 pode ser isolado no final da reação resfriando-se a mistura de reação e filtrando-se o produto cristalizado. O 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-piridina-3-il-pirimidina-5-carboxilato de etila 14 é obtido em rendimento acima de 85% e pureza acima de 97% (HPLC).

A etapa c) preferivelmente compreende as etapas de  
c1) hidrolisar os compostos da fórmula 11 para produzir os compostos da  
25 fórmula 15



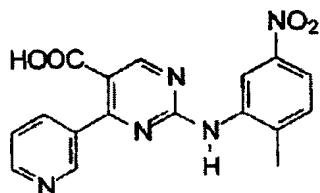
15

c2) remover o grupo COOH por descarboxilação.

Uma modalidade particularmente preferida da invenção é um

processo para a preparação de N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidina amina da fórmula 13 compreendendo as etapas de:

- c1) hidrolisar o 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil) pirimidina-5-carboxilato de etila da fórmula 14 para produzir o ácido 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil)pirimidina-5-carboxílico da fórmula 16



16

- c2) remover o grupo COOH por descarboxilação.

A etapa de hidrólise c1) pode ser realizada tanto na presença de um ácido, quanto na presença de uma base.

O ácido é preferivelmente um ácido mineral, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em ácido sulfúrico, clorídrico, bromídrico, e perclórico, preferivelmente ele é ácido clorídrico.

A base é preferivelmente uma base inorgânica, preferivelmente selecionada de carbonato de sódio, hidróxido de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de potássio, carbonato de lítio, hidróxido de lítio, mais preferivelmente carbonato de sódio, e ela é preferivelmente utilizada em uma razão molar entre 1:1 e 3:1 em relação ao éster da fórmula 11.

A etapa c1) é preferivelmente realizada em água ou um álcool, ou misturas destes. O álcool é preferivelmente selecionado do grupo consistindo em metanol, etanol, isopropanol, mais preferivelmente ele é etanol.

A reação é preferivelmente realizada em uma temperatura entre 80 e 100°C, em um período de tempo entre 1 e 18 horas, e em condições de destilação adequadas para completar a conversão.

Os compostos da fórmula 15 podem ser isolados resfriando-se a mistura de reação e, no caso de usar uma base de modo a realizar a hidrólise, acidificando-se a mistura de reação com um ácido, obtendo a precipitação de produto como um sólido cristalino que pode ser regenerado por filtração

ção. Alternativamente, acima de tudo no caso de uma hidrólise básica, é possível isolar os compostos da fórmula 15 como os sais relativos.

O ácido 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil)pirimidina-5-carboxílico da fórmula 16 é obtido em um rendimento acima de 95% e pureza acima de 95%. A etapa de descarboxilação c2) é preferivelmente realizada em temperatura alta e na presença de um ácido, como para a etapa c1), ou na presença de um catalisador com base em cobre, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em cobre metálico e óxido de cobre(II), mais preferivelmente óxido de cobre(II). O catalisador é preferivelmente utilizado em quantidades entre 0,01 e 0,1 mol em relação ao reagente da fórmula 15. A utilização do cobre considera um melhor progresso da reação, minimizando a reação lateral de degradação.

A descarboxilação é preferivelmente realizada em um solvente selecionado do grupo consistindo em quinolina, N-metilpirrolidona, e sulfolano, ainda mais preferivelmente em N-metilpirrolidona. A reação é preferivelmente realizada em uma temperatura entre 160 e 200° C e em um período de tempo entre 0,5 e 4 horas.

As etapas c1) e c2) podem ser realizadas nas mesmas condições de reação processando-se os compostos da fórmula 11 com um ácido, preferivelmente com ácido clorídrico.

A N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidina amina da fórmula 13 é obtida, a seguir da basificação e filtração, em rendimento quantitativo e pureza acima de 95%. Tal qualidade de produto é utilizada na síntese do Imatinib e dos análogos deste descrita na EP 564409.

A partir dos compostos da fórmula 1, em que R<sub>1</sub> representa um grupo nitro, é possível obter os compostos da fórmula 1, em que R<sub>1</sub> representa um grupo amino, e em particular a 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamina da fórmula 8 de acordo com o processo de redução descrito acima.

Finalmente, a presente invenção fornece um método simples para a produção de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamina e os análogos deste, tendo as vantagens seguintes:

1) ao contrário da EP 564409, ela não usa dimetilacetato de N,N-dimetilformamida, um material de partida caro;

2) os procedimentos descritos são fáceis e podem ser facilmente transferidos a uma instalação produtiva;

5 3) a recuperação e reciclagem de muitos dos reagentes usados em excesso são possíveis, assim permitindo aumentar o rendimento sem afetar os custos de produção;

4) a síntese de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamina da fórmula 8 partindo do sal do  $\beta$ -oxo-3-piridinapropanal 21 tem um rendimento integral igual a ou acima de 80%, a síntese de N-(2-  
10 metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidina amina da fórmula 13 partindo de  $\alpha$ -(etoximetileno)- $\beta$ -oxo-3-piridina propionato de etila 12 tem um rendimento integral igual a ou acima de 70%, e a síntese de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-  
15 pirimidinil]-1,3-benzenodiamina da fórmula 8 partindo de  $\beta$ -oxo-3-piridina propionato de etila 5 tem um rendimento integral igual a ou acima de 60%, assim tornando estes processos entre os mais economicamente vantajosos entre aqueles descritos na literatura.

Outras características e vantagens do processo da invenção estarão claras a partir da descrição apresentada abaixo de formas de realização  
20 ção exemplares preferidas, que são dadas por via de exemplo não-limitante.

### Exemplos

#### Exemplo 1: 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamina 8

Sob atmosfera inerte, 16 g de sal de sódio de  $\beta$ -oxo-3-piridinapropanal, com pureza de HPLC de 99% (A%) e 25% de teor de sal (resíduo  
25 por calcinação), e 11,7 g de (2-metil-5-aminofenil)guanidina em 115 mL de n-butanol são colocados em suspensão. 9 mL de ácido acético é adicionado, e a mistura é agitada na temperatura ambiente durante uma hora. 6 g de hidróxido de potássio é adicionado às porções, e a mistura é submetida ao refluxo durante 18 horas, removendo a água com um aparelho Dean Stark.  
30 Uma vez concluída a conversão, a suspensão é esfriada e a camada orgânica é lavada com água. A camada orgânica é concentrada a um volume pequeno, e tolueno é adicionado. O precipitado é filtrado, produzindo, sob se-

cagem, 15,5 g do produto com pureza de HPLC de 99,2% (A%), identificado através de LC-MS e  $^1\text{H-RMN}$ .

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

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (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 (bs, 1H); 9,22 (s, 1H).

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

Sob atmosfera inerte, 10 g de sal de sódio de  $\beta$ -oxo-3-piridinapropanal, com pureza de HPLC de 99% (A%) e teor de sal de 25% (resíduo por calcinação), em 80 mL de isopropanol é colocado em suspensão. 24 mL de uma solução de 15% de ácido clorídrico em isopropanol é adicionada, e a mistura é agitada na temperatura ambiente durante uma hora. 7 g de (2-metil-5-aminofenil)guanidina é adicionado às porções, e a mistura é agitada na temperatura ambiente durante 12 horas. Uma vez concluída a conversão, o precipitado é filtrado, produzindo, sob secagem, 13,5 g do produto com pureza de HPLC de 98% (A%) e teor de sal de 30% (resíduo por calcinação), identificado através de LC-MS.

LC-MS:  $[\text{M}+1]^+ = 296$ .

Exemplo 3: N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridinil)-2-pirimidina amina 1 ( $\text{R}_1 = \text{NO}_2$ )

Sob atmosfera inerte, 5 g de sal de sódio do  $\beta$ -oxo-3-piridinapropanal, com pureza de HPLC de 99% (A%) e teor de sal de 25% (resíduo por calcinação), e 8 mL de ácido clorídrico em isopropanol em 50 mL tolueno são colocados em suspensão. 3,7 g de (2-metil-5-nitrofenil)guanidina são adicionados, e a mistura é agitada na temperatura ambiente durante uma hora. A mistura é submetida ao refluxo durante 18 horas, removendo a água com um aparelho Dean Stark. Uma vez concluída a conversão, a suspensão é esfriada até  $10^\circ \text{C}$ , e o precipitado é filtrado; este é triturado em água quente, produzindo, na filtração e secagem, 2,5 g do produto com pureza de HPLC de 96% (A%), identificado através de GC-MS.

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

Exemplo 4:  $\alpha$ -(etoximetileno)-  $\beta$ -oxo-3-piridina propionato de etila 12

Sob atmosfera inerte 20 g de  $\beta$ -oxo-3-piridina propionato de etila em 100 mL de ortoformiato de trietila são dissolvidos. 0,2 g de p-toluenossulfonato piridínio é adicionado, e a mistura é submetida ao refluxo durante três horas, destilando cerca de 13 mL de subprodutos. Uma vez concluída a conversão, a mistura é esfriada na temperatura ambiente e o ortoformiato de trietila é separado por destilação em uma pressão reduzida. O resíduo é tomado novamente com 80 mL de tolueno, e a mistura é processada com carvão descolorante. A solução é concentrada em pressão reduzida a um resíduo, produzindo 26 g do produto como um óleo escuro com 80% de título de HPLC (A%). O produto é identificado através de GC-MS.

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

15 Exemplo 5: 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil)pirimidina-5-carboxilato de etila 14

Sob atmosfera inerte 19 g de  $\alpha$ -(etoximetileno)-  $\beta$ -oxo-3-piridina propionato de etila e 14,8 g de (2-metil-5-nitrofenil)guanidina (obtido do respectivo sal de nitrato por tratamento com soda aquosa em THF) em 200 mL de tolueno são dissolvidos, e a solução é submetida ao refluxo separando por destilação em torno de 25 mL das superfícies superiores. Uma vez concluída a conversão, a solução quente é processada com carvão descolorante, esfriada até 0°C, e o precipitado é filtrado. Sob secagem, 25,5 g do produto com pureza de HPLC de 97% (A%) é obtido, identificado através de GC-MS e <sup>1</sup>H-RMN.

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

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDC<sub>13</sub>):  $\delta$  (ppm) 1,20 (t, J = 7,1, 3H); 2,47 (s, 3H); 4,25 (q, 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 (dd, J = 4,8, J = 1,6, 1H); 9,01 (s, 1H); 9,27 (d, J = 2,2, 1H).

P.f. = 125 a 130°C.

Exemplo 6: Ácido 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil)pirimidina-5-carboxílico 16

23 g de 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil)-pirimidina-5-carboxilato de etila e 19 g de carbonato de sódio em uma mistura composta por 150 mL de água e 150 mL de etanol é colocada em suspensão. Ela é submetida ao refluxo durante três horas destilando o etanol, e compensando com água a perda de volume. Uma vez concluída a conversão, ela é esfriada até 50° C e ajustada ao pH 6 com ácido acético. A suspensão é filtrada, produzindo, sob secagem, 20 g do produto com pureza de HPLC de 95% (A%), que é identificada através de <sup>1</sup>H-RMN.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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 a 302,0°C com desenvolvimento de gás.

Exemplo 7: N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridinil)-2-pirimidina amina 13

A 25 mL de N-metilpirrolidona, 5,0 g de ácido 2-[(2-metil-5-nitrofenil)-amino]-4-(3-piridinil)pirimidina-5-carboxílico e 0,2 g de óxido cúprico é adicionado. A mistura é aquecida até 180° C durante 2 horas, depois esfriada até 60° C, e 30% de amônia aquosa 1 mL e 50 mL de água são adicionados. Ela é esfriada até 25° C, e o precipitado é filtrado, produzindo, sob secagem, 4,3 g do produto com pureza de HPLC de 97% (A%), que é identificado através de GC-MS.

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

Exemplo 8: N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridinil)-2 pirimidina amina 13

140 g de 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil)-pirimidina-5-carboxilato de etila e 109 g de carbonato de potássio são colocados em suspensão em uma mistura composta por 1050 mL de água e 560 mL de etanol. A mistura é submetida ao refluxo durante 1 hora, depois 700 mL de solvente são destilados lentamente. Uma vez concluída a conversão, a mistura é esfriada até 80°C e ela é ajustada ao pH 7 com 95 mL de ácido acético. 560 mL de N-metilpirrolidona e 0,9 g de CuO são adicionados. A água presente é destilada sob pressão reduzida, e a mistura é aquecida até 175 a 180° C du-

rante 2 horas. Uma vez concluída a conversão, a mistura é esfriada até 80 a 90°C, 1000 mL de água e 5 g de EDTA são adicionados lentamente, a mistura é agitada na temperatura ambiente, o produto é filtrado e lavado com água. Sob secagem, 108 g do produto com pureza de HPLC de 95% (A%) são obtidos. Este pode ser recristalizado a partir de 10 volumes de 95:5 xileno/N-metilpirrolidona para produzir um produto com 98% de pureza (A%) em um rendimento de 80%.

Exemplo 9: 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil)pirimidina-5-carboxilato de sódio

1,0 g de 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil)-pirimidina-5-carboxilato de etila e 0,8 g de carbonato de sódio em 20 mL de etanol e 4 mL de água são colocados em suspensão. A mistura é submetida ao refluxo durante 4 horas destilando-se o etanol e compensando-se com água a perda de volume. A mistura é esfriada na temperatura ambiente, e o precipitado é filtrado, produzindo 0,84 g de produto.

P.f. = 363°C com decomposição.

Exemplo 10:  $\alpha$ -(etoximetileno)-  $\beta$ -oxo-3-piridina propionato de etila

Sob atmosfera inerte, 100 g de  $\beta$ -oxo-3-piridina propionato de etila em 130 g de ortoformiato de trietila e 400 mL de xileno são dissolvidos. A mistura é submetida ao refluxo e agitada durante cerca de 6 horas, destilando as superfícies superiores. Uma vez concluída a conversão, a mistura é esfriada até a temperatura ambiente e o excesso de ortoformiato de trietila é separado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo é tomado novamente com 50 mL de xileno, e a mistura concentrada ao resíduo sob pressão reduzida, produzindo 129 g do produto como um óleo com 85% do título de HPLC (A%).

Exemplo 11: 6-hidróxi-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidina amina

40 g de (2-metil-5-nitrofenil)guanidina em 160 mL de N-metil pirrolidona são dissolvidos. A mistura é aquecida até 150° C e  $\beta$ -oxo-3-piridina propionato de etila é adicionado às porções, para 50 g do total em um período de tempo de 5 horas, destilando cerca de 15 g de subprodutos sob um fluxo de nitrogênio. No final da reação, a mistura é esfriada e diluída com

etanol. O precipitado é filtrado, produzindo, sob secagem, 46,4 g do produto com pureza de HPLC de 99% (A%), identificado através de LC-MS e  $^1\text{H}$ -RMN.

LC-MS:  $[\text{M}+1]^+$  324.

5  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (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).

Exemplo 12: 6-cloro-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidina amina 7

Sob atmosfera inerte, 27 g de 6-hidróxi-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidina amina em 125 mL de oxicloreto fosforoso são colocados em suspensão, e 11,5 g de carbonato de potássio são adicionados às porções. A mistura é aquecida até 50° C durante 6 horas sob agitação. No final da reação, a suspensão é concentrada ao resíduo, ela é diluída com água, esfriada, e o precipitado é filtrado. Sob secagem, 26,6 g do produto com pureza de HPLC de 80% (A%) é obtido, identificado através de LC-MS e  $^1\text{H}$ -RMN. Tal produto bruto também contém um subproduto, em uma quantidade de cerca de 15% (A%) que, durante a seguinte reação de redução, ainda produz o produto desejado (4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamina). O material bruto, portanto, é utilizado como no exemplo  
10  
15  
20 13.

LC-MS:  $[\text{M}+1]^+$  = 342;  $[\text{M}+2+1]^+$  = 344.

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (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).

25 Exemplo 13: 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamina 8

Em uma autoclave, 5 g de 6-cloro-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidina amina, 0,5 g de paládio em carvão 5% de umidade com 50% de água, 50 mL de etanol e 5 mL de trietilamina são carregados. A mistura é hidrogenada em 0,5 Mpa (5 bar) e temperatura ambiente durante 40  
30 horas. Uma vez concluída a conversão, o catalisador é separado por filtração e os filtrados são concentrados a vácuo. O resíduo é tomado novamente com acetato de isopropila e uma solução de carbonato aquosa. As camadas

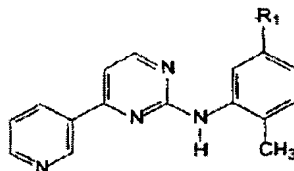
são separadas, e a camada orgânica é concentrada, produzindo, sob secagem, 3 g do produto com 85% de pureza de HPLC (A%), que é identificado através de LC-MS e  $^1\text{H-RMN}$ .

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

5  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (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 (bs, 1H); 9,22 (s, 1H).

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de compostos da fórmula 1



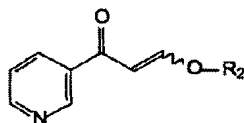
1

em que  $R_1$  representa amino, nitro, halógeno, hidróxi,  $NH(CO)R_3$ ,  $NHR_4$ ,

5  $R_3$  representa 4-(halo-metil)fenila, 4-(hidroximetil)fenila, 4-((4-metilpiperazinil)carbonil)fenila, 4-(alcoxicarbonil)fenila, ou 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenila, em que alcóxi significa alcóxi  $C_1-C_4$ ,

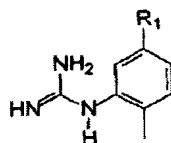
$R_4$  representa um grupo de proteção para o grupo amina, compreendendo as etapas de:

10 a) reagir o  $\beta$ -oxo-3-piridinapropanal, um sal deste, ou um enolé-ter deste da fórmula 17



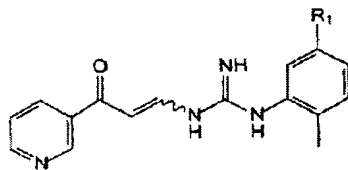
17

em que  $R_2$  representa hidrogênio, alquila  $C_1-C_4$ , benzila, ou fenila, com uma aril guanidina da fórmula 3



3

em que  $R_1$  tem o significado descrito acima, para produzir o composto da fórmula 19



19

em que  $R_1$  tem o significado precedente, e

b) ciclizar o intermediário da fórmula 19 na presença de uma base.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que  $R_1$  representa amino, nitro,  $NH(CO)R_3$ ,  $NHR_4$ , preferivelmente amino ou nitro.

3. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, em que  $R_2$  representa hidrogênio, isopropila, ou n-butila.

4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que  $R_3$  representa 4-(clorometil)fenila, ou 4-[(4-metil-1-piperazínil)metil]fenil.

5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que  $R_4$  representa uma carboxamida, uma sulfonamida, ou um carbamato, preferivelmente ele representa um grupo  $COCH_3$ ,  $(CO)OBn$ ,  $(CO)O-t-Bu$ ,  $(SO_2)Ph$ ,  $(SO_2)(4-Me-Ph)$ .

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que a base utilizada na etapa b) é selecionada do grupo consistindo em hidróxido de sódio, carbonato de sódio, alcoolatos  $C_1-C_4$  de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio, alcoolatos  $C_1-C_4$  de potássio, hidróxido de lítio, carbonato de lítio, alcoolatos  $C_1-C_4$  de lítio, hidróxido de céσιο, carbonato de céσιο, amônia, e 4-dimetilaminopiridina, preferivelmente ela é hidróxido de potássio.

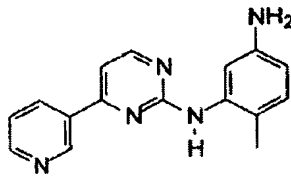
7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que a dita base está presente também na etapa a).

8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que a dita base está ausente na etapa a), e compreendendo a etapa de isolamento do intermediário da fórmula 19.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em que a síntese é realizada em um solvente selecionado do grupo consistindo em metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, sulfóxido de dimetila, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tolueno, e misturas destes, preferivelmente isopropanol.

10. Processo para a preparação de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-

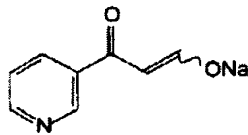
pirimidinil]-1,3-benzenodiamina da fórmula 8



8

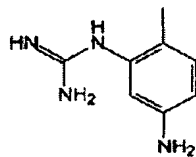
compreendendo as etapas de:

a) reagir o sal de sódio do  $\beta$ -oxo-3-piridinapropanal da fórmula 20 (ou um tautômero deste)



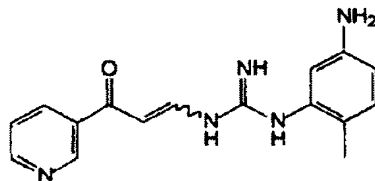
20

5 com a (2-metil-5-aminofenil)guanidina da fórmula 21



21

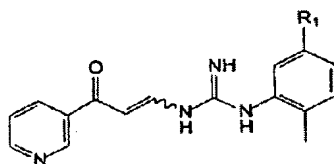
para produzir o composto da fórmula 22



22

e b) ciclizar o intermediário da fórmula 22 na presença de uma base.

11. Compostos da fórmula 19



19

em que  $R_1$  representa amino, nitro, halógeno, hidróxi,  $NH(CO)R_3$ ,  $NHR_4$ ,

$R_3$  representa 4-(halo-metil)fenila, 4-(hidroximetil)fenila, 4-((4-metilpiperazinil)carbonil)fenila, 4-(alcoxicarbonil)fenila, ou 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenila, em que alcóxi significa alcóxi  $C_1-C_4$ , e

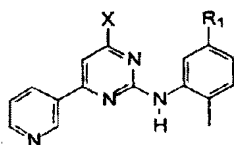
5  $R_4$  representa um grupo de proteção para o grupo amina.

12. Compostos de acordo com a reivindicação 11, em que  $R_1$  representa amino, nitro,  $NH(CO)R_3$ ,  $NHR_4$ , preferivelmente amino ou nitro, mais preferivelmente amino.

10 13. Compostos de acordo com as reivindicações 11 a 12, em que  $R_3$  representa 4-(clorometil)fenila, ou 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenila.

14. Compostos de acordo com as reivindicações 11 a 13, em que  $R_4$  representa uma carboxamida, uma sulfonamida, ou um carbamato, preferivelmente representa um grupo  $COCH_3$ ,  $(CO)OBn$ ,  $(CO)O-t-Bu$ ,  $(SO_2)Ph$ ,  $(SO_2)(4-Me-Ph)$ .

15 15. Processo para a preparação de compostos da fórmula 1'



1'

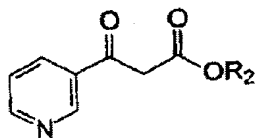
em que  $R_1$  representa nitro, amino, halógeno, hidróxi,  $NH(CO)R_3$ ,  $NHR_4$

$X$  representa hidrogênio, cloro, bromo, iodo, hidróxi, ou  $OR_5$ ,

20  $R_3$  representa 4-(halo-metil)fenila, 4-(hidroximetil)fenila, 4-((4-metilpiperazinil)carbonil)fenila, 4-(alcoxicarbonil)fenila, ou 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenila, em que alcóxi significa alcóxi  $C_1-C_4$ ,

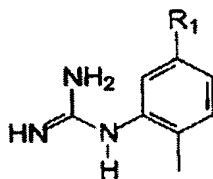
$R_4$  representa um grupo de proteção para o grupo amina,

$R_5$  representa um grupo de ativação para o grupo hidroxila, compreendendo a reação do ácido  $\beta$ -oxo-3-piridinapropiônico ou um éster deste da fórmula 2



2

em que  $R_2$  representa hidrogênio, alquila  $C_1$ - $C_4$ , benzila, ou fenila, com uma aril guanidina da fórmula 3



3

em que  $R_1$  tem o significado descrito acima.

16. Processo de acordo com a reivindicação 15, em que  $R_5$  representa um éster carboxílico ou sulfônico, preferivelmente um grupo  $-CO-$ alquila  $C_1$ - $C_4$ , ou  $-SO_2R_6$ , em que  $R_6$  é selecionado de metila, trifluorometila, fenila, 4-metilfenila, 4-nitrofenila, 4-bromofenila.

17. Processo de acordo com a reivindicação 15 ou 16, em que  $R_1$  representa nitro, amino,  $NH(CO)R_3$ ,  $NHR_4$ , preferivelmente nitro ou amino.

18. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 15 a 17, em que X representa hidrogênio, cloro, bromo, ou hidróxi.

19. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 15 a 18, em que  $R_2$  representa metila, etila, ou isopropila.

20. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 15 a 19, em que  $R_3$  representa 4-(clorometil)fenila, ou 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenila.

21. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 15 a 20, em que  $R_4$  representa uma carboxamida, uma sulfonamida, ou um carbamato, preferivelmente ele representa um grupo  $COCH_3$ ,  $(CO)OBn$ ,  $(CO)O-t-Bu$ ,  $(SO_2)Ph$ ,  $(SO_2)(4-Me-Ph)$ .

22. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 15 a 21, compreendendo ainda uma etapa de halogenação de modo a preparar os compostos da fórmula 1', onde X representa cloro, bromo, ou iodo, e  $R_1$  tem o significado da reivindicação 15, compreendendo a reação dos compostos da fórmula 1', onde X representa hidroxila, ou  $OR_5$ , e  $R_5$  tem o significado da reivindicação 15, com um agente halogenante.

23. Processo de acordo com a reivindicação 22, em que o dito agente halogenante é selecionado do grupo consistindo em oxiclreto fosforoso, tricloreto fosforoso, pentaclreto fosforoso, cloreto de tionila, oxibrometo fosforoso, tribrometo fosforoso, pentabrometo fosforoso, e triiodeto fosforoso, preferivelmente ele é oxiclreto fosforoso.

24. Processo de acordo com a reivindicação 22 ou 23, em que a dita etapa de halogenação é realizada na presença de uma base selecionada do grupo consistindo em: hidróxido de sódio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio, bicarbonato de potássio, hidróxido de céσιο, carbonato de céσιο, bicarbonato de céσιο, preferivelmente carbonato de potássio.

25. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 15 a 24, compreendendo ainda uma etapa de redução de modo a preparar os compostos da fórmula 1', onde X representa hidrogênio e R<sub>1</sub> tem o significado da reivindicação 15, compreendendo a reação dos compostos da fórmula 1', onde X representa cloro, bromo, ou iodo, ou -OSO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, onde R<sub>6</sub> tem o significado da reivindicação 2, com um agente redutor.

26. Processo de acordo com a reivindicação 25, em que, quando R<sub>1</sub> é um grupo nitro, a dita etapa de redução concorrentemente causa a remoção do halógeno do anel de pirimidina e a redução do grupo nitro a amino do anel benzênico.

27. Processo de acordo com a reivindicação 25 ou 26, em que o dito agente redutor é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, ciclohexadieno, formiato de amônio, dicloreto de estanho, estanho, cloreto de níquel, níquel, hidreto de lítio alumínio, hidreto de alumínio sódico, hidrossulfeto de sódio, preferivelmente ele é hidrogênio.

28. Processo de acordo com a reivindicação 27, em que, no caso de usar hidrogênio, ciclohexadieno, e formiato de amônio, a reação é realizada na presença de um catalisador, preferivelmente com base em paládio ou níquel, mais preferivelmente selecionado do grupo consistindo em paládio em carbono, paládio em sulfato de bário e paládio em carbonato de cálcio.

29. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 25 a 28, em que a dita etapa de redução é realizada na presença de uma base selecionada do grupo consistindo em trietilamina, piridina, hidróxido de sódio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio, bicarbonato de potássio, hidróxido de céσιο, carbonato de céσιο, bicarbonato de céσιο, preferivelmente ela é trietilamina.

30. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 25 a 29, em que o dito composto da fórmula 1', utilizado como um reagente, em que X representa cloro, bromo, ou iodo, é usado como uma base livre, ou sob uma forma de sal.

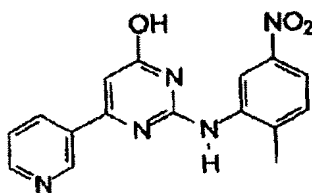
31. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 15 a 30, compreendendo ainda a etapa de redução de modo a preparar os compostos da fórmula 1', em que  $R_1$  representa um grupo amino, e X representa hidróxi ou  $OR_5$ , e  $R_5$  tem o significado da reivindicação 15, compreendendo a reação dos compostos da fórmula 1', em que  $R_1$  representa um grupo nitro, com um agente redutor.

32. Processo de acordo com a reivindicação 31, em que os compostos da fórmula 1', onde  $R_1$  representa um grupo amino, e X representa hidróxi ou  $OR_5$ , e  $R_5$  tem o significado da reivindicação 15, passam por uma etapa de halogenação de acordo com qualquer uma das reivindicações de 22 a 24 e, subsequentemente, uma outra etapa de redução, para produzir um composto da fórmula 1' onde  $R_1$  é um grupo amino e X é hidrogênio.

33. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 15 a 32, em que, quando  $R_1$  representa um grupo  $NHR_4$ , onde  $R_4$  representa um grupo de proteção para o grupo amina, ou X representa um grupo  $OR_5$ , em que  $R_5$  representa um grupo de ativação para o grupo hidroxila, ele compreende outras etapas de introdução e remoção dos grupos de proteção ou ativação de modo a obter o composto da fórmula 1' onde  $R_1$  é um grupo amino e X é hidroxila.

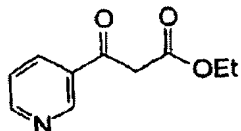
34. Processo para a preparação de 6-hidróxi-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidina amina da fórmula 4

8



4

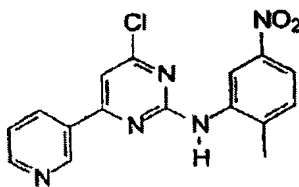
compreendendo a reação do  $\beta$ -oxo-3-piridina propionato de etila 5



5

com (2-metil-5-nitrofenil)guanidina da fórmula 6.

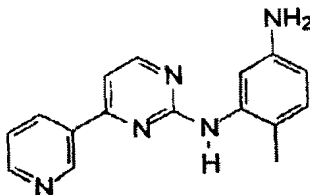
35. Processo para a preparação de 6-cloro-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidina amina da fórmula 7



7

5 compreendendo a reação de 6-hidróxi-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidina amina da fórmula 4 com um agente halogenante.

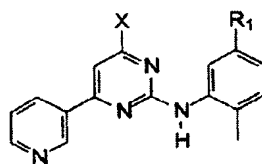
36. Processo para a preparação de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamina da fórmula 8



8

10 compreendendo a reação da 6-cloro-N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidina amina da fórmula 7 com um agente redutor.

37. Compostos da fórmula I'



1'

em que  $R_1$  representa nitro, amino, halógeno, hidróxi,  $NH(CO)R_3$ ,  $NHR_4$ ,

$X$  representa cloro, bromo, iodo, hidróxi, ou  $OR_5$ ,

$R_3$  representa 4-(halo-metil)fenila, 4-(hidroximetil)fenila, 4-((4-metilpiperazinil)carbonil)fenila, 4-(alcoxicarbonil)fenila, ou 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenila, em que alcóxi significa alcóxi  $C_1-C_4$ ,

$R_4$  representa um grupo de proteção para o grupo amina,

$R_5$  representa um grupo de ativação para o grupo hidroxila.

38. Composto de acordo com a reivindicação 37, em que  $R_5$  representa um éster carboxílico ou sulfônico, preferivelmente um grupo -CO-  
alquila  $C_1-C_4$ , ou  $-SO_2R_6$ , em que  $R_6$  é selecionado de metila, trifluorometila,  
fenila, 4-metilfenila, 4-nitrofenila, 4-bromofenila.

39. Composto de acordo com a reivindicação 37 ou 38, em que  $R_1$  representa nitro, amino,  $NH(CO)R_3$ ,  $NHR_4$ , preferivelmente nitro ou amino.

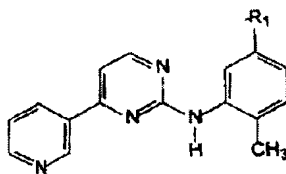
40. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 37 a 39, em que  $X$  representa hidrogênio, cloro, bromo, ou hidróxi.

41. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 37 a 40, em que  $R_2$  representa metila, etila, ou isopropila.

42. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 37 a 41, em que  $R_3$  representa 4-(clorometil)fenila, ou 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenila.

43. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 37 a 42, em que  $R_4$  representa uma carboxamida, uma sulfonamida, ou um carbamato, preferivelmente ele representa um grupo  $COCH_3$ ,  $(CO)OBn$ ,  $(CO)O-t-Bu$ ,  $(SO_2)Ph$ ,  $(SO_2)(4-Me-Ph)$ .

44. Processo para a preparação de compostos da fórmula 1



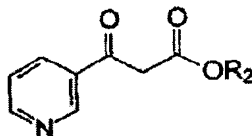
1

em que  $R_1$  representa nitro, amino, halógeno, hidróxi,  $NH(CO)R_3$ ,  $NHR_4$ ,

$R_3$  representa 4-(halo-metil)fenila, 4-(hidroximetil)fenila, 4-((4-metilpiperazinil)carbonil)fenila, 4-(alcoxicarbonil)fenila, ou 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenila, em que alcóxi significa alcóxi  $C_1-C_4$ .

5  $R_4$  representa um grupo de proteção para o grupo amina, compreendendo as etapas de:

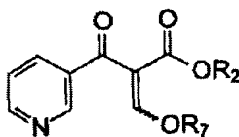
a) reagir o ácido  $\beta$ -oxo-3-piridinapropiônico ou um éster deste da fórmula 2



2

em que  $R_2$  representa hidrogênio, alquila  $C_1-C_4$ , benzila, ou fenila,

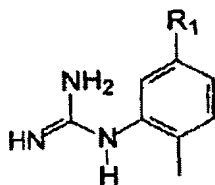
10 com um ortoformiato da fórmula  $HC(OR_7)_3$ , em que  $R_7$  representa alquila  $C_1-C_4$ , benzila, ou fenila, para produzir o enoléter da fórmula 10



10

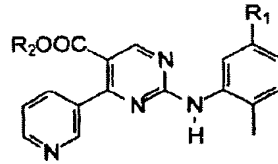
em que  $R_2$  e  $R_7$  têm o significado descrito acima;

b) reagir o enoléter da fórmula 10 com uma aril guanidina da fórmula 3



3

em que  $R_1$  tem o significado descrito acima, para produzir o composto da fórmula 11



11

em que  $R_1$  e  $R_2$  têm o significado descrito acima;

c) remover o grupo  $\text{COOR}_2$ .

5           45. Processo de acordo com a reivindicação 44, em que  $R_1$  representa nitro, amino,  $\text{NH}(\text{CO})\text{R}_3$ ,  $\text{NHR}_4$ , preferivelmente nitro ou amino.

          46. Processo de acordo com a reivindicação 44 ou 45, em que  $R_2$  representa metila, etila, ou isopropila.

10          47. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 44 a 46, em que  $R_3$  representa 4-(clorometil)fenila, ou 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenila.

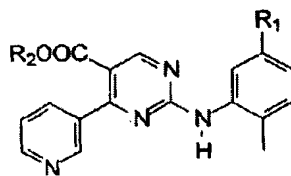
          48. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 44 a 47, em que  $R_4$  representa uma carboxamida, uma sulfonamida, ou um carbamato, preferivelmente ele representa um grupo  $\text{COCH}_3$ ,  $(\text{CO})\text{OBn}$ ,  
15           $(\text{CO})\text{O-t-Bu}$ ,  $(\text{SO}_2)\text{Ph}$ ,  $(\text{SO}_2)(4\text{-Me-Ph})$ .

          49. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 44 a 48, em que  $R_7$  representa metila, etila, ou fenila.

20          50. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 44 a 49, em que a dita etapa a) é realizada na presença de um anidrido ou um ácido.

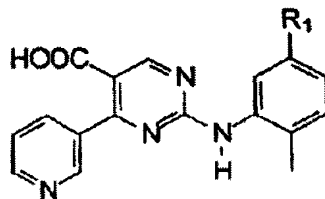
          51. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 44 a 50, em que a dita etapa c) compreende as etapas de:

c1) hidrolisar os compostos da fórmula 11



11

para produzir os compostos da fórmula 15



15

c2) remover o grupo COOH por descarboxilação.

52. Processo de acordo com a reivindicação 51, em que a dita etapa de hidrólise c1) pode ser realizada tanto na presença de um ácido, quanto na presença de uma base.

53. Processo de acordo com a reivindicação 52, em que o dito ácido é um ácido mineral selecionado do grupo consistindo em ácido sulfúrico, clorídrico, bromídrico e perclórico, preferivelmente ele é ácido clorídrico; e a dita base é uma base inorgânica selecionada de carbonato de sódio, hidróxido de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de potássio, carbonato de lítio, hidróxido de lítio, preferivelmente carbonato de sódio.

54. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 51 a 53, em que a dita etapa de descarboxilação c2) é realizada na presença de um ácido ou um catalisador com base em cobre.

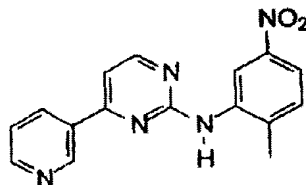
55. Processo de acordo com a reivindicação 54, em que o dito catalisador com base em cobre é selecionado do grupo consistindo em cobre metálico e óxido de cobre(II), preferivelmente óxido de cobre(II).

56. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 51 a 55, em que as etapas c1) e c2) são realizadas nas mesmas condições de reação processando-se os compostos da fórmula 11 com um ácido, preferivelmente com ácido clorídrico.

57. Processo para a preparação de N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(3-

13

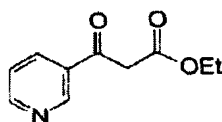
piridil)-2-pirimidina amina da fórmula 13



13

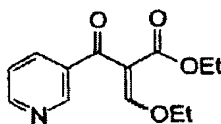
compreendendo as etapas de:

a) reagir o  $\beta$ -oxo-3-piridina propionato de etila 5



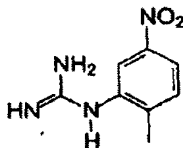
5

5 com ortoformiato de trietila da fórmula  $\text{HC}(\text{OEt})_3$  para produzir o  $\alpha$ -  
(etoximetileno)-  $\beta$ -oxo-3-piridina propionato de etila da fórmula 12



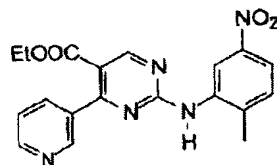
12

b) reagir o composto da fórmula 12 com uma aril guanidina da  
fórmula 6



6

para produzir o 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil)pirimidina-5-carbo-  
xilato de etila da fórmula 14



14

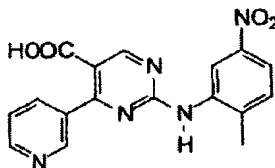
10

c) remover o grupo  $\text{COOEt}$ .

58. Processo de acordo com a reivindicação 57, em que a etapa

c) compreende as etapas de:

c1) hidrolisar o 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil)pirimidina-5-carboxilato de etila da fórmula 14 para produzir o ácido 2-[(2-metil-5-nitrofenil)amino]-4-(3-piridinil)pirimidina-5-carboxílico da fórmula 16

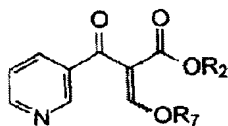


16

5

c2) remover o grupo COOH por descarboxilação.

59. Compostos da fórmula 10



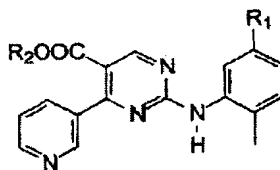
10

em que  $R_2$  representa hidrogênio, alquila  $C_1-C_4$ , benzila, ou fenila, e

$R_7$  representa alquila  $C_1-C_4$ , benzila, ou fenila.

60. Composto de acordo com a reivindicação 59, em que  $R_2$  representa metila, etila, ou isopropila.

61. Composto de acordo com a reivindicação 59 ou 60, em que  $R_7$  representa metila, etila, ou fenila.



11

62. Compostos da fórmula 11

em que  $R_1$  representa nitro, amino, halógeno, hidróxi,  $NH(CO)R_3$ ,  $NHR_4$ ,  
 $R_3$  representa 4-(halo-metil)fenila, 4-(hidroximetil)fenila, 4-((4-metilpiperazinil)carbonil)fenila, 4-(alcoxicarbonil)fenila, ou 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenila, em que alcóxi significa alcóxi  $C_1-C_4$ .

15

$R_4$  representa um grupo de proteção para o grupo amina,

$R_2$  representa hidrogênio, alquila  $C_1-C_4$ , benzila, ou fenila, ou um

metal alcalino ou um alcalino terroso.

63. Compostos de acordo com a reivindicação 62, em que  $R_1$  representa nitro, amino,  $NH(CO)R_3$ ,  $NHR_4$ , preferivelmente nitro ou amino.

64. Compostos de acordo com a reivindicação 62 ou 63, em que  $R_2$  representa hidrogênio, metila, etila, isopropila, sódio, ou potássio.

65. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 62 a 64, em que  $R_3$  representa 4-(clorometil)fenila, ou 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenila.

66. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 62 a 65, em que  $R_4$  representa uma carboxamida, uma sulfonamida, ou um carbamato, preferivelmente ele representa um grupo,  $(CO)OBn$ ,  $(CO)O-t-Bu$ ,  $(SO_2)Ph$ ,  $(SO_2)(4-Me-Ph)COCH_3$ .

67. Processo para a síntese do Imatinib ou do mesilato de Imatinib compreendendo as etapas de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, 15 a 36, ou 44 a 58.

## RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE IMATINIB E INTERMEDIÁRIOS DESTES"**.

5 É o objetivo da presente invenção um processo para a preparação de 4-metil-N3-[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-1,3-benzenodiamina e análogos deste, intermediários úteis para a síntese de Imatinib, ou 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]benzamida.