

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 347**

51 Int. Cl.:
C07D 295/073 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06760144 .3**
96 Fecha de presentación: **17.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1888556**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.02.2008**

54 Título: **MÉTODOS PARA SINTETIZAR COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS.**

30 Prioridad:
17.05.2005 US 681893 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.03.2012

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**CALVIN, Gabriel;
HARWOOD, Eric;
RYCKMAN, David y
ZHU, Shuguang**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

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).

ES 2 376 347 T3

DESCRIPCIÓN

Métodos para sintetizar compuestos heterocíclicos

Campo de la invención

Esta invención pertenece de manera general a métodos para sintetizar un compuesto heterocíclico.

5 Antecedentes de la invención

Se ha reportado una variedad de compuestos químicos y composiciones que tienen actividad contra una o más tirosinas quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-RTK). Ejemplos incluyen derivados quinolina tales como los descritos en la WO 98/13350, derivados aminonicotinamida (ver por ejemplo WO 01/55114), compuestos anticodificantes (ver por ejemplo WO 01/52904), imitadores de péptido (ver por ejemplo WO 10 01/52875), derivados quinazolina (ver por ejemplo Patente Estadounidense No. 6,258,951) anticuerpos monoclonales (ver por ejemplo EP 1 086 705 A1), diversos 5,10,15,20-tetraaril-porfirinas y 5,10,15-triaril-corroles (ver por ejemplo WO 00/27379), derivados de ácido carboxílico de alcano y alcanosulfónicos heterocíclicos (ver por ejemplo DE19841985), derivados oxindolilquinazolina (ver por ejemplo WO 99/10349), derivados 1,4-diazaantracina (ver por ejemplo Patente Estadounidense No. 5,763,441), y derivados cinnolina (ver por ejemplo WO 97/34876), y 15 diversos compuestos indazol (ver por ejemplo WO 01/02369 y WO 01/53268).

Se describe la síntesis de 4-hidroxi quinolona y los derivados 4-hidroxi quinolina en un número de referencias. Por ejemplo, Ukrainets et al. ha descrito la síntesis de 3-(benzimidazol-2-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina. Ukrainets, I. et al., Tetrahedron Lett. 42, 7747-7748 (1995); Ukrainets, I. et al., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 2, 239-241(1992). Ukrainets también describe la síntesis, la actividad anticonvulsiva y antitiroide de otras 4-hidroxi 20 quinolonas y análogos tio tales como 1H-2-oxo-3-(2-benzimidazolil)-4-hidroxiquinolona. Ukrainets, I. et al., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 1, 105-108 (1993); Ukrainets, I. et al., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 8, 1105-1108 (1993); Ukrainets, I. et al., Chem. Heterocyclic Comp. 33, 600-604, (1997).

La síntesis de diversos derivados quinolina se describe en la WO 97/48694. Estos compuestos se describen como capaces de unirse a los receptores de hormona nuclear y son útiles para estimular la proliferación de osteoblasto y 25 el crecimiento óseo. También se describen compuestos por ser útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con las familias del receptor de hormona nuclear.

Diversos derivados quinolina en los que el anillo de benceno de la quinolina se sustituye con un grupo de azufre se describen en la WO 92/18483. Estos compuestos se describen por ser útiles en formulaciones farmacéuticas y como medicamentos.

30 Se han descrito derivados quinolona y coumarina por tener uso en una variedad de aplicaciones no relacionadas con la medicina y las formulaciones farmacéuticas. Las referencias que describen la preparación de derivados de quinolona para uso en composiciones fotopolimerizables o para propiedades luminiscentes incluyen: la Patente Estadounidense No. 5,801,212 otorgada a Okamoto et al.; JP 8-29973; JP 7-43896; JP 6-9952; JP 63-258903; EP 797376; y DE 23 63 459.

35 Una plétora de compuestos quinolinona sustituidos incluyen los compuestos benzimidazolil quinolinona y los compuestos benzimidazolil quinolinona 4- amino sustituidos tales como 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1Hbenzimidazol- 2-il]quinolin-2(1H)-ona se han descrito recientemente en referencias tales como la WO 02/22598 y WO 2004/043389. Se describen tales compuestos por inhibir los VEGF-RTK. Tales compuestos también se describen en las solicitudes de patente Estadounidenses publicadas U.S. 2002/0107392 y U.S. 2003/0028018 y 40 Patente Estadounidense Nos. 6,605,617, 6,774,237, y 6,762,194. Los compuestos heterocíclicos que se relacionan con las quinolinonas benzimidazolilo se han descrito recientemente en la WO 02/18383, U.S. 2002/0103230, y la Patente Estadounidense No. 6,756,383. Otros tales compuestos se describen junto con nuevos usos de tales compuestos en la inhibición de las quinasa serina/treonina y las tirosina quinasa se describen en la WO 2004/018419, y U.S. 200410092535, presentada en Agosto 19, 2003, y reivindica la prioridad para cada una de las 45 solicitudes Provisionales: Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/405,729 presentada en Agosto 23, 2002; Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/426, 107 presentada en Noviembre 13, 2002; Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/426,226 presentada en Noviembre 13, 2002; Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/426,282 presentada en Noviembre 13, 2002; Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/428,210 presentada en Noviembre 21, 2002; Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/460,327 presentada en Abril 3, 2003; Solicitud 50 Provisional Estadounidense No. presentada en Abril 3, 2003; Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/460,493 presentada en Abril 3, 2003; Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/478,916 presentada en Junio 16, 2003; y Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/484,048 presentada en Julio 1, 2003.

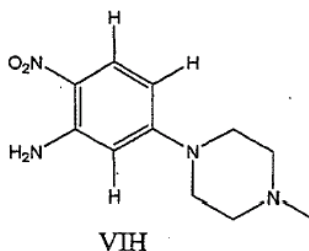
Se describen diversos métodos para sintetizar compuestos quinolinona amino benzimidazol en la Solicitud de Patente Estadounidense No. 101982,757, presentada en Noviembre 5, 2004.

Aunque se han descrito diversos métodos para sintetizar los compuestos quinolinona, se necesitan nuevos métodos que optimicen los rendimientos de estos compuestos debido a sus aplicaciones importantes en formulaciones farmacéuticas y aplicaciones.

Resumen de la invención

- 5 La presente invención proporciona métodos para sintetizar compuestos heterocíclicos útiles en la síntesis de compuestos quinolinona benzimidazolilo amino sustituidos.

La presente invención proporciona métodos para sintetizar un compuesto de la Fórmula VIH:



- 10 En un aspecto, se proporcionan métodos para sintetizar un compuesto heterocíclico, que incluye hacer reaccionar una mezcla de 1- metilpiperazina y 5-halo-2-nitroanilina en una primer solvente y a una primera temperatura suficiente para proporcionar un compuesto de la Fórmula VIH en el primer solvente, en donde el primer solvente es un solvente orgánico que comprende alcohol; agregar a la mezcla un volumen de un segundo solvente, diferente del primer solvente; en donde el segundo solvente es un solvente orgánico que comprende heptano; y formar una suspensión del compuesto de la Fórmula VIH. El primer solvente puede comprender un alcohol. Por ejemplo, el primer solvente puede comprender, consistir esencialmente de, o consistir de etanol. En algunas realizaciones, la primera temperatura suficiente para proporcionar el compuesto de la Fórmula VIH puede variar de aproximadamente 90° C a aproximadamente 110° C. En ciertas realizaciones, el 1-metilpiperazina y el 5-halo-2-nitroanilina están presentes en una relación molar que varía de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 5:1. En algunas realizaciones, la 5-halo-2-nitroanilina es 5-cloro-2-nitroanilina, y en otras realizaciones, es 5-fluoro-2-nitroanilina. En otro aspecto, se proporciona un método para sintetizar un compuesto heterocíclico, que comprende hacer reaccionar una mezcla de 1-metilpiperazina y 5-halo-2-nitroanilina en una primer solvente y en una primera temperatura que varía de 90° C a 110° C para proporcionar un compuesto de la Fórmula VIH, en donde el primer solvente es un solvente orgánico que comprende un alcohol; que enfría la mezcla que contiene el compuesto de la Fórmula VIH a una segunda temperatura que varía de 85° C a 95° C; agregar a la mezcla un volumen de un segundo solvente, diferente del primer solvente, en donde el segundo solvente comprende agua; y formar una suspensión del compuesto de la Fórmula VIH; en donde el segundo solvente se calienta hasta la segunda temperatura. Las realizaciones adicionales se establecen en las reivindicaciones. En lo sucesivo, se describen realizaciones ilustrativas. El método incluye hacer reaccionar 1-metilpiperazina con 5-halo-2-nitroanilina a una temperatura interna suficiente para proporcionar el compuesto de la Fórmula VIH. En tales aspectos del método, la 1-metilpiperazina y la 5-halo-2-nitroanilina reaccionan en un solvente que comprende agua. El agua puede estar presente en una cantidad mayor que 50 % por volumen con base en la cantidad del solvente. En algunas realizaciones, la 5-halo-2-nitroanilina es 5-cloro-2-nitroanilina, y en otras realizaciones es 5-fluoro-2-nitroanilina.

- 35 En algunas realizaciones, el solvente comprende agua en una cantidad mayor de 80 % por volumen con base en la cantidad del solvente. En algunas tales realizaciones, el solvente comprende agua en una cantidad mayor de 90 por ciento por volumen con base en la cantidad del solvente. En aún tales realizaciones adicionales, el solvente comprende agua en una cantidad mayor de 98 por ciento por volumen con base en la cantidad del solvente. En aún tales realizaciones adicionales, el solvente consiste esencialmente de o consiste de agua. En todavía otras realizaciones, el solvente consiste esencialmente de o consiste de agua desionizada o destilada.

- 40 En algunas realizaciones, el solvente es una solución acuosa que comprende una sal tal como NaCl. En algunas tales realizaciones, la concentración de la sal en soluciones acuosas varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 M. En algunas tales realizaciones, la concentración de la sal varía de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 M, en otras realizaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 4.5 M, y en otras realizaciones varía de aproximadamente 3.5 a aproximadamente 4.2 M. En todavía otras realizaciones, la solución acuosa se satura con una sal tal como NaCl.

- 45 En algunas realizaciones de los métodos para sintetizar un compuesto de la Fórmula VIH, el solvente comprende una sal y una base inorgánica. Como en otros métodos descritos aquí, la sal puede ser NaCl, pero no así limitada. La concentración de la sal en la solución acuosa puede variar de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 M, de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 M, de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 M, o como se describió

anteriormente. Las bases inorgánicas adecuadas para uso en los métodos incluyen NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂, Na₂CO₃, K₂CO₃, K₃PO₄, o mezclas de cualquiera dos o más de los mismos. La cantidad de base inorgánica utilizada en algunas realizaciones puede variar de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 4 equivalentes con base en la cantidad de 5-halo-2-nitroanilina. En otras realizaciones, la cantidad de base inorgánica es aproximadamente 1 a aproximadamente 4 equivalentes, aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes, aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2.5 equivalentes o aproximadamente 2 equivalentes.

En algunas realizaciones, la temperatura interna es mayor de aproximadamente 95° C. En diversas tales realizaciones, la temperatura interna varía de aproximadamente 99° C a aproximadamente 115° C, de aproximadamente 100° C a aproximadamente 110° C, de aproximadamente 105° C a aproximadamente 115° C, o de aproximadamente 105° C a aproximadamente 110° C.

En algunas realizaciones, la 1-metilpiperazina y la 5-halo-2-nitroanilina se hacen reaccionar a la temperatura interna durante un tiempo de reacción de menos de 20 horas. En algunas tales realizaciones, el tiempo de reacción es menos de 10 horas. En algunas tales realizaciones, el tiempo de reacción es menor de 8 horas.

En algunas realizaciones, la relación molar de la 1-metilpiperazina a la 5-halo-2-nitroanilina varía de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1 al inicio de la reacción. En algunas tales realizaciones, la relación molar de la 1-metilpiperazina a la 5-halo-2-nitroanilina varía de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 4.5:1 al inicio de la reacción. En todavía otras realizaciones, la relación molar de la 1-metilpiperazina a la 5-halo-2-nitroanilina varía de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 4.3:1 al inicio de la reacción. Una ventaja de aquellos métodos utilizan una sal y una base inorgánica que es menor que la 1-metilpiperazina que se necesita para producir producciones mayores del producto VIH que se necesita sin la base inorgánica. Por ejemplo, 1-metilpiperazina y 5-halo-2-nitroanilina pueden estar presentes en una relación molar que varía de aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 3:1.

En algunas realizaciones, la producción del compuesto de la Fórmula VIH con base en la cantidad de 5-halo-2-nitroanilina es mayor de 90 por ciento. En otras realizaciones, la producción es mayor de 93 por ciento. En todavía otras realizaciones, la producción es mayor de 96 por ciento.

En algunas realizaciones de los métodos para sintetizar un compuesto heterocíclico, el segundo solvente comprende, consiste esencialmente de, o consiste de agua. Tales métodos pueden incluir adicionalmente la mezcla fría que contiene el compuesto de la Fórmula VIH a una segunda temperatura antes que se agregue el volumen de agua, y en donde el agua se calienta a aproximadamente la segunda temperatura antes de adición. Por ejemplo, la segunda temperatura puede variar de aproximadamente 85° C a aproximadamente 95° C. En algunas realizaciones, la suspensión se forma al enfriar la mezcla de reacción hasta una tercera temperatura (por ejemplo, de aproximadamente 15° C a aproximadamente 25° C) para inducir la formación de una suspensión del compuesto de la Fórmula VIH.

En otras realizaciones de los métodos para sintetizar un compuesto heterocíclico, el segundo solvente es un solvente orgánico, el segundo solvente comprende, consiste esencialmente de, o consiste de heptano. En algunas realizaciones, los métodos comprenden adicionalmente la mezcla fría que contiene el compuesto de la Fórmula VIH a una segunda temperatura por ejemplo aproximadamente 70° C a aproximadamente 85° C, antes que se agregue el volumen del segundo solvente. Como se hizo anteriormente, la suspensión se forma al enfriar la mezcla de reacción hasta una tercera temperatura tal como de aproximadamente 15° C a aproximadamente 25° C para inducir la formación de una suspensión del compuesto de la Fórmula VIH. Los métodos pueden incluir adicionalmente agregar un segundo volumen de un segundo solvente orgánico durante enfriamiento a la tercera temperatura para formar cristales del compuesto de la Fórmula VIH. Los cristales del compuesto VIH se pueden recolectar y se lavan con agua.

Se describen métodos adicionales para sintetizar un compuesto heterocíclico a través del uso más eficiente de 1-metilpiperazina al separar el producto de la solución de reacción y reutilizando la solución de reacción restante. Así, los métodos incluyen hacer reaccionar 1-metilpiperazina con 5-halo-2-nitroanilina en un solvente que comprende agua y una sal, para dar una primera mezcla de reacción, a una temperatura suficiente para proporcionar un compuesto de la Fórmula VIH. La primera mezcla de reacción se puede enfriar y filtrar para dar un primer sólido filtrado que comprende el compuesto de la Fórmula VIH y un primer filtrado que comprende el solvente. La reacción se puede llevar a cabo una segunda vez al agregar al primer filtrado 1-metilpiperazina, 5-halo-2-nitroanilina, y una cantidad de una base suficiente para neutralizar cualquier HCl en el primer filtrado, para dar una segunda mezcla de reacción, a una temperatura suficiente para proporcionar el compuesto de la Fórmula VIH. De nuevo, la segunda mezcla de reacción se enfría y se filtra para proporcionar un segundo sólido filtrado que comprende el compuesto de la Fórmula VIH y un segundo filtrado que comprende el solvente. Los métodos pueden incluir adicionalmente agregar al segundo filtrado, 1-metilpiperazina, 5-halo-2-nitroanilina, y una cantidad de una base suficiente para neutralizar cualquier HCl en el segundo filtrado, para dar una tercera mezcla de reacción, a una temperatura suficiente para proporcionar el compuesto de la Fórmula VIH. La tercera mezcla de reacción se puede enfriar y filtrar para dar un tercer sólido filtrado que comprende el compuesto de la Fórmula VIH y un tercer filtrado que comprende

el solvente. En algunas realizaciones, la sal es NaCl. En otras realizaciones, la base es NaOH o KOH. La temperatura para la solución de reacción puede variar, por ejemplo, de aproximadamente 95° C a aproximadamente 120° C. En algunas realizaciones, la 5-halo-2-nitroanilina es 5-cloro- 2-nitroanilina, y en otras realizaciones, es 5-fluoro-2-nitroanilina.

También se describe un método para sintetizar un compuesto de la Fórmula VIH, incluye hacer reaccionar 1-metilpiperazina con 5-halo- 2-nitroanilina a una temperatura interna suficiente para proporcionar el compuesto de la Fórmula VIH. La 1-metilpiperazina y la 5-halo-2-nitroanilina se hacen reaccionar en un solvente que comprende un componente de solvente orgánico que tiene un punto de ebullición de más de aproximadamente 100° C a presión atmosférica. En algunas realizaciones, la 5-halo-2-nitroanilina es 5-cloro-2-nitroanilina, y en otras realizaciones, es 5-fluoro-2-nitroanilina.

En algunas realizaciones, el solvente es un compuesto de la Fórmula $\text{HO}-(\text{CH}_2)_q\text{-OH}$ o $\text{HO-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$, en donde q se selecciona de 2, 3, o 4. En algunas tales realizaciones, el solvente comprende propilenglicol o etilenglicol. En aún tales realizaciones adicionales, el solvente consiste esencialmente de o consiste de propilenglicol o etilenglicol. En aún tales realizaciones adicionales, el solvente consiste esencialmente de o consiste de etilenglicol.

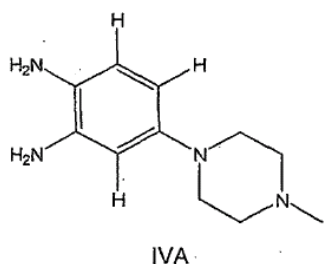
En algunas realizaciones, la temperatura interna es mayor de aproximadamente 95° C. En diversas tales realizaciones, la temperatura interna varía de aproximadamente 99° C a aproximadamente 130° C, de aproximadamente 115° C a aproximadamente 130° C, o de aproximadamente 120° C a aproximadamente 125° C.

En algunas realizaciones, la 1-metilpiperazina y la 5-cloro-2-nitroanilina se hacen reaccionar a la temperatura interna durante un tiempo de reacción de menos de 20 horas. En algunas tales realizaciones, el tiempo de reacción es menos de 10 horas. En algunas tales realizaciones, el tiempo de reacción es menor de 8 horas. En todavía otras realizaciones, el tiempo de reacción varía de 3-6 horas, y en algunas realizaciones varía de 4-5 horas.

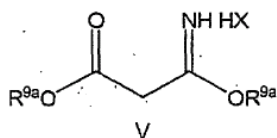
En algunas realizaciones, la relación molar de la 1-metilpiperazina a la 5-halo-2-nitroanilina varía de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1 al inicio de la reacción. En algunas tales realizaciones, la relación molar de la 1-metilpiperazina a la 5-halo-2-nitroanilina varía de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 4.5:1 al inicio de la reacción. En todavía otras realizaciones, la relación molar de la 1-metilpiperazina a la 5-halo-2-nitroanilina varía de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 4.3:1 al inicio de la reacción.

En algunas realizaciones, la producción del compuesto de la Fórmula VIH con base en la cantidad de 5-halo-2-nitroanilina es mayor de aproximadamente 90 por ciento. En otras realizaciones, la producción es mayor de aproximadamente 92 por ciento. En todavía otras realizaciones, la producción es mayor de aproximadamente 96 por ciento.

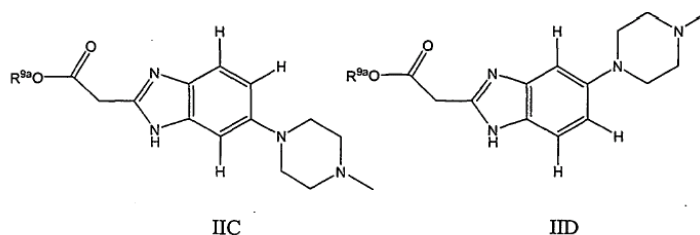
Como se entenderá por aquellos expertos en la técnica, el compuesto tiene la fórmula VIH y métodos para elaborar este compuesto se puede incorporar en cualquiera de los esquemas sintéticos descritos aquí. Por ejemplo, en algunos aspectos, los métodos incluyen adicionalmente reducir un compuesto que tiene la fórmula VIH, para producir el compuesto que tiene la fórmula IVA



En otras realizaciones, los métodos incluyen adicionalmente hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula IVA con un compuesto que tiene la fórmula V para preparar un compuesto de la Fórmula IIC o IID, en donde el compuesto que tiene la fórmula V tiene la siguiente estructura,

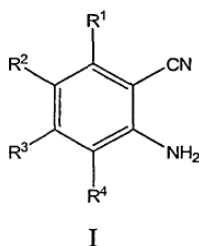


en donde cada R^{9a} es independientemente un grupo alquilo no sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, y X es un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br, o I, o es la base de conjugado de un ácido; y el compuesto que tiene la fórmula IIC o IID tiene las siguientes estructuras,



5 En algunas realizaciones, R^{9a} es metilo o etilo, y X es Cl.

En todavía otras realizaciones, los métodos comprenden adicionalmente hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula I con el compuesto que tiene la fórmula IIC o IID en un solvente adecuado en la presencia de una sal de sodio o potasio de una base para proporcionar un producto de reacción que comprende un compuestos quinolinona benzimidazolilo, en donde el compuesto de la Fórmula I tiene la siguiente estructura

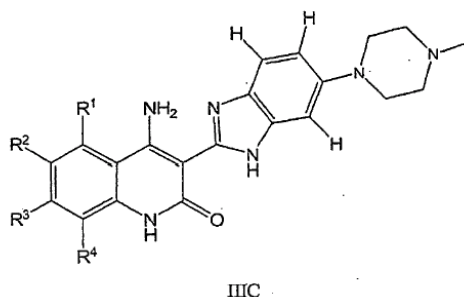


10

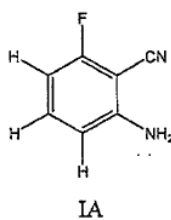
en donde

R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de los grupos H, Cl, Br, F, I, -OR¹⁰, grupos -NR¹¹R¹², grupos alquilo primarios, secundarios o terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos arilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquinilo sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclilalquilo sustituidos o no sustituidos; y adicionalmente en donde, el compuesto benzimidazolilo es un compuesto que tiene la fórmula IIC, es un tautómero del compuesto que tiene la fórmula IIC, es una sal del compuesto que tiene la fórmula IIC, o es una sal del tautómero del compuesto que tiene la fórmula IIC

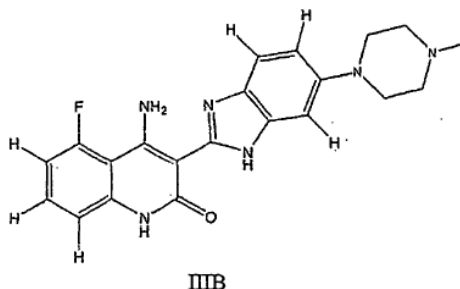
15



20 En algunas realizaciones de los métodos, R^1 se selecciona de H, Cl, Br, F, o I. En otras realizaciones, R^1 es F. En todavía otras, R^2 , R^3 , y R^4 son todos H. En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula IA que tiene la siguiente estructura



y los compuestos quinolinona benzimidazolilo son un compuesto que tiene la fórmula IIIB, son un tautómero del compuesto que tiene la fórmula IIIB, son una sal del compuesto que tiene la fórmula IIIB, o son una sal del tautómero del compuesto que tiene la fórmula IIIB



- 5 Tales métodos pueden incluir adicionalmente hacer reaccionar los compuestos quinolinona benzimidazolilo con ácido láctico para proporcionar la sal de ácido láctico de los compuestos quinolinona benzimidazolilo.

Los objetos, características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes de la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 10 La presente invención proporciona métodos para sintetizar un compuesto heterocíclico como se definió anteriormente. Adicionalmente, se describen realizaciones ilustrativas de los métodos para sintetizar compuestos quinolinona amino sustituidos. Tales compuestos actúan como antagonistas de receptor tirosina quinasa, y, más particularmente, como inhibidores de PDGFR α y PDGFR β , bFGF y/o la función VEGF-RTK. Tales compuestos también tienen potente actividad con respecto a otras tirosinas quinasa y también con respecto a diversas quinasas serina/treonina. Los compuestos proporcionados aquí se pueden formular en formulaciones farmacéuticas que son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de pacientes con una necesidad de un inhibidor VEGFR TK, especialmente, para uso en composiciones y métodos para reducir la proliferación capilar y en el tratamiento de cáncer. Los métodos para sintetizar los compuestos quinolinona amino sustituidos permiten la síntesis de las Formulaciones y compuestos que tienen cantidades reducidas de litio.

- 20 Se utilizan las siguientes abreviaturas y definiciones a lo largo de esta solicitud:

"bFGF" es una abreviatura que significa para el crecimiento básico de fibroblasto.

"bFGFR", también denominado como FGFR1, es una abreviatura que significa una tirosina quinasa que interactúa con el factor de crecimiento de fibroblasto FGF.

- 25 "PDGF" es una abreviatura que significa el factor de crecimiento derivado de plaqueta. PDGF interactúa con tirosinas quinasa PDGFR α y PDGFR β .

"RTK" es una abreviatura que significa el receptor tirosina quinasa.

"Suspensión" como se utiliza aquí se refiere a una mezcla que comprende insoluble partículas en un líquido.

"VEGF" es una abreviatura que significa factor de crecimiento endotelial vascular.

"VEGF-RTK" es una abreviatura que significa el receptor tirosina quinas del factor de crecimiento endotelial vascular.

- 30 De manera general, la referencia a cierto elemento tal como hidrógeno o H significa que incluye todos los isótopos de este elemento. Por ejemplo, si se define un grupo R que incluye hidrógeno o H, este también incluye deuterio y tritio.

- 35 La frase "alquilo no sustituido" se refiere a grupos alquilo que no contiene heteroátomos. Así la frase incluye grupos alquilo de cadena recta tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares. La frase también incluye isómeros de cadena ramificada de grupos alquilo de cadena recta, que incluyen pero no se limitan a, los siguientes que se proporcionan por vía de ejemplo: -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH(CH₂CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₂CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)₂, -CH

(CH₂CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃) (CH₂CH₃), y otros. La frase también incluye grupos alquilo cíclicos tal como grupos cicloalquilo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo y tales anillos sustituidos con grupos alquilo de cadena recta o ramificada como se definió anteriormente. La frase también incluye grupos alquilo policíclicos tal como, pero no limitado a, adamantil norbornilo, y biciclo[2.2.2]octilo y tales anillos se sustituyen con cómo se definió anteriormente. Así, la frase grupos alquilo no sustituido incluyen grupos alquilo primarios, grupos alquilo secundarios, y grupos alquilo terciarios. Los grupos alquilo no sustituidos se pueden unir a uno o más átomos de carbono, átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno, y/o átomos de azufre en el compuesto progenitor. Los grupos alquilo no sustituidos preferidos incluyen grupos alquilo de cadena recta o ramificada y grupos alquilo cíclicos que tienen 1 a 20 átomos de carbono. Tales grupos alquilo no sustituidos más preferidos tienen de 1 a 10 átomos de carbono aunque aún más preferido tales grupos tienen de 1 a 5 átomos de carbono. Los grupos alquilo no sustituidos más preferidos incluyen grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 3 átomos de carbono e incluyen metilo, etilo, propilo, y -CH(CH₃)₂.

La frase "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo no sustituido como se definió anteriormente en el que uno o más enlaces a los carbonos o hidrógenos se reemplazan mediante un enlace a átomos no hidrógeno y átomos no carbono tal como, pero no limitado a, un átomo de halógeno en haluros tal como F, Cl, Br, y I; un átomo de oxígeno en grupos tal como grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi, y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tal como grupos tiol, grupos alquil y aril sulfuro, grupos sulfona, grupos sulfonilo, y grupos sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos tal como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarylaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas, y enaminas; un átomo de sílice en grupos tal como en grupos triarilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo, y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en diversos otros grupos. Los grupos alquilo sustituidos también incluyen grupos en los que se reemplaza uno o más enlaces por un átomo de carbono o de hidrógeno por un enlace a un heteroátomo tal como oxígeno en grupos carbonilo, carboxilo, y éster; nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas, y nitrilos. Los grupos alquilo sustituidos preferidos incluyen, entre otros, grupos alquilo en los que uno o más enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno se reemplazan por uno o más enlaces a átomos de flúor. Un ejemplo de un grupo alquilo sustituido es el grupo trifluorometilo y otros grupos alquilo que contienen el grupo trifluorometilo. Otros grupos alquilo incluyen aquellos en los que uno o más enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno se reemplaza por un enlace a un átomo de oxígeno de tal manera que el grupo alquilo sustituido contiene un grupo hidroxilo, alcoxi, ariloxi, o heterociclioxi. Aún otros grupos alquilo incluyen grupos alquilo que tienen un grupo amina, alquilamina, dialquilamina, arilamina, (alquil)(aril)amina, diarilamina, heterocicilamina, (alquil)(heterocicil)amina, (aril)(heterocicil)amina, o diheterocicilamina.

La frase "arilo no sustituido" se refiere a grupos arilo que no contienen heteroátomos. Así, por vía de ejemplo, la frase incluye, pero no se limita a, grupos tal como fenilo, bifenilo, antracenilo, y naftilo. Aunque la frase "arilo no sustituido" incluye grupos que contienen anillos condensados tal como naftaleno, esto no incluye grupos arilo que tienen otros grupos tal como grupos alquilo o halo unidos a uno de los miembros del anillo, como grupos arilo tal como tolilo se consideran aquí por ser grupos arilo sustituidos como se describe adelante. Un grupo arilo no sustituido preferido es fenilo. En algunas realizaciones, los grupos arilo no sustituidos tienen de 6 a 14 átomos de carbono. Los grupos arilo no sustituidos se pueden unir a uno o más átomos de carbono, átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno, y/o átomos de azufre en el compuesto progenitor.

La frase "grupo arilo sustituido" tiene el mismo significado con respecto a los grupos arilo no sustituidos que tiene los grupos alquilo sustituidos con respecto a los grupos alquilo no sustituidos. Sin embargo, un grupo arilo sustituido también incluye grupos arilo en los que uno de los carbonos aromáticos se une a uno de los átomos no carbono o no hidrógeno descritos anteriormente y también incluye grupos arilo en los que uno o más carbonos aromáticos del grupo arilo se une a un alquilo sustituido o no sustituido, grupo alquenilo, o alquinilo como se define aquí. Esto incluye disposiciones de unión en las que los dos átomos de carbono de un grupo arilo se unen a dos átomos de un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo para definir un sistema de anillo fusionado (por ejemplo dihidronaftilo o tetrahidronaftilo). Así, la frase "arilo sustituido" incluye, pero no se limita a grupos tal como tolilo, y hidroxifenilo entre otros.

La frase "alquenilo no sustituido" se refiere a grupos cíclicos y de cadena recta y ramificada tal como aquellos descritos con respecto a los grupos alquilo no sustituidos como se definió anteriormente, excepto que por lo menos existe un enlace doble entre los dos átomos de carbono. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a vinilo, -CH=C(H)(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=C(H)₂, -C(CH₃)=C(H)(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo, y hexadienilo entre otros. En algunas realizaciones, los grupos alquenilo no sustituidos tienen de 2 a 8 átomos de carbono.

La frase "alquenilo sustituido" tiene el mismo significado con respecto a los grupos alquenilo no sustituidos que sustituyen los grupos alquilo con respecto a los grupos alquilo no sustituidos. Un grupo alquenilo sustituido incluye grupos alquenilo en los que un átomo no carbono o no hidrógeno se une a un enlace doble a otro carbono y aquellos en los que uno de los átomos no carbono o no hidrógeno se unen a un carbono que no está implicado en un enlace doble a otro carbono.

La frase "alquinilo no sustituido" se refiere a grupos de cadena recta y ramificada tal como aquellos descritos con respecto a grupos alquilo no sustituidos como se definió anteriormente, excepto que por lo menos existe un enlace triple entre los dos átomos de carbono. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a $\text{-C}\equiv\text{C(H)}$, $\text{-C}\equiv\text{C(CH}_3\text{)}$, $\text{-C}\equiv\text{C(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$, $\text{-C(H)}_2\text{C}\equiv\text{C(H)}$, $\text{-C(H)}_2\text{C}\equiv\text{C(CH}_3\text{)}$, y $\text{-C(H)}_2\text{C}\equiv\text{C(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$ entre otros. En algunas realizaciones, los grupos alquinilo no sustituidos tienen de 2 a 8 átomos de carbono.

La frase "alquinilo sustituido" tiene el mismo significado con respecto a los grupos alquinilo no sustituidos que tiene los grupos alquilo con respecto a los grupos alquilo no sustituidos. Un grupo alquinilo sustituido incluye grupos alquinilo en los que un átomo no carbono o no hidrógeno se une a un enlace de carbono triple a otro carbono y aquellos en los que se une un átomo de no carbono o no hidrógeno a un carbono no están implicados en un enlace triple a otro carbono.

La frase "heterociclilo no sustituido" se refiere a compuestos de anillo aromáticos y no aromáticos que incluyen compuestos monocíclicos, bicíclicos, y policíclicos tal como, pero no limitado a, quinuclidilo, que contiene 3 o más miembros del anillo de los que uno o más es un heteroátomo tal como, pero no limitado a, N, O, y S. Aunque la frase "heterociclilo no sustituido" incluye anillos heterocíclicos condensados tal como benzimidazolilo, esto no incluye grupos heterociclilo que tienen otros grupos tal como grupos alquilo o halo unidos a uno de los miembros del anillo como compuestos tal como 2-metilbenzimidazolilo que son grupos heterociclilo sustituidos. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a: anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno tal como, pero no limitado a, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, dihidropiridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo etc.), tetrazolilo, (por ejemplo 1H-tetrazolilo, 2H tetrazolilo, etc.); anillos saturados de 3 a 8 miembros que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno tal como, pero no limitado a, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo; grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno tal como, pero no limitado a, indolilo, isoindolilo, indolinilo, indolizínilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo; anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno tal como, pero no limitado a, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.); anillos saturados de 3 a 8 miembros que contienen 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno tal como, pero no limitado a, morfolinilo; grupos heterocíclicos condensados no saturados que contienen 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo (por ejemplo 2H-1,4-benzoxazinilo etc.); anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen 1 a 3 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno tal como, pero no limitado a, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,5-tiadiazolilo, etc.); anillos saturados de 3 a 8 miembros que contienen 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno tal como, pero no limitado a, tiazolodinilo; anillos saturados de 3 a 8 miembros e insaturados que contienen 1 a 2 átomos de azufre tal como, pero no limitado a, tienilo, dihidroditinilo, dihidroditionilo, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopiran; anillos heterocíclicos condensados insaturados que contienen 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno tal como, pero no limitado a, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazinilo (por ejemplo 2H-1,4-benzotiazinilo, etc.), dihidrobenzotiazinilo (por ejemplo 2H-3,4-dihidrobenzotiazinilo, etc.), anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen átomos de oxígeno tal como, pero no limitado a, furilo; anillos heterocíclicos condensados insaturados que contienen 1 a 2 átomos de oxígeno tal como benzodioxolilo (por ejemplo 1,3-benzodioxolilo, etc.); anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen un átomo de oxígeno y 1 a 2 átomos de azufre tal como, pero no limitado a, dihidrooxatiinilo; anillos saturados de 3 a 8 miembros que contienen 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 2 átomos de azufre tal como 1,4-oxatiane; anillos condensados insaturados que contienen 1 a 2 átomos de azufre tal como benzotienilo, benzoditiinilo; y anillos heterocíclicos condensados insaturados que contienen un átomo de oxígeno y 1 a 2 átomos de oxígeno tal como benzoxatinilo. El grupo heterociclilo también incluye aquellos descritos anteriormente en los que uno o más átomos S en el anillo es enlace doble a uno o dos átomos de oxígeno (sulfóxidos y sulfonas). Por ejemplo, los grupos heterociclilo incluyen óxido de tetrahidrotiofeno, y 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno. Los grupos heterociclilo preferidos contienen 5 o 6 miembros del anillo. Los grupos heterociclilo más preferidos incluyen morfolino, piperazina, piperidina, pirrolidina, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, tiofeno, tiomorfolino, tiomorfolino en el que el átomo S del tiomorfolino se une a uno o más átomos O, pirrol, homopiperazina, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, oxazol, quinuclidina, tiazol, isooxazol, furano, y tetrahidrofurano.

La frase "heterociclilo sustituido" se refiere a un grupo heterociclilo no sustituido como se definió anteriormente en el que uno o más miembros del anillo se une a un átomo de no hidrógeno tal como el descrito anteriormente con respecto a grupos alquilo sustituidos y grupos arilo sustituidos. Ejemplos, incluyen, pero no se limitan a, 2-metilbenzimidazolilo, 5-metilbenzimidazolilo, 5-clorobenzotiazolilo, grupos N-alquil piperazinilo tal como 1-metilo piperazinilo, N-óxido piperazina-, N-óxidos N-alquil piperazina, 2-fenoxi-tiofeno, y 2-cloropiridinilo entre otros. Adicionalmente, los grupos heterociclilo sustituidos también incluyen grupos heterociclilo en los que el enlace al átomo de no hidrógeno es un enlace a un átomo de carbono que es parte de un grupo arilo sustituido y o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo no sustituido. Ejemplos incluyen pero no se limitan a 1-bencilpiperidinilo, 3-feniltiomorfolinilo, 3-(pirrolidin-1-il)-pirrolidinilo, y 4-(piperidin-1-il)-piperidinilo. Grupos tales como grupos piperazina N-alquilo sustituidos tal como grupos N-metilo piperazina, morfolino sustituidos, y grupos N-óxido piperazina tal como N-óxido piperazina y N-óxidos N-alquil piperazina son ejemplos de algunos grupos heterociclilo sustituidos. Los grupos tal como los grupos piperazina sustituidos tal como los grupos N-alquil piperazina sustituidos

tal como N-metilo piperazina y similares, grupos morfolino sustituidos, grupos N-óxido piperazina, y grupos N-óxido N-alquil piperazina son ejemplos de algunos grupos heterociclilo sustituidos que son especialmente adecuados como grupos R⁶ o R⁷.

5 La frase "heterociclilalquilo no sustituido" se refiere a grupos alquilo no sustituidos como se definió anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono del grupo alquilo no sustituido se reemplaza con un enlace a un grupo heterociclilo como se definió anteriormente. Por ejemplo, metilo (-CH₃) es un grupo alquilo no sustituido. Si un átomo de hidrógeno del grupo metilo se reemplaza por un enlace a un grupo heterociclilo, tal como si el carbono del metilo se une al carbono 2 de piridina (uno de los carbonos unidos al N de la piridina) o carbonos 3 o 4 de la piridina, luego el compuesto es un grupo heterociclilalquilo no sustituido.

10 La frase "heterociclilalquilo sustituido" tiene el mismo significado con respecto a los grupos heterociclilalquilo no sustituidos que sustituyen los grupos aralquilo con respecto a los grupos aralquilo sustituidos. Sin embargo, un grupo heterociclilalquilo sustituido también incluye grupos en los que un átomo de no hidrógeno se une a un heteroátomo en el grupo heterociclilo del grupo heterociclilalquilo tal como, pero no limitado a, un átomo de nitrógeno en el anillo piperidina de un grupo piperidinilalquilo. Adicionalmente, un grupo heterociclilalquilo sustituido también incluye grupos en los que un enlace de carbono o un enlace de hidrógeno de la parte alquilo del grupo se reemplaza por un enlace a un arilo sustituido y no sustituido o grupo aralquilo sustituido y no sustituido. Ejemplos incluyen pero no se limitan a fenil-(piperidin-1-il)-metilo y fenil-(morfolin-4-il)-metilo.

20 La frase "alcoxi no sustituido" se refiere a un grupo hidroxilo (-OH) en el que el enlace al átomo de hidrógeno se reemplaza por un enlace a un átomo de carbono de un grupo alquilo no sustituido de otra forma como se definió anteriormente.

La frase "alcoxi sustituido" se refiere a un grupo hidroxilo (-OH) en el que el enlace al átomo de hidrógeno se reemplaza por un enlace a un átomo de carbono de un grupo alquilo sustituido de otra forma como se definió anteriormente.

25 La frase "heterociciloxi no sustituido" se refiere a un grupo hidroxilo (-OH) en el que el enlace al átomo de hidrógeno se reemplaza por un enlace a un átomo de anillo de un grupo heterociclilo no sustituido de otra forma como se definió anteriormente.

La frase "heterociciloxi sustituido" se refiere a un grupo hidroxilo (-ON) en el que el enlace al átomo de hidrógeno se reemplaza por un enlace a un átomo de anillo de un grupo heterociclilo sustituido de otra forma como se definió anteriormente.

30 La frase "ariloxialquilo no sustituido" se refiere a un grupo alquilo no sustituido como se definió anteriormente en el que un enlace de carbono o enlace de hidrógeno se reemplaza por un enlace a un átomo de oxígeno que se une a un grupo arilo no sustituido como se definió anteriormente.

35 La frase "ariloxialquilo sustituido" se refiere a un grupo ariloxialquilo no sustituido como se definió anteriormente en el que un enlace a un grupo de carbono o hidrógeno del grupo alquilo del grupo ariloxialquilo se une a un átomo no carbono y no hidrógeno como se describió anteriormente con respecto a grupos alquilo sustituidos o en los que el grupo arilo del grupo ariloxialquilo es un grupo arilo sustituido como se definió anteriormente.

La frase "heterocicilioxialquilo no sustituido" se refiere a un grupo alquilo no sustituido como se definió anteriormente en el que un enlace de carbono o enlace de hidrógeno se reemplaza por un enlace a un átomo de oxígeno que se une a un grupo heterociclilo no sustituido como se definió anteriormente.

40 La frase "heterocicilioxialquilo sustituido" se refiere a un grupo heterocicilioxialquilo no sustituido como se definió anteriormente en el que un enlace a un grupo de carbono o hidrógeno del grupo alquilo del grupo heterocicilioxialquilo se une a un átomo no carbono y no hidrógeno como se describió anteriormente con respecto a grupos alquilo sustituidos o en los que el grupo heterociclilo del grupo heterocicilioxialquilo es un grupo heterociclilo sustituido como se definió anteriormente.

45 La frase "heterociclilalcoxi no sustituido" se refiere a un grupo alquilo no sustituido como se definió anteriormente en el que un enlace de carbono o el enlace de hidrógeno se reemplaza por un enlace a un átomo de oxígeno que se une al compuesto progenitor, y en el que otro enlace de carbono o enlace de hidrógeno del grupo alquilo no sustituido se une a un grupo heterociclilo no sustituido como se definió anteriormente.

50 La frase "heterociclilalcoxi sustituido" se refiere a un grupo heterociclilalcoxi no sustituido como se definió anteriormente en el que un enlace a un grupo de carbono o hidrógeno del grupo alquilo del grupo heterociclilalcoxi se une a un átomo no carbono y no hidrógeno como se describió anteriormente con respecto a grupos alquilo sustituidos o en los que el grupo heterociclilo del grupo heterociclilalcoxi es un grupo heterociclilo sustituido como se

definió anteriormente. Adicionalmente, un grupo heterociclilalcoxi sustituido también incluye grupos en los que un enlace de carbono o a enlace de hidrógeno a la unidad estructural alquilo del grupo se puede sustituir con uno o más heterociclos sustituidos y no sustituidos adicionales. Ejemplos incluyen pero no se limitan a pirid-2-il-morfolin-4-ilmetilo y 2-pirid-3-il-2-morfolin-4-ilmetilo.

- 5 La frase "alcoxialquilo no sustituido" se refiere a un grupo alquilo no sustituido como se definió anteriormente en el que un enlace de carbono o enlace de hidrógeno se reemplaza por un enlace a un átomo de oxígeno que se une a un grupo alquilo no sustituido como se definió anteriormente.

La frase "alcoxialquilo sustituido" se refiere a un grupo alcoxialquilo no sustituido como se definió anteriormente en el que un enlace a un grupo de carbono o hidrógeno del grupo alquilo y/o el grupo alcoxi del grupo alcoxialquilo se une a un átomo no carbono y no hidrógeno como se describió anteriormente con respecto a grupos alquilo sustituidos.

El término "protegido" con respecto un grupo hidroxilo, grupos amina, y grupos sulfhidrilo se refiere a formar estas funcionalidades que se protegen de la reacción indeseable con un grupo protector conocido por aquellos expertos en la técnica tal como aquellos establecidos en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3rd Edition, 1999) que se pueden agregar o retirar utilizando los procedimientos establecidos allí. Ejemplos de los grupos hidroxilo protegidos incluyen, pero no se limitan a, éteres sililo tal como aquellos obtenidos mediante la reacción de un grupo hidroxilo con un reactivo tal como, pero no limitado a, t-butildimetil-clorosilano, trimetilclorosilano, triisopropilclorosilano, trietilclorosilano; metil y etil éteres sustituidos tal como, pero no limitado a éter metoximetilo, éter metiltiommetilo, éter benciloximetilo, éter t-butoximetilo, éter 2-metoxietoximetilo, éteres tetrahidropirano, éter 1-etoxietilo, éter alilo, éter bencilo; ésteres tal como, pero no limitado a, benzoilformiato, formiato, acetato, tricloroacetato, y trifluoroacetato. Ejemplos de grupos amina protegidos incluyen, pero no se limitan a, amidas tal como, formamida, acetamida, trifluoroacetamida, y benzamida; imidas, tal como ftalimida, y ditiosuccinimida; y otros. Ejemplos de grupos sulfhidrilo protegidos incluyen, pero no se limitan a, tioéteres tal como S-bencil tioéter, y S-4-picolil tioéter; derivados S-metilo sustituidos tal como hemitio, ditio y aminotio acetales; y otros.

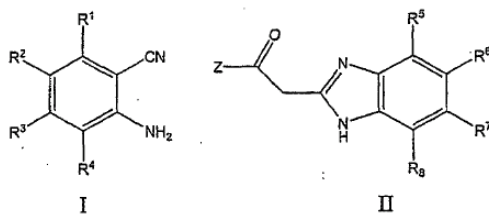
Una "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal con una base inorgánica, base orgánica, ácido inorgánico, ácido orgánico, o aminoácido básico o ácido. Como sales de bases inorgánicas, ejemplos incluyen, metales alcalinos tal como sodio o potasio; metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio o aluminio; y amonio. Como sal de bases orgánicas, ejemplos incluyen, trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, y trietanolamina. Como sales de ácidos inorgánicos, ejemplos incluyen, ácido clorhídrico, ácido borhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico. Como sales de ácidos orgánicos, ejemplos incluyen, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, y ácido p-toluenosulfónico. Como sales de aminoácidos básicos, ejemplos incluyen, arginina, lisina y ornitina. Los aminoácidos ácidos incluyen, por ejemplo, ácido aspártico y ácido glutámico.

A menos se indique otra cosa, los términos "temperatura," "temperatura interna," y "temperatura de reacción interna" se refiere a la temperatura de una mezcla de reacción en un recipiente de reacción. La temperatura de una mezcla de reacción no es necesariamente igual como la temperatura del recipiente de reacción que contiene la mezcla de reacción o la fuente de calor utilizada para calentar la mezcla de reacción.

Como se utiliza aquí, el término "aproximadamente" en conjunto con una temperatura dada, tiempo, masa, molaridad o relación molar, se refiere al valor está dentro 10 por ciento de la temperatura dada, la masa de tiempo, molaridad o relación molar. En algunas realizaciones, "aproximadamente" en conjunto con una temperatura dada se refiere a una temperatura que es $\pm 5^\circ \text{C}$ de la temperatura dada o $\pm 2^\circ \text{C}$ de la temperatura dada en otras realizaciones. En casos donde el valor que es $\pm 5^\circ \text{C}$ o $\pm 2^\circ \text{C}$ de la temperatura dada no es más de 10 por ciento de la temperatura dada, se pretende que prevalezca el rango más grande.

De manera general, se describen métodos para sintetizar los compuestos quinolinona benzimidazolilo tales como los compuestos quinolinona benzimidazolilo amino sustituidos. Adicionalmente, se describen compuestos quinolinona benzimidazolilo amino sustituidos y formulaciones que tienen cantidades reducidas de litio y métodos para sintetizar tales compuestos y composiciones.

Se describe un método para sintetizar un compuesto quinolinona benzimidazolilo 4-amino-3 sustituido y no sustituido y composiciones que incluyen tal compuesto. El método incluye hacer reaccionar un primer compuesto que tiene la fórmula I con un segundo compuesto que tiene la fórmula II en un solvente adecuado en la presencia de una sal de sodio o potasio de una base. En algunas realizaciones, el método incluye hacer reaccionar el primer compuesto con el segundo compuesto en el solvente adecuado en la presencia de la sal de potasio de la base. La reacción del primer compuesto con el segundo compuesto produce el compuesto 4-amino-3-quinolinona benzimidazolilo sustituido o no sustituido: Fórmula I y fórmula II tienen los siguientes significados:



en donde:

R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de H, Cl, Br, F, I, grupos -OR¹⁰, grupos -NR¹¹R¹², grupos alquilo primarios, secundarios o terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos arilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquinilo sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclilalquilo sustituidos o no sustituidos;

R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de H, Cl, Br, F, I, grupos -OR¹³, grupos -NR¹⁴R¹⁵, grupos -SR¹⁶, grupos alquilo primarios, secundarios o terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos arilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquinilo sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxilalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos arilalquilo sustituidos o no sustituidos, o los grupos heterocicliloxi sustituidos o no sustituidos;

Z se selecciona de grupos -OR^{9a} o grupos -NR^{9b}R^{9c};

R^{9a} es un grupo alquilo no sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y está ausente si Z es un grupo -NR^{9b}R^{9c};

R^{9b} y R^{9c} se seleccionan independientemente de grupos alquilo no sustituidos que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o ambos están ausentes si Z es un grupo -OR^{9a};

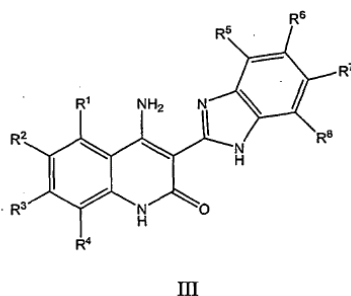
R¹⁰ y R¹³ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos arilo sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxilalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclilo sustituidos o no sustituidos;

R¹¹ y R¹⁴ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos arilo sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclilo sustituidos o no sustituidos;

R¹² y R¹⁵ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos arilo sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclilo sustituidos o no sustituidos;

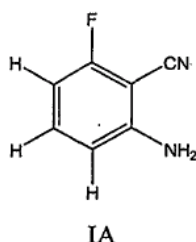
R¹⁶ se selecciona de grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos arilo sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclilo sustituidos o no sustituidos.

En algunas realizaciones, los compuestos quinolinona benzimidazolilo 4-amino-3 sustituidos o no sustituidos son un compuesto que tiene la fórmula III, es un tautómero del compuesto que tiene la fórmula III, es una sal del compuesto que tiene la fórmula III, o es una sal del tautómero del compuesto que tiene la fórmula III. Formula III tiene la siguiente estructura:

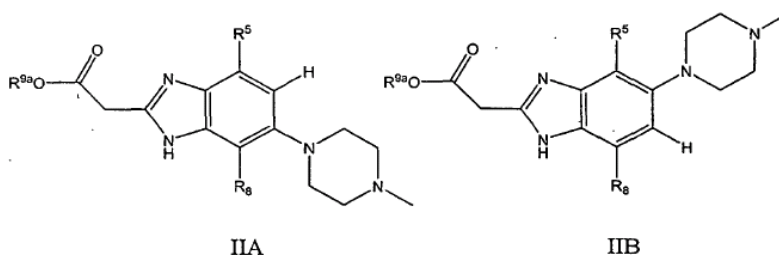


En donde R¹ a R⁸ y R¹⁰ a R¹⁶ tienen los valores descritos anteriormente.

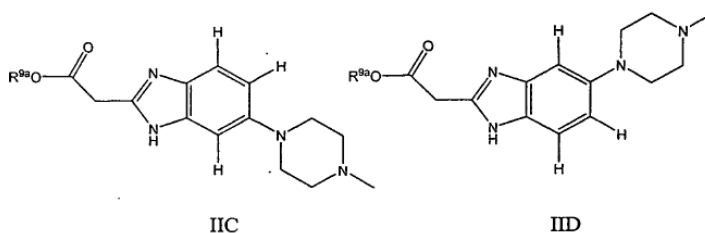
En algunas realizaciones del método, R^1 se selecciona de H, Cl, Br, F, o I. En algunas tales realizaciones, R^1 es F. En algunas realizaciones específicas, R^1 es F y cada uno de R^2 , R^3 y R^4 es H de tal manera que el primer compuesto es un compuesto que tiene la fórmula IA que tiene la siguiente estructura



- 5 En otras realizaciones, por lo menos uno de R^6 o R^7 es un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido. En algunas tales realizaciones, uno de R^6 o R^7 es un grupo heterociclilo y el otro de R^6 o R^7 es un H. En algunas realizaciones, uno de R^6 o R^7 es un grupo heterociclilo seleccionado de un grupo piperidinilo sustituido o no sustituido, grupo piperazinilo, o grupo morfolinilo. En algunas tales realizaciones uno de R^6 o R^7 es un grupo piperazinilo N-alquilo tal como un grupo piperazinilo N-metilo o similares y, en algunas tales realizaciones, el otro de R^6 o R^7 es un H. En otras tales realizaciones, Z es un grupo $-OR^{9a}$. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el segundo compuesto es un compuesto que tiene la fórmula IIA o IIB y tiene una de las siguientes estructuras donde R^5 , R^8 , y R^{9a} tienen los valores descritos anteriormente para los compuestos que tienen la fórmula II.
- 10



- 15 En algunas realizaciones adicionales, el segundo compuesto es un compuesto que tiene la fórmula IIA o IIB y R^5 y R^8 son H de tal manera que el segundo compuesto es un compuesto que tiene la fórmula IIC o IID y tiene una de las siguientes estructuras.



- 20 En algunas realizaciones del método, R^{9a} , R^{9b} , y R^{9c} son grupos alquilo de cadena recta seleccionado de grupos metilo, etilo, propilo, butilo, o pentilo o son grupos alquilo de cadena ramificada seleccionada de grupos i-propilo, s-butilo, o t-butilo. En algunas realizaciones, R^{9a} , R^{9b} , o R^{9c} son grupos metilo; etilo, o propilo y en todavía otras realizaciones, R^{9a} , R^{9b} o R^{9c} son grupos etilo.

- 25 En algunas realizaciones del método, el método incluye hacer reaccionar el primer compuesto con el segundo compuesto en un solvente tal como un éter dialquilo tal como, pero no limitado a, éter de dietilo o similares; un éter cíclico tal como, pero no limitado a, dioxano, tetrahidrofurano o similares; un solvente aromático tal como tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, mezclas de los mismos, o similares; o combinaciones de estos solventes. Otros solventes adecuados incluyen solventes apróticos polares tal como DMF (N, N-Dimetilformamida) y similares. En algunas realizaciones, el solvente es tetrahidrofurano. En otras realizaciones, el solvente es tolueno. En algunas realizaciones, la concentración del primer compuesto es mayor de o aproximadamente 0.10 M o es mayor de o aproximadamente 0.15 M con base en la cantidad del solvente cuando el primer compuesto y el segundo compuesto se hacen reaccionar. En algunas tales realizaciones, la concentración del primer compuesto varía de aproximadamente 0.10 M a aproximadamente 0.30 M con base en la cantidad de solvente cuando el primer compuesto y el segundo compuesto se hacen reaccionar. En algunas tales realizaciones, la concentración del primer
- 30

compuesto varía de aproximadamente 0.15 M a aproximadamente 0.25 M con base en la cantidad de solvente cuando el primer compuesto y el segundo compuesto se hacen reaccionar. En algunas tales realizaciones, la concentración del primer compuesto varía de aproximadamente 0.17 M a aproximadamente 0.22 M con base en la cantidad de solvente cuando el primer compuesto y el segundo compuesto se hacen reaccionar. En algunas tales realizaciones, la concentración del primer compuesto es aproximadamente 0.19 M con base en la cantidad de solvente cuando el primer compuesto y el segundo compuesto se hacen reaccionar. En algunas tales realizaciones, la concentración del primer compuesto y/o el segundo compuesto varía de aproximadamente 0.15 M a aproximadamente 0.50 M con base en la cantidad de solvente cuando el primer compuesto y el segundo compuesto se hacen reaccionar. En algunas tales realizaciones, la concentración del primer compuesto y/o el segundo compuesto varía de aproximadamente 0.20 M a aproximadamente 0.45 M con base en la cantidad de solvente cuando el primer compuesto y el segundo compuesto se hacen reaccionar. En algunas tales realizaciones, la concentración del primer compuesto y/o el segundo compuesto varía de aproximadamente 0.25 M a aproximadamente 0.45 M con base en la cantidad de solvente cuando el primer compuesto y el segundo compuesto se hacen reaccionar. En algunas realizaciones, la concentración del segundo compuesto es mayor de aproximadamente 0.10 M con base en la cantidad de solvente cuando el primer compuesto y el segundo compuesto se hacen reaccionar. En otras tales realizaciones, la concentración del segundo compuesto es mayor de aproximadamente 0.15 M, mientras que en otras realizaciones, la concentración del segundo compuesto es mayor de aproximadamente 0.20 M con base en la cantidad de solvente cuando el primer compuesto y el segundo compuesto se hacen reaccionar. En algunas realizaciones, la concentración del segundo compuesto varía de aproximadamente 0.15 M a aproximadamente 0.30 M con base en la cantidad de solvente cuando el primer compuesto y el segundo compuesto se hacen reaccionar. En algunas realizaciones, la concentración del segundo compuesto varía de aproximadamente 0.18 M a aproximadamente 0.26 M con base en la cantidad de solvente cuando el primer compuesto y el segundo compuesto se hacen reaccionar. En algunas realizaciones, la concentración del segundo compuesto varía de aproximadamente 0.20 M a aproximadamente 0.24 M con base en la cantidad de solvente cuando el primer compuesto y el segundo compuesto se hacen reaccionar. En algunas realizaciones, la concentración del segundo compuesto es aproximadamente 0.22 M con base en la cantidad de solvente cuando el primer compuesto y el segundo compuesto se hacen reaccionar. En algunas realizaciones, el solvente se seca antes de utilizar en la reacción. En algunas tales realizaciones, el solvente de la reacción comprende, menos de 0.5 por ciento de agua, menos de 0.25 por ciento de agua, menos de 0.1 por ciento de agua, o es menor de 0.05 por ciento de agua en peso. En todavía otras realizaciones, el solvente comprende menos de 0.01 por ciento de agua, o es menor de 0.005 por ciento de agua con base en el peso. En algunas realizaciones, el solvente se seca antes de uso en la reacción. En algunas realizaciones, una mezcla del solvente y el segundo compuesto se seca antes de la adición de la sal de potasio o sodio de la base. En algunas tales realizaciones, la mezcla del solvente y el segundo compuesto comprende, menos de 0.5 por ciento de agua, menos de 0.25 por ciento de agua, menos de 0.2 por ciento de agua, menos de 0.1 por ciento de agua, o menos de 0.05 por ciento de agua que se puede determinar por análisis Karl Fischer.

En algunas realizaciones del método; el método incluye hacer reaccionar el primer compuesto con el segundo compuesto en el solvente adecuado utilizando la sal de sodio o potasio de una base que se puede utilizar para generar un anión enolato, que, en algunas realizaciones, puede ser una base estéricamente impedida. Como se utiliza aquí, el término "base" se refiere a un compuesto químico que desprotona otro compuesto cuando reacciona con este. En algunas tales realizaciones, la sal de sodio y potasio de la base que se puede utilizar para generar un anión enolato es una base tal como, por ejemplo, NaH, KH, Na₂CO₃, K₂CO₃, alcóxidos de sodio y potasio tal como, pero no limitado a, t-butoxido de potasio y sodio, propóxido, i-propóxido, etóxido, metóxido, amida de sodio (NaNH₂), amida de potasio (KNH₂), y similares. En algunas realizaciones, la base es t-butoxido de potasio o de sodio, y en algunas tales realizaciones, la base es t-butoxido de potasio en un solvente tal como THF. En algunas de tales realizaciones la base es t-butoxido de potasio (20 % en THF). En algunas realizaciones, la base estéricamente impedida es un anión de amida y en algunas tales realizaciones, la amida de nitrógeno se une a dos grupos trialkylsilo. En algunas tales realizaciones, la sal de sodio o potasio de la base se selecciona de una bis(trialkylsilo)amida de sodio o potasio. En algunas tales realizaciones, la bis(trialkylsilo) amida de sodio o potasio es bis(trimethylsilo)amida de sodio (NaHMDS) o bis(trimethylsilo)amida de potasio (KHMDs). En algunas realizaciones, el método incluye adicionalmente agregar la sal de potasio o sodio de la base a una mezcla del primer compuesto y el segundo compuesto en el solvente adecuado. En algunas realizaciones, la sal de potasio o sodio de la base está presente en una cantidad de de 2 a 4 equivalentes, y en algunas tales realizaciones en una cantidad de de 2.5 a 3 equivalentes, con respecto al primer compuesto. En todavía otras realizaciones, la sal de sodio o potasio de la base está presente en una cantidad de 2 a 4 equivalentes, y en algunas tales realizaciones en una cantidad de de 2.5 a 3 equivalentes, con respecto al segundo compuesto. En algunas realizaciones, el segundo compuesto está presente en una cantidad de 1 a 2 equivalentes con respecto al primer compuesto. En algunas tales realizaciones, el segundo compuesto está presente en una cantidad de 1 a 1.5 equivalentes con respecto al primer compuesto.

En algunas realizaciones del método para sintetizar un compuesto 4-amino-3-benzimidazol quinolinona sustituido o no sustituido y las composiciones que incluyen tales compuestos, el método incluye agregar la sal de potasio de la base a una mezcla que comprende el primer compuesto, el segundo compuesto, y el solvente adecuado a una temperatura de aproximadamente 20° C a aproximadamente 50° C. En algunas tales realizaciones, la sal de potasio de la base se agrega a la mezcla y la temperatura de la mezcla es de aproximadamente 25° C a aproximadamente

45° C, de aproximadamente 35° C a aproximadamente 45° C, o de aproximadamente 38° C a aproximadamente 42° C cuando la sal de potasio de la base primero se agrega a la mezcla. En algunas realizaciones, la temperatura interna es 40° C o aproximadamente 40° C cuando la sal de potasio de la base primero se agrega a la mezcla. La temperatura de reacción interna de manera general se reduce, por ejemplo hasta aproximadamente 62° C o aproximadamente 65° C luego de la adición de la sal de potasio de la base a la mezcla de reacción. Sin embargo, en algunas realizaciones, la temperatura interna se mantiene a aproximadamente 30° C a aproximadamente 52° C, aproximadamente 36° C a aproximadamente 52° C, o en algunas realizaciones de aproximadamente 38° C a aproximadamente 50° C durante la adición de la sal de potasio de la base. En algunas tales realizaciones, la sal de potasio de la base se agrega a la mezcla durante un periodo de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 minutos. En algunas tales realizaciones, la sal de potasio de la base se agrega a la mezcla durante un periodo de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 minutos y en algunas tales realizaciones, la sal de potasio de la base se agrega a la mezcla durante un periodo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 minutos o en algunas realizaciones durante un periodo de aproximadamente 5 minutos.

En algunas realizaciones del método para sintetizar un compuesto 4-amino-3-benzimidazol quinolinona sustituido o no sustituido y composiciones que incluyen tales compuestos, el método incluye agregar la sal de sodio o potasio de la base a una mezcla que comprende el primer compuesto, el segundo compuesto, y el solvente adecuado a una temperatura de aproximadamente 15° C a aproximadamente 50° C. En algunas tales realizaciones, la sal de potasio de la base se agrega a la mezcla y la temperatura de la mezcla es de aproximadamente 15° C a aproximadamente 25° C, de aproximadamente 15° C a aproximadamente 20° C, o de aproximadamente 17° C a aproximadamente 20° C cuando la sal de potasio de la base primero se agrega a la mezcla. En algunas realizaciones, la temperatura interna es aproximadamente 17° C a aproximadamente 20° C cuando la sal de potasio de la base primero se agrega a la mezcla. En algunas realizaciones, la temperatura interna se mantiene a una temperatura de menos de o aproximadamente 25° C durante la adición de la base. En algunas tales realizaciones, la temperatura interna de la reacción se eleva a aproximadamente 30° C y la reacción se supervisa para la terminación utilizando HPLC.

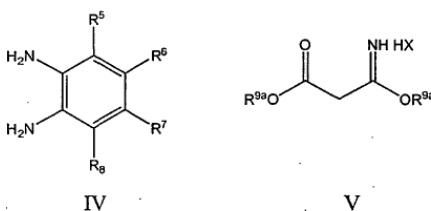
En algunas realizaciones, el método incluye adicionalmente (a) agregar un solvente aromático tal como tolueno a un matraz de reacción para proporcionar una mezcla de reacción que comprende el primer compuesto y el segundo compuesto; (b) destilar por lo menos una porción del solvente aromático del matraz de reacción, y (c) repetir (a) y (b) hasta que el contenido de agua sea menor de 0.1 por ciento, 0.05, 0.04 por ciento, o 0.03 por ciento que se puede determinar utilizando el análisis Karl Fischer. En algunas realizaciones, la destilación se puede conducir bajo presión reducida. En algunas realizaciones, el segundo compuesto se seca al (a) mezclar el segundo compuesto con un solvente orgánico adecuado tal como THF, tolueno, etanol, o similares para formar una solución, (b) concentrar el segundo compuesto al retirar por lo menos una porción del solvente, y (c) opcionalmente repetir las etapas (a) y (b) una o más veces adicionales. En algunas tales realizaciones, (a) y (b) se repiten hasta que el contenido de agua de la solución sea menor de 0.5%, menos de 0.4%, menos de 0.3%, menos de 0.25%, menos de 0.20%, menos de 0.10%, menos de 0.05%, o menos de 0.03 % que se puede determinar por análisis Karl Fischer. En algunas realizaciones, las etapas (a) y (b) se llevan a cabo por lo menos cuatro veces. En algunas realizaciones, el segundo compuesto se puede secar en un matraz de reacción y cuando se logra la cantidad deseada de secado, tal como un nivel de agua de menos de 0.25 % o menos de 0.20%, el primer compuesto y la sal de sodio o potasio de la base se agregan al matraz de reacción. En tales realizaciones, los solventes tal como aquellos adecuados para uso en la reacción del primer compuesto con el segundo compuesto se pueden utilizar para el segundo compuesto seco. Tales solventes incluyen solventes etéricos tal como éter de dietilo, dioxano, THF, y similares y solventes aromáticos tal como tolueno.

En algunas realizaciones del método para sintetizar un compuesto quinolinona benzimidazolilo 4-amino-3 sustituido y no sustituido y composiciones que incluyen tal compuesto, el método incluye secar el segundo compuesto en un nivel de agua de menos de 5.5 por ciento en peso antes de hacerlo reaccionar con el primer compuesto o agregarlo a un recipiente de reacción que contiene el primer compuesto o el solvente adecuado. En algunas tales realizaciones, el segundo compuesto se seca a un nivel de agua de menos de 5 por ciento en peso, menos de 4 por ciento en peso, menos de 3 por ciento en peso, menos de 2.5 por ciento en peso, menos de 2 por ciento en peso, menos de 1 por ciento en peso, o menos de 0.5 por ciento en peso. En algunas tales realizaciones, el segundo compuesto se puede secar al mezclar el segundo compuesto hidratado con un solvente orgánico tal como THF, tolueno, o etanol para formar una solución, concentrar la solución mediante la remoción del solvente, y secar la composición resultante bajo vacío con calentamiento. En algunas tales realizaciones, el segundo compuesto se seca al: (a) mezclar el segundo compuesto hidratado con un solvente orgánico tal como THF, tolueno, o etanol para formar una solución, (b) concentrar el segundo compuesto al retirar por lo menos una porción del solvente, (c) opcionalmente repetir las etapas (a) y (b) una o más veces adicionales, y luego (d) secar la composición resultante bajo vacío con calentamiento.

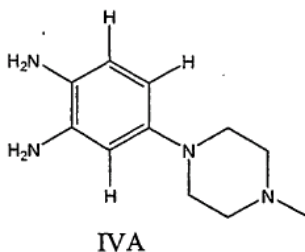
En algunas realizaciones del método para sintetizar un compuesto 4-amino-3-quinolinona benzimidazolilo sustituido o no sustituido y composiciones que incluyen tal compuesto, el método incluye hacer reaccionar el primer compuesto con el segundo compuesto en la presencia de la sal de sodio o potasio de la base durante un periodo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 360 minutos, de aproximadamente 120 minutos a aproximadamente 300 minutos, de aproximadamente 180 a aproximadamente 300 minutos, de aproximadamente

180 minutos a aproximadamente 270 minutos, de aproximadamente 210 minutos a aproximadamente 270 minutos, o de aproximadamente 210 minutos a aproximadamente 240 minutos a una temperatura adecuada para proporcionar los compuestos quinolinona benzimidazolilo deseados. En algunas realizaciones, la mezcla del producto de reacción de los compuestos 4-amino-3-quinolinona benzimidazolilo sustituidos o no sustituidos producidos por la reacción del primer compuesto con el segundo compuesto se detiene al verter la mezcla del producto de reacción en agua. En otras realizaciones, se agrega agua a la mezcla de reacción que, en algunas realizaciones, se enfría a una temperatura de aproximadamente 20° C a aproximadamente 35° C o de aproximadamente 20° C a aproximadamente 35° C antes de agregar el agua. En algunas realizaciones, el solvente se puede retirar bajo vacío después que se agrega agua y luego se agrega agua adicional antes de la recolección del sólido mediante filtración. La mezcla de producto de reacción apagada se filtra típicamente y se lava con agua proporcionando los compuestos 4-amino-3-quinolinona benzimidazolilo, y en algunas realizaciones, el producto de reacción apagado se puede enfriar a una temperatura de aproximadamente 5° C a aproximadamente 10° C antes de filtración aunque esta no sea necesaria. En algunas realizaciones, el producto recolectado se puede secar bajo vacío para producir una producción de más de aproximadamente 30 por ciento, más de aproximadamente 40 por ciento, más de aproximadamente 50 por ciento, más de aproximadamente 60 por ciento, más de aproximadamente 70 por ciento, o más de aproximadamente 80 por ciento de los compuestos 4-amino-3-quinolinona benzimidazolilo. Algunas realizaciones del método pueden incluir adicionalmente: (a) mezclar el producto recolectado con etanol; (b) calentar la mezcla etanólica durante un periodo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 180 minutos, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 120 minutos, o de aproximadamente 60 minutos a una temperatura de aproximadamente 40° C a aproximadamente 78° C, de aproximadamente 45° C a aproximadamente 78° C, de aproximadamente 60° C a aproximadamente 78° C, o una temperatura de reflujo; (c) la mezcla fría a una temperatura de menos de aproximadamente 40° C, menos de aproximadamente 35° C, menos de aproximadamente 30° C, o menos de aproximadamente 20° C; (d) y filtrar la mezcla fría. Sin embargo, es necesario que la mezcla se enfríe antes de filtración. En algunas tales realizaciones el producto filtrado se puede lavar con un solvente tal como etanol o agua. El producto resultante se puede secar bajo vacío con calentamiento tal como en un horno de vacío, una pistola de secado, un evaporador rotario, o similares.

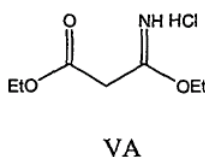
En algunas realizaciones del método para sintetizar un compuesto 4-amino-3-quinolinona benzimidazolilo sustituido o no sustituido y composiciones que incluyen tal compuesto, el método incluye hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula IV con un compuesto que tiene la fórmula V para proporcionar el segundo compuesto en donde las variables R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^{9a} tienen los valores establecidos anteriormente con respecto al segundo compuesto que tiene la fórmula II y X es un átomo de halógeno tal como F, Cl, Br, o I, o es la base de conjugado de un ácido.



En algunas tales realizaciones, el compuesto que tiene la fórmula IV tiene la fórmula IVA.

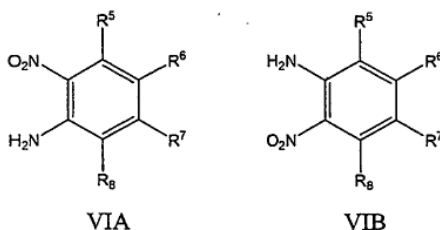


En algunas tales realizaciones, el compuesto que tiene la fórmula V tiene la fórmula VA.

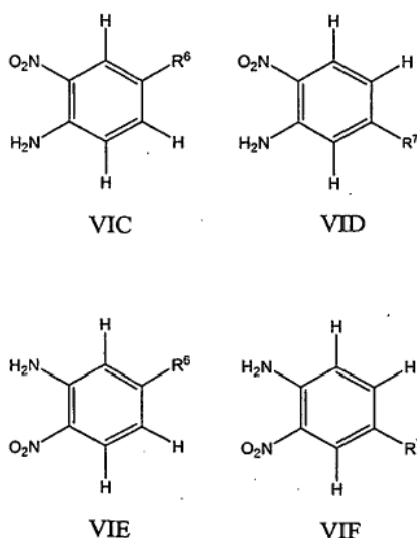


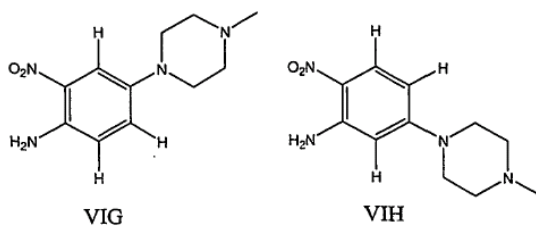
En algunas realizaciones, el compuesto que tiene la fórmula IV se hace reaccionar con el compuesto que tiene la fórmula V en un solvente tal como un alcohol tal como, pero no limitado a, etanol a una temperatura interna de aproximadamente 30° C a aproximadamente 70° C, de aproximadamente 35° C a aproximadamente 60° C, o de aproximadamente 40° C a aproximadamente 50° C durante un periodo de aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 240 minutos, de aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 180 minutos, o de aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 120 minutos. En algunas realizaciones, se enfría el producto de reacción de la reacción del compuesto que tiene la fórmula IV con el compuesto que tiene la fórmula V, por ejemplo a aproximadamente 25° C o similares, y se filtra. En otras realizaciones, el producto de reacción está aún caliente cuando se filtra a través de un medio de filtro tal como Celita. En algunas realizaciones, el medio de filtro se puede lavar con un solvente tal como etanol, y el filtrado se puede concentrar mediante la remoción del solvente. El producto concentrado luego se puede mezclar con una solución de HCl acuosa, en algunas realizaciones, una solución de HCl al 0.37 por ciento y en otras realizaciones una solución HCl 1 M. Una base tal como NaOH, por ejemplo una solución al 30 % de NaOH, luego se puede agregar en una porción o gradualmente de tal manera que se forma un precipitado. En algunas realizaciones, el producto de reacción se puede mezclar o disolver con agua, en algunas realizaciones agua desionizada, que es neutra con respecto a pH. En tales realizaciones, la mezcla resultante se enfría típicamente a aproximadamente 0° C y luego se hace básica mediante la adición de una base tal como NaOH. En algunas tales realizaciones, el pH se trae a aproximadamente 9.2 mediante la adición de 20 % de NaOH. En algunas realizaciones; la mezcla resultante se agita durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 horas, por ejemplo, durante aproximadamente 4 horas o similares, y luego se filtra, se lava con agua y se seca en un horno de vacío o similares.

En algunas realizaciones del método para sintetizar un compuesto 4-amino-3-quinolinona benzimidazolilo sustituido o no sustituido y composiciones que incluyen tal compuesto, un compuesto que tiene la fórmula VIA, VIB, o mezclas del mismo se reduce, típicamente catalíticamente como se describe adelante, con H₂ para producir el compuesto que tiene la fórmula IV en donde las variables R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ tienen los valores establecidos anteriormente con respecto al segundo compuesto que tiene la fórmula II.



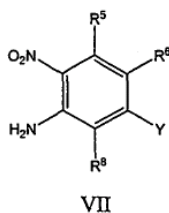
En algunas tales realizaciones, el compuesto que tiene la fórmula VIA es un compuesto que tiene la fórmula VIC o VID y/o el compuesto que tiene la fórmula VIB es un compuesto que tiene la fórmula VIE o VIF. En algunas tales realizaciones, R⁶ o R⁷ es un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, que, en algunas realizaciones se selecciona de grupos piperidinilo sustituidos o no sustituidos, grupos piperazinilo, o grupos morfolinilo. En algunas tales realizaciones, uno de R⁶ o R⁷ es un grupo N-alkil piperazinilo tal como un grupo N-metil piperazinilo de tal manera que los compuestos que tienen la fórmula VIC, VID, VIE, y VIF tienen la fórmula VIG o VIH.



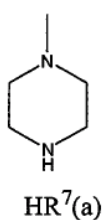
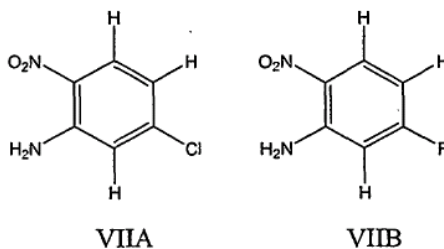


En algunas realizaciones, el compuesto reducido por H_2 es un compuesto que tiene la fórmula VIH. En otras realizaciones, el compuesto reducido por H_2 es un compuesto que tiene la fórmula VIG. En algunas realizaciones, el compuesto que tiene la fórmula VIA, VIB, o mezclas del mismo se reduce con H_2 en un solvente de alcohol tal como etanol utilizando un catalizador de hidrogenación del metal de transición tal como paladio sobre carbono (Pd/C). En algunas realizaciones, el Pd/C es 5 por ciento Pd/C y en algunas realizaciones, el Pd/C es 5 por ciento Pd/C con 50 por ciento de agua en un peso en base de peso. En algunas realizaciones, la reacción se conduce a una temperatura interna de aproximadamente $25^\circ C$ a aproximadamente $70^\circ C$, de aproximadamente $30^\circ C$ a aproximadamente $60^\circ C$, o en algunas realizaciones de aproximadamente $40^\circ C$ a aproximadamente $55^\circ C$ o de aproximadamente $45^\circ C$ a aproximadamente $55^\circ C$ durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 horas, de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 horas, o de aproximadamente 6 horas. En algunas realizaciones, el compuesto reducido que tiene la fórmula IV se hace reaccionar directamente con el compuesto que tiene la fórmula V en el mismo recipiente de reacción sin purificación adicional.

En algunas realizaciones del método para sintetizar un compuesto 4-amino-3-quinolinona benzimidazolilo sustituido o no sustituido y composiciones que incluyen tal compuesto, un compuesto que tiene la fórmula VII se hace reaccionar con un compuesto que tiene la fórmula HR^7 o una sal del mismo para producir el compuesto que tiene la fórmula VIA en donde las variables R^5 , R^6 , y R^8 tienen los valores establecidos anteriormente con respecto al segundo compuesto que tiene la fórmula II y Y se selecciona de Cl o F.

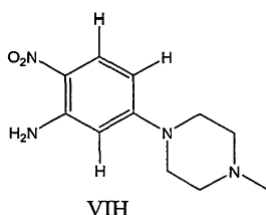


En algunas tales realizaciones, el compuesto que tiene la fórmula VII es un compuesto que tiene la fórmula VIIA o VIIB. En algunas tales realizaciones, R^7 es un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, que, en algunas realizaciones se selecciona de grupos piperidinilo sustituidos o no sustituidos, grupos piperazinilo, o grupos morfolinilo. En algunas tales realizaciones, R^7 es un grupo N-alquil piperazinilo tal como un grupo N-metil piperazinilo de tal manera que HR^7 tiene la fórmula $HR^7(a)$ (a) mostrada adelante.

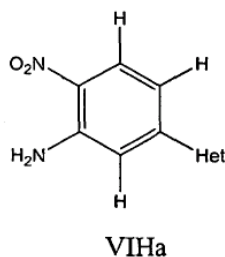


En algunas realizaciones, el compuesto que tiene la fórmula VII se hace reaccionar con el compuesto que tiene la fórmula HR⁷, tal como N-metilpiperazina a una temperatura de aproximadamente 70° C a aproximadamente 120° C o de aproximadamente 80° C a aproximadamente 110° C, de aproximadamente 85° C a aproximadamente 105° C, o de aproximadamente 100° C durante un periodo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, o de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 10 horas. Se puede emplear una variedad de solventes adecuados tal como, pero no limitado a, agua o etanol en la reacción del compuesto que tiene la fórmula HR⁷ con la reacción del compuesto que tiene la fórmula VII. La adición de un solvente tal como etanol a la reacción ayuda a evitar la solidificación de la reacción. En algunas realizaciones, cualquiera de las reacciones del método se sigue mediante HPLC y se conducen durante un periodo hasta que se observan los materiales de partida que no están más presentes en cualesquier cantidades apropiadas.

Se han descubierto métodos mejorados para sintetizar un compuesto de la Fórmula VIH:



Los métodos se pueden utilizar para sintetizar los compuestos heterocíclicos diferentes a VIH. Por ejemplo, un compuesto 5-halo-2-nitroanilina tal como 5-cloro-2-nitroanilina se puede hacer reaccionar con un heterociclo que contiene N tal como una pirrolidina sustituida o no sustituida, una piperazina sustituida o no sustituida tal como una N-alkil piperazina, o una piperidina sustituida o no sustituida para formar los compuestos deseados de la Fórmula VIHa en donde Het es un heterociclo que contiene N, y un átomo N del heterociclo se une al anillo benceno. En algunas realizaciones, el heterociclo es un heterociclo saturado tal como una piperazina, piperidina, o pirrolidina.



En algunas realizaciones, el grupo halo del compuesto 5-halo-2-nitroanilina utilizado en la síntesis es un flúor o cloro de tal manera que el compuesto es 5-fluoro-2-nitroanilina o 5-cloro-2-nitroanilina. Así, algunos métodos incluyen hacer reaccionar una mezcla de 1-metilpiperazina y un compuesto 5-halo-2-nitroanilina tal como 5-cloro-2-nitroanilina a una temperatura interna suficiente para proporcionar un compuesto de la Fórmula VIH. Las cantidades en exceso del heterociclo se pueden utilizar para forzar la reacción para terminación.

Por ejemplo, los métodos incluyen hacer reaccionar una mezcla de 1-metilpiperazina y 5-halo-2-nitroanilina en un primer solvente y en una primera temperatura suficiente para proporcionar un compuesto de la Fórmula VIH en el primer solvente, por ejemplo, de aproximadamente 70° a aproximadamente 140° C, de aproximadamente 80° a aproximadamente 120° C, de aproximadamente 90° a aproximadamente 110° C, más típicamente de aproximadamente 90° a aproximadamente 100° C, o aún de aproximadamente 95° a aproximadamente 100° C. El primer solvente es un solvente orgánico, por ejemplo, un alcohol tal como etanol. La 1-metilpiperazina y 5-halo-2-nitroanilina pueden estar presentes en una relación molar que varía de aproximadamente 0.5:1 a aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, el exceso de 1-metilpiperazina versus la nitroanilina se puede utilizar para forzar la reacción hasta la terminación. Por ejemplo, la 1-metilpiperazina y 5-halo-2-nitroanilina pueden estar presentes en una relación molar que varía de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 5:1, o de aproximadamente 3.5:1 a aproximadamente 4.5:1. Para aislar el compuesto de la Fórmula VIH de la mezcla de reacción, un volumen de un segundo solvente, diferente del primer solvente, se agrega a la mezcla de reacción, y formar una suspensión del compuesto de la Fórmula VIH.

En algunas realizaciones, el segundo solvente comprende agua. En otras realizaciones, el segundo solvente consiste de o consiste esencialmente de agua. En algunas realizaciones, la mezcla que contiene el compuesto de la Fórmula VIH se enfría a una segunda temperatura (por ejemplo, aproximadamente 85° a aproximadamente 95° C) antes que se agregue el volumen de agua. Antes de adición a la mezcla, el agua se calienta a aproximadamente a la misma temperatura como la mezcla, es decir, aproximadamente la segunda temperatura. La suspensión luego se

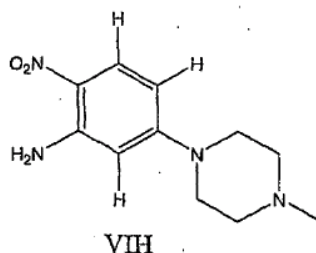
forma al enfriar la mezcla de reacción hasta una tercera temperatura, por ejemplo, aproximadamente 15° a aproximadamente 25° C. Durante el tiempo, la suspensión se espesa y se obtienen cristales uniformes de VIH.

En otras realizaciones, el segundo solvente es un solvente orgánico tal como heptano. La mezcla de reacción se puede enfriar a una segunda temperatura antes de agregar el segundo solvente a la mezcla (por ejemplo, aproximadamente 70° C a aproximadamente 85° C). La mezcla de reacción que contiene el segundo solvente se enfría a una tercera temperatura (por ejemplo, aproximadamente 15° C a aproximadamente 25° C) para formar una suspensión del compuesto de la Fórmula VIH. Un segundo volumen del segundo solvente se puede agregar durante enfriamiento para ayudar en la formación de cristales del compuesto de la Fórmula VIH. Como se hizo anteriormente, la mezcla de reacción se enfría adicionalmente a una temperatura de, por ejemplo, aproximadamente 15 a aproximadamente 25° C, para formar cristales de VIH. Los cristales del compuesto VIH se pueden recolectar y se lavan con agua mediante, por ejemplo, filtración. Es ventajoso, pero no se requiere, que los cristales estén sustancialmente libres de etanol antes de lavado con agua para evitar la producción de partículas finas que son difíciles de manipular. Después del lavado de agua, los cristales se pueden lavar opcionalmente de nuevo con un solvente orgánico tal como heptano y posteriormente se secan. El secado se puede realizar in vacuo con o sin calentamiento por encima de temperatura ambiente. El compuesto de la Fórmula VIH tiene una pureza igual a o más de 90 por ciento en algunas realizaciones, igual a o más de 95 por ciento en otras realizaciones, y igual a o más de 99 por ciento en todavía otras realizaciones.

En algunas realizaciones, los métodos mejorados para sintetizar un compuesto de la Fórmula VIH se conducen en un solvente que comprende agua en una cantidad mayor de aproximadamente 50 por ciento por volumen con base en la cantidad del solvente y/o se hacen reaccionar en un solvente que comprende un componente de solvente orgánico que tiene un punto de ebullición de más de aproximadamente 100° C a presión atmosférica. Aunque los compuestos de la Fórmula VIH se pueden sintetizar fácilmente mediante la reacción de 1-metilpiperazina con 5-halo-2-nitroanilina en etanol, se ha descubierto que los tiempos de reacción se acortan significativamente y las rendimientos excelentes obtenidos cuando estas reacciones se conducen en agua o en un solvente que incluye un componente de solvente orgánico con un punto de ebullición de aproximadamente 100° C o más. Por ejemplo, cuando la reacción se realiza en una solución acuosa con una sal tal como NaCl (otras sales tal como KCl se pueden utilizar como será evidentes para aquellos expertos en la técnica) en una concentración que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 5 M, la reacción típicamente se completa (cuando se determina utilizando HPLC) dentro de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 horas cuando se opone a 36-40 horas cuando se conduce en etanol a 97° C. Se gana eficiencia de tiempo mejorada al realizar la reacción en agua o en una solución acuosa de sal que proporciona beneficios en coste significativos durante la fabricación. Cuando la reacción se conduce en una solución acuosa de NaCl a aproximadamente 100° C a aproximadamente 110° C, el compuesto del producto se aísla en 94 % de rendimiento con 99.4 % de pureza mediante HPLC. Esto se compara favorablemente con la producción que varía de 90-100 por ciento cuando la reacción se realiza en etanol.

Además del tiempo de reacción más corto, el trabajo de reacción es típicamente más simple cuando la formación de VIH se lleva a cabo utilizando los métodos mejorados de la invención o los métodos descritos. Por ejemplo, cuando se lleva a cabo la síntesis en una solución acuosa de sal a aproximadamente 100° C a aproximadamente 110° C, el trabajo típicamente implica agregar agua a la mezcla de reacción a aproximadamente 90° C a aproximadamente 105° C, induciendo la cristalización del producto. Se observan típicamente cristales granulares en esta etapa que es deseable cuando esta impacta positivamente la capacidad de filtración y el tiempo de secado. Después de enfriar a temperatura ambiente (aproximadamente 20° C a aproximadamente 25° C), el producto deseado (VIH) se puede filtrar, lavar, y secar en un horno de vacío. También se obtienen tiempos de reacción más cortos cuando la reacción de 1-metilpiperazina con 5-cloro-2-nitroanilina se conduce en un solvente que incluye un componente de solvente orgánico, tal como etilenglicol, que tiene un punto de ebullición de aproximadamente 100° C o más. Cuando la reacción se conduce en agua a aproximadamente 100° C a aproximadamente 108° C, la reacción se completa típicamente dentro de aproximadamente 6 a aproximadamente 7 horas. Cuando la reacción se conduce en etilenglicol a aproximadamente 120° C a aproximadamente 125° C, la reacción se completa típicamente dentro de 4-5 horas. En algunas realizaciones el rango de temperatura es de aproximadamente 95 a aproximadamente 120° C.

Se describe un método para sintetizar un compuesto de la Fórmula VIH:



El método incluye, en una primera mezcla de reacción, hacer reaccionar 1-metilpiperazina con 5-halo-2-nitroanilina a una temperatura interna suficiente para proporcionar el compuesto de la Fórmula VIH. En tales aspectos del método, la 1-metilpiperazina y la 5-halo-2-nitroanilina se hacen reaccionar en un solvente que comprende agua. En algunas realizaciones, la 5-halo-2-nitroanilina es 5-cloro-2-nitroanilina, y en otras realizaciones, es 5-fluoro-2-nitroanilina.

- 5 En algunas realizaciones, el solvente comprende agua en una cantidad mayor de aproximadamente 50 por ciento por volumen con base en la cantidad del solvente. En otras tales realizaciones, el solvente comprende agua en una cantidad mayor de aproximadamente 80 por ciento por volumen con base en la cantidad del solvente. En algunas tales realizaciones, el solvente comprende agua en una cantidad mayor de aproximadamente 90 por ciento por volumen con base en la cantidad del solvente. En aún tales realizaciones adicionales, el solvente comprende agua
10 en una cantidad mayor de aproximadamente 98 por ciento por volumen con base en la cantidad del solvente. En aún tales realizaciones adicionales, el solvente consiste esencialmente de o consiste de agua. En todavía otras realizaciones, el solvente consiste esencialmente de o consiste de agua desionizada o destilada.

- En algunas realizaciones, el solvente es una solución acuosa que comprende una sal tal como NaCl. En algunas tales realizaciones, la concentración de la sal en soluciones acuosas varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 M. En algunas tales realizaciones, la concentración de la sal varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 4.5 M en otras realizaciones varía de aproximadamente 3.5 a aproximadamente 4.2M.

- En algunas realizaciones, la temperatura interna es mayor de aproximadamente 95° C. En diversas tales realizaciones, la temperatura interna varía de aproximadamente 99° C a aproximadamente 115° C, de aproximadamente 100° C a aproximadamente 110° C, o de aproximadamente 105° C a aproximadamente 110° C.
20 En algunas realizaciones, la reacción se conduce a presión atmosférica mientras que en otras realizaciones, la reacción se conduce a una presión hasta de aproximadamente 2 atm.

- En algunas realizaciones, la 1-metilpiperazina y la 5-halo-2-nitroanilina se hacen reaccionar a la temperatura interna durante un tiempo de reacción de menos de aproximadamente 20 horas. En algunas tales realizaciones, el tiempo de reacción es menor de aproximadamente 10 horas. En algunas tales realizaciones, el tiempo de reacción es
25 menor de aproximadamente 8 horas.

- Se ha descubierto que el uso de bases inorgánicas puede reducir la cantidad de exceso de 1-metilpiperazina necesaria para dirigir la reacción hacia el producto. El uso de bases inorgánicas en algunos métodos incorporados resulta en producciones mayores y mayores impurezas del compuesto de la Fórmula VIH en menos tiempo que la misma reacción sin las bases inorgánicas. Así, en algunas realizaciones, los métodos incluyen hacer reaccionar una
30 mezcla de 1-metilpiperazina y 5-halo-2-nitroanilina en un solvente a una temperatura suficiente para proporcionar un compuesto de la Fórmula VIH, el solvente es una solución acuosa que comprende una sal y una base inorgánica. Las bases inorgánicas adecuadas para uso en la reacción incluyen hidróxidos, carbonatos y fosfatos de metales alcalinos y alcalinotérreos. Las bases de ejemplo incluyen pero no se limitan a NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂, Na₂CO₃, K₂CO₃, y K₃PO₄.

- Los métodos que utilizan tales bases inorgánicas se realizan análogamente a los métodos anteriores utilizando agua con solo sal, pero con una reducción en la cantidad de 1-metilpiperazina utilizada para lograr los mismos rendimientos y las impurezas del producto. Así, en algunas realizaciones, la relación molar de 1-metilpiperazina a 5-halo-2-nitroanilina varía de aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 3:1, o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 3:1. En algunas realizaciones, la concentración de sal en la solución acuosa varía de
40 aproximadamente 1 a aproximadamente 5 M, de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 M en otras realizaciones, y de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 M en todavía otras realizaciones.

- En otras realizaciones, los métodos para sintetizar un compuesto de la Fórmula VIH incluyen reciclar el licor madre. Estos métodos incluyen recolectar el licor madre una se ha determinado la terminación de la reacción, agregar una base al licor madre, recargar el licor madre con 1-metilpiperazina y 5-halo-2-nitroanilina y volver hacer correr la
45 reacción a una temperatura suficiente para proporcionar un compuesto de la Fórmula VIH. Esto resulta en una reducción en la cantidad general de materiales de partida, y una reducción en la cantidad general de los licores de desperdicio generados. El reciclaje del licor madre se puede realizar una vez, dos, tres, cuatro, o más veces, o hasta que declina la producción del producto. Así, en algunas realizaciones, se proporcionan métodos para sintetizar un compuesto heterocíclico que comprenden: hacer reaccionar 1-metilpiperazina con 5-halo-2-nitroanilina a una temperatura interna suficiente para proporcionar un compuesto de la Fórmula VIH, en un solvente que comprende
50 agua, en donde el solvente es una solución acuosa que comprende una sal para dar una primera mezcla de reacción. En algunas realizaciones, los métodos comprenden adicionalmente enfriar la primera mezcla de reacción suficientemente para precipitar un primer sólido que comprende el compuesto de la Fórmula VIH y filtrar la primera mezcla de reacción para dar un primer sólido filtrado que comprende el compuesto de la Fórmula VIH y un primer
55 filtrado que comprende el solvente. En otras realizaciones, los métodos comprenden adicionalmente agregar al primer filtrado 1-metilpiperazina, 5-halo-2-nitroanilina, y una cantidad de una base suficiente para neutralizar cualquier HCl en el primer filtrado, para dar una segunda mezcla de reacción, a una temperatura interna suficiente para proporcionar el compuesto de la Fórmula VIH. En todavía otras realizaciones, los métodos comprenden

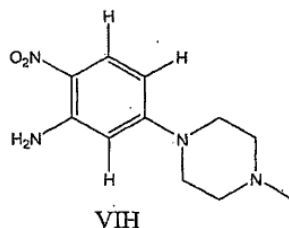
adicionalmente enfriar la segunda mezcla de reacción suficientemente para precipitar un segundo sólido que comprende el compuesto de la Fórmula VIH y filtrar la segunda mezcla de reacción para proporcionar un segundo sólido filtrado que comprende el compuesto de la Fórmula VIH y un segundo filtrado que comprende el solvente. En otras tales realizaciones, los métodos comprenden adicionalmente agregar al segundo filtrado, 1- metilpiperazina, 5-halo-2-nitroanilina, y una cantidad de una base suficiente para neutralizar cualquier HCl en el segundo filtrado, para dar una tercera mezcla de reacción, a una temperatura interna suficiente para proporcionar el compuesto de la Fórmula VIH. En todavía realizaciones adicionales, los métodos comprenden adicionalmente enfriar la tercera mezcla de reacción suficientemente para precipitar un tercer sólido que comprende el compuesto de la Fórmula VIH y filtrar la tercera mezcla de reacción para dar un tercer sólido filtrado que comprende el compuesto de la Fórmula VIH y un tercer filtrado que comprende el solvente. En algunas realizaciones, la sal es NaCl. En algunas realizaciones, el solvente es una solución saturada de NaCl. En algunas realizaciones, la base es NaOH o KOH. En algunas realizaciones, la temperatura interna varía de aproximadamente 95° C a aproximadamente 120° C. Después de aislar el compuesto de la Fórmula VIH en cada etapa de filtración, el compuesto de la Fórmula VIH tiene una pureza igual a o más de aproximadamente 90 por ciento en algunas realizaciones, igual a o más de aproximadamente 95 por ciento en otras realizaciones, y igual a o más de 99 por ciento en todavía otras realizaciones.

En algunas realizaciones, la relación molar de la 1-metilpiperazina a la 5-halo-2-nitroanilina varía de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1 al inicio de la reacción, o aún de aproximadamente 0.5:1 a aproximadamente 10:1 o aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1 al inicio de la reacción. En algunas tales realizaciones, la relación molar de la 1-metilpiperazina a la 5-halo-2-nitroanilina varía de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 4.5:1 al inicio de la reacción. En todavía otras realizaciones, la relación molar de la 1-metilpiperazina a la 5-halo-2-nitroanilina varía de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 4.3:1 al inicio de la reacción.

En algunas realizaciones, la producción del compuesto de la Fórmula VIH con base en la cantidad de 5-halo-2-nitroanilina es mayor de 90 por ciento. En otras realizaciones, la producción es mayor de 93 por ciento. En todavía otras realizaciones, la producción es mayor de 96 por ciento.

En algunas realizaciones, el método incluye adicionalmente reducir el grupo nitro del compuesto de la Fórmula VIH a una amina para producir un compuesto de la Fórmula IVA. Algunas tales realizaciones incluyen adicionalmente hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula IVA con un compuesto de la Fórmula V o VA para producir un compuesto de la Fórmula IIC, un compuesto de la Fórmula IID, o una mezcla de los mismos en donde R^{9A} tiene los valores descritos anteriormente, en algunas realizaciones R^{9A} es un grupo etilo. En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula IIC, IID, o la mezcla del mismo se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula IA para proporcionar un compuesto de la Fórmula IIIB o un tautómero del mismo. Algunas tales realizaciones incluyen adicionalmente hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula IIIB o un tautómero del mismo con un ácido para proporcionar una sal del compuesto de la Fórmula IIIB o el tautómero del mismo. En algunas tales realizaciones, el ácido es ácido láctico y la sal es la sal de ácido láctico del compuesto o el tautómero.

Se describe un método para sintetizar un compuesto de la Fórmula VIH:



El método incluye hacer reaccionar 1-metilpiperazina con 5-halo-2-nitroanilina a una temperatura interna suficiente para proporcionar el compuesto de la Fórmula VIH. La 1-metilpiperazina y la 5-halo-2-nitroanilina se hacen reaccionar en un solvente que comprende un componente de solvente orgánico que tiene un punto de ebullición de más de 100° C a presión atmosférica. En algunas realizaciones, la 5-halo-2-nitroanilina es 5-cloro-2-nitroanilina, y en otras realizaciones, es 5-fluoro-2-nitroanilina.

En algunas realizaciones, el solvente es un compuesto de la Fórmula HO-(CH₂)_q-OH o HO-CH₂CH₂OCH₂CH₂-OH, en donde q se selecciona de 2, 3, o 4. En algunas tales realizaciones, el solvente comprende propilenglicol o etilenglicol. En aún tales realizaciones adicionales, el solvente consiste esencialmente de o consiste de propilenglicol o etilenglicol. En aún tales realizaciones adicionales, el solvente consiste esencialmente de o consiste de etilenglicol.

En algunas realizaciones, la temperatura interna es mayor de aproximadamente 95° C. En diversas tales realizaciones, la temperatura interna varía de aproximadamente 99° C a aproximadamente 130° C, de aproximadamente 115° C a aproximadamente 130° C, o de aproximadamente 120° C a aproximadamente 125° C.

En algunas realizaciones, la reacción se conduce a presión atmosférica mientras que en otras realizaciones, la reacción se conduce a una presión hasta aproximadamente 2 atm.

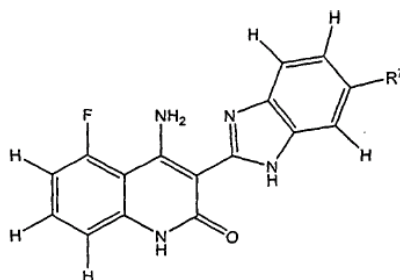
En algunas realizaciones, la 1-metilpiperazina y la 5-halo-2-nitroanilina se hacen reaccionar a la temperatura interna durante un tiempo de reacción de menos de 20 horas. En algunas tales realizaciones, el tiempo de reacción es menor de 10 horas. En algunas tales realizaciones, el tiempo de reacción es menor de 8 horas. En todavía otras realizaciones, el tiempo de reacción varía de 3-6 horas, y en algunas realizaciones varía de 4-5 horas.

En algunas realizaciones, la relación molar de la 1-metilpiperazina a la 5-halo-2-nitroanilina varía de aproximadamente 0.5:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1, o aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1 al inicio de la reacción. En algunas tales realizaciones, la relación molar de la 1-metilpiperazina a la 5-halo-2-nitroanilina varía de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 4.5: 1 al inicio de la reacción. En todavía otras realizaciones, la relación molar de la 1-metilpiperazina a la 5-halo-2-nitroanilina varía de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 4.3:1 al inicio de la reacción.

En algunas realizaciones, la producción del compuesto de la Fórmula VIH con base en la cantidad de 5-halo-2-nitroanilina es mayor de 90 por ciento. En otras realizaciones, la producción es mayor de 92 por ciento. En todavía otras realizaciones, la producción es mayor de 96 por ciento.

En algunas realizaciones, el método incluye adicionalmente reducir el grupo nitro del compuesto de la Fórmula VIH a una amina para producir un compuesto de la Fórmula IVA. Algunas tales realizaciones incluyen adicionalmente hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula IVA con un compuesto de la Fórmula V o VA para producir un compuesto de la Fórmula IIC, un compuesto de la Fórmula IID, o una mezcla de los mismos en donde R^{9A} tiene los valores descritos anteriormente. En algunas realizaciones R^{9A} es un grupo etilo. En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula IIC, IID, o la mezcla de los mismos se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula IA para proporcionar un compuesto de la Fórmula IIIB o un tautómero de los mismos. Algunas tales realizaciones incluyen adicionalmente hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula IIIB o un tautómero del mismo con un ácido para proporcionar una sal del compuesto de la Fórmula IIIB o el tautómero del mismo. En algunas tales realizaciones, el ácido es ácido láctico y la sal es la sal de ácido láctico del compuesto o el tautómero.

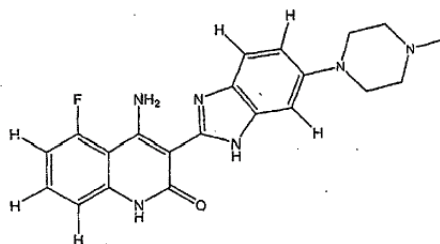
En algunas realizaciones, los compuestos 4-amino-3-quinolinona benzimidazolilo sustituidos o no sustituidos son un compuesto que tiene la fórmula IIIA, es un tautómero del compuesto que tiene la fórmula IIIA, son una sal del compuesto que tiene la fórmula IIIA, o son una sal del tautómero del compuesto que tiene la fórmula IIIA y R^7 es un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido.



IIIA

En algunas tales realizaciones, R^7 es un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido que se selecciona de un grupo piperidinilo sustituido o no sustituido, grupo piperazinilo, o grupo morfolinilo. En algunas tales realizaciones, R^7 es un grupo N-alquil piperazinilo sustituido o no sustituido tal como un grupo N-metil piperazinilo, un grupo N-etil piperazinilo, o un grupo N-propil piperazinilo.

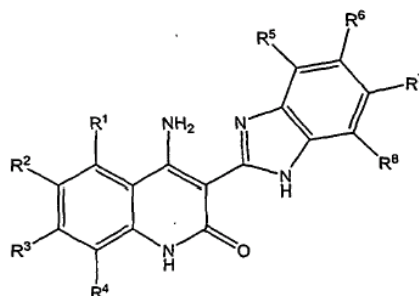
En algunas realizaciones, los compuestos 4-amino-3-quinolinona benzimidazolilo sustituidos o no sustituidos son un compuesto que tiene la fórmula IIIB, son un tautómero del compuesto que tiene la fórmula IIIB, son una sal del compuesto que tiene la fórmula IIIB, o son una sal del tautómero del compuesto que tiene la fórmula IIIB



IIIB

En algunas realizaciones, el método incluye adicionalmente hacer reaccionar los compuestos 4-amino-3-quinolinona benzimidazolilo sustituidos o no sustituidos o un tautómero del compuesto con ácido láctico, en donde se obtiene la sal de ácido láctico del compuesto 4- amino-3- quinolinona benzimidazolilo o el tautómero. En algunas tales realizaciones, el compuesto que tiene la fórmula IIIB o un tautómero del mismo se hace reaccionar con ácido láctico para producir la sal de ácido láctico del compuesto o tautómero. En algunas tales realizaciones, el compuesto o tautómero se hace reaccionar con ácido D,L- láctico en agua y etanol y la sal monolactato se produce como un sólido cristalino.

El uso de una sal de sodio o potasio de una base tal como, pero no limitado a, NaHMDS, KHMDS, t-butoxido de sodio, o t-butoxido de potasio, a diferencia de una sal de litio tal como LiHMDS en la reacción del primer compuesto con el segundo compuesto proporciona un método para producir composiciones que incluyen cantidades reducidas de litio y en algunas realizaciones pueden incluir cualquier litio. Adicionalmente, el uso de una base tal como t-butoxido de potasio resulta en rendimientos aumentados de los compuestos quinolinona benzimidazolilo. Posteriormente, en algunas realizaciones, la composición incluye un compuesto quinolinona benzimidazolilo que tiene la fórmula III, un tautómero de los compuestos quinolinona benzimidazolilo, una sal de los compuestos quinolinona benzimidazolilo, una sal del tautómero del compuesto benzimidazolilo, o mezclas de los mismos, en donde el compuesto quinolinona benzimidazolilo es un compuesto que tiene la fórmula III,



III

en donde:

R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de H, Cl, Br, F, I, grupos -OR¹⁰, grupos -NR¹¹R¹², grupos alquilo primarios, secundarios o terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos arilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquinilo sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclilalquilo sustituidos o no sustituidos;

R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de H, Cl, Br, F, I, grupos -OR¹³, grupo -NR¹⁴R¹⁵, grupos -SR¹⁶, grupos alquilo primarios, secundarios o terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos arilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquinilo sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquilo sustituidos o no sustituidos;

R^{10} y R^{13} pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos arilo sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquilo sustituidos o no sustituidos;

R^{11} y R^{14} pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos arilo sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclilo sustituidos o no sustituidos;

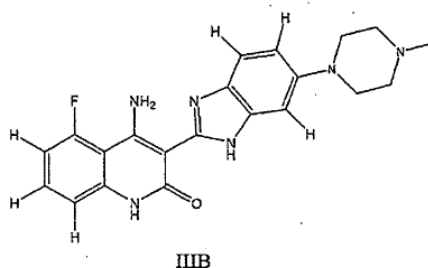
R^{12} y R^{15} pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos arilo sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclilo sustituidos o no sustituidos;

R^{16} se selecciona de grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos arilo sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclilo sustituidos o no sustituidos; y adicionalmente en donde, la cantidad de litio en la composición es menor de 1 por ciento en peso con base en el peso de los compuestos quinolinona benzimidazolilo en la composición.

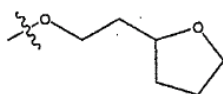
En algunas realizaciones de las composiciones proporcionadas aquí, la cantidad de litio en la composición es menor de 0.5 por ciento, es menor de 0.1 por ciento, es menor de 0.05 por ciento, es menor de 0.01 por ciento, es menor de 0.005 por ciento, o es menor de 0.001 en peso con base en el peso de los compuestos quinolinona benzimidazolilo en la composición.

benzimidazolilo, el tautómero de los compuestos quinolinona benzimidazolilo, la sal de los compuestos quinolinona benzimidazolilo, la sal del tautómero del compuesto benzimidazolilo, o la mezclas de los mismos en la composición. En algunas tales realizaciones de las composiciones proporcionadas aquí, está completamente ausente litio de la composición. En algunas realizaciones, la composición tiene menos de 1 por ciento, menos de 0.05 por ciento, o menos de 0.01 % del intermedio no ciclizado mostrado en el Esquema 1 con base en el peso de los compuestos quinolinona benzimidazolilo.

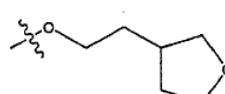
En algunas realizaciones de las descripciones de las composiciones, los compuestos quinolinona benzimidazolilo que tienen la fórmula III son un compuesto que tiene la fórmula IIIB



En diversos grupos que incluyen grupos heterociclilo, el grupo heterociclilo se puede unir en diversas formas. Por ejemplo, en un grupo $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterociclilo})$, en donde q se selecciona de 0, 1, 2, 3, o 4, el grupo heterociclilo se puede unir a un carbono metileno del grupo $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q$ del $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterociclilo})$ a través de diversos miembros del anillo. Por vía de ejemplo no limitante, en donde q es 1 y el grupo heterociclilo es tetrahidrofurano, el grupo se puede representar por la fórmula $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{tetrahidrofuranoil})$ que corresponde a las siguientes dos estructuras:

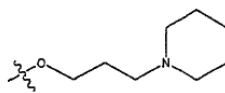


VIII

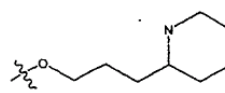


IX

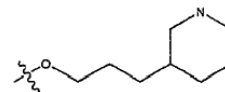
En donde la estructura VIII representa el grupo que se puede denominar como el grupo $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(2\text{-tetrahidrofuranoil})$ y la estructura IX representa el grupo que se puede denominar como el grupo $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(3\text{-tetrahidrofuranoil})$. Cuando el grupo heterociclilo es un heterociclo que contiene N, tal como, pero no limitado a piperidina, piperazina, morfolino, o pirrolidina, el heterociclo se puede unir al carbono metileno a través de un átomo de carbono del anillo o a través de un átomo de nitrógeno en el anillo del heterociclo que contiene N. Se prefieren ambos. Cuando el grupo heterociclilo es una piperidina y q es 2 para un grupo $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterociclilo})$, son posibles y se prefieren las siguientes estructuras:



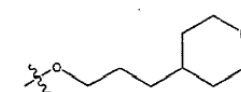
X



XI

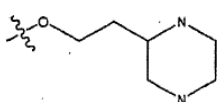


XII

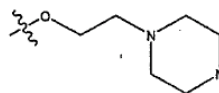


XIII

La estructura X es un ejemplo de un grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_3(\text{N-piperidinil})$ o $-\text{grupo O}(\text{CH}_2)_3(1\text{-piperidinil})$. La estructura XI es un ejemplo de un grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_3(2\text{-piperidinil})$. La estructura XII es un ejemplo de un grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_3(3\text{-piperidinil})$. La estructura XIII es un ejemplo de un grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_3(4\text{-piperidinil})$. Cuando el grupo heterociclilo es una piperazina y q es 1 para un grupo $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterociclil})$, son posibles y se prefieren las siguientes estructuras:

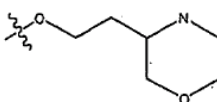


XIV

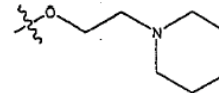


XV

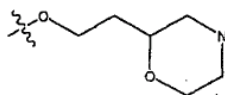
La estructura XIV es un ejemplo de un grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(2\text{-piperazinil})$, y la estructura XV es un ejemplo de un grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(1\text{-piperazinil})$ o $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{N-piperazinil})$. En donde el grupo heterociclilo es un morfolino y q es 1 para un grupo $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterociclil})$, son posibles y se prefieren las siguientes estructuras:



XVI



XVII

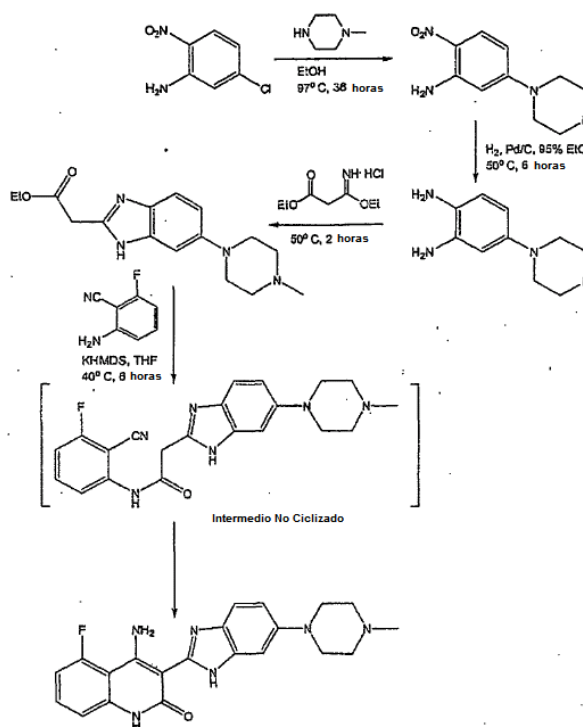


XVIII

La estructura XVI es un ejemplo de un grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(3\text{-morfolinil})$, la estructura XVII es un ejemplo de un grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(4\text{-morfolinil})$ o $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{N-morfolinil})$, y la estructura XVIII es un ejemplo de un grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(2\text{-morfolinil})$. Se observará que cuando el grupo es una pirrolidina, y q es 1, las estructuras disponibles incluyen $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(1\text{-pirrolidinil})$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{N-pirrolidinil})$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(2\text{-pirrolidinil})$, y $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(3\text{-pirrolidinil})$.

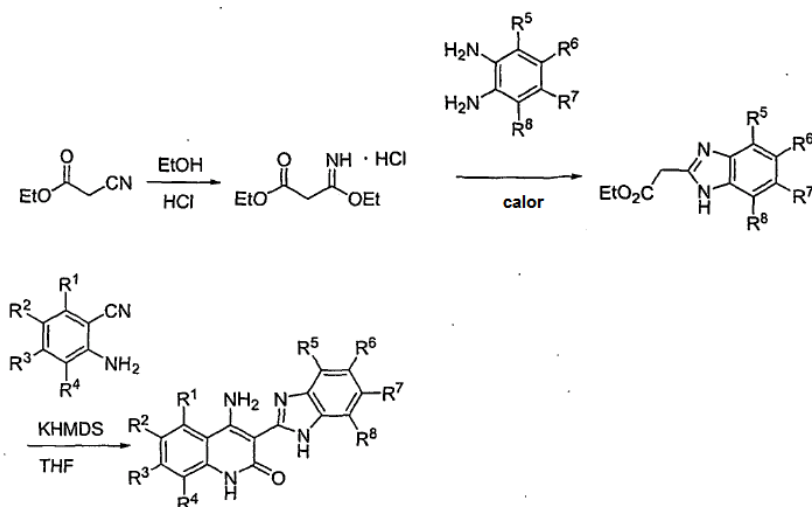
- 5
- 10 El Esquema 1 describe una ruta sintética de ejemplo para la síntesis de un compuesto de un compuesto quinolinona benzimidazolilo. Como se muestra adelante, la reacción de un primer compuesto con un segundo compuesto para proceder por medio de un intermedio no ciclizado. La sal de potasio del compuesto resultante que tiene la fórmula III producido en la ciclización del intermedio se ha encontrado que tiene solubilidad reducida que resulta en la precipitación del producto a partir de la reacción. Esto fue sorprendente e inesperado dado que no se observó
- 15 precipitación cuando una sal de litio tal como LiHMDS se utilizó a diferencia de una sal de potasio tal como KHMDS. El uso de la sal de potasio a diferencia de una sal de litio proporciona un rendimiento mayor mejorado de los compuestos que tienen la fórmula III tal como los compuestos que tienen la fórmula IIIB como se muestra en el Esquema 1 especialmente cuando se emplea una base tal como un alcóxido de potasio tal como t-butoxido de potasio. También se encuentra que la reacción del primer compuesto con el segundo compuesto que proporciona
- 20 rendimientos significativamente mayores de los compuestos que tienen la fórmula III cuando la reacción se conduce con solventes y reactivos con menores contenidos de agua. Por ejemplo, se encuentra que la producción se mejora significativamente cuando el segundo compuesto se seca como se describe allí tal como mediante evaporación azeotrópica de etanol absoluto o en el recipiente de reacción mediante la adición repetida de THF seguido por destilación. La producción del compuesto que tiene la fórmula VI, tal como un compuesto que tiene la fórmula VIH,
- 25 producido por la reacción de una N-alquil piperazina tal como N-metil piperazina con el compuesto que tiene la fórmula VII, se aumenta cuando la temperatura se disminuye y la cantidad del compuesto que tiene la fórmula HR⁷ se aumenta con respecto al compuesto que tiene la fórmula VI. Las temperaturas de la reacción se disminuyen y la reacción se diluye con etanol durante el aumento gradual. Por ejemplo, se obtienen buenos rendimientos cuando la reacción se conduce a una temperatura de 90° C a 100° C, y el compuesto que tiene la fórmula HR⁷, tal como N-metilo piperazina, está presente en una cantidad de más de 2.5 equivalentes con respecto a la cantidad del
- 30 compuesto que tiene la fórmula VI, tal como 5-cloro-2- nitroanilina. En algunas tales realizaciones, el compuesto que tiene la fórmula HR⁷ está presente en una cantidad de más de 2.8, más de 2.9, más de 3.0, o de 2.5 a 5 equivalentes con respecto a la cantidad del compuesto que tiene la fórmula VI.

Esquema 1



El Esquema 2 describe un método para sintetizar un compuesto que tiene la fórmula VA. Aquellos expertos en la técnica entenderán que la selección de un diaminobenceno sustituido o no sustituido y un antranilonitrilo sustituido o no sustituido permite la síntesis de una amplia variedad de los compuestos que tienen la fórmula III. Aquellos expertos en la técnica también reconocerán que ciertos grupos pueden necesitar protección utilizando grupos protectores estándar para la reacción de ciclización final. La ruta sintética extremadamente versátil permite una plétora de los compuestos que tienen la fórmula III que se preparan fácilmente mediante una ruta sintética eficiente y altamente convergente.

Esquema 2



La presente invención, así descrita de manera general, se entenderá más fácilmente mediante referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan por vía de ilustración y no están destinados a ser limitantes de la presente invención. Los siguientes documentos que incluyen los ejemplos en los documentos se incorporan por lo tanto como referencia para todos los propósitos como si se estableciera completamente aquí en su totalidad: Patente

Estadounidense No. 6,605,617; Publicación de Patente Estadounidense No. 2004/0092535, presentada en Agosto 19, 2003; Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/405,729 presentada en Agosto 23, 2002; Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/426,107 presentada en Noviembre 13, 2002; Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/426,226 presentada en Noviembre 13, 2002; Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/426,282 presentada en
 5 Noviembre 13, 2002; Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/428,210 presentada en Noviembre 21, 2002; Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/460,327 presentada en Abril 3, 2003; Solicitud Provisional Estadounidense No. presentada en Abril 3, 2003; Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/460,493 presentada en Abril 3, 2003; Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/478,916 presentada en Junio 16, 2003; Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/484,048 presentada en Julio 1, 2003, y Solicitud Provisional Estadounidense No.
 10 60/517,915 presentada en Noviembre 7, 2003.

EJEMPLOS

Se utilizan las siguientes abreviaturas en los Ejemplos:

EtOH: Etanol

IPA: Isopropanol; 2-propanol

15 H₂O agua

HCl: Ácido clorhídrico

HPLC: Cromatografía Líquida de Alto Desempeño

RMN.: Resonancia Magnética Nuclear

KHMDS: bis(trimetilsilil)amida de potasio

20 LiHMDS: bis(trimetilsilil)amida de litio

NaHMDS: bis(trimetilsilil)amida de sodio

NaOH: Hidróxido de sodio

N₂: Nitrógeno

TBME: t-Butil metil éter

25 THF: Tetrahydrofurano

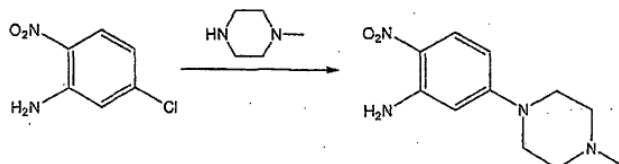
La nomenclatura para los compuestos de Ejemplo se proporciona utilizando el software versión 5.07 ACD Name (Noviembre 14, 2001) disponible de Advanced Chemistry Development, Inc., ChemInnovation NamExpert + el software marca Nomenclator™ disponible de ChemInnovation Software, Inc., y AutoNom versión 2.2 disponible en el
 30 paquete de software ChemOffice® Ultra versión 7.0 disponible de CambridgeSoft Corporation (Cambridge, MA). Algunos de los compuestos y materiales de partida se mencionan utilizando la nomenclatura estándar IUPAC.

Se pueden obtener diversos materiales de partida a partir de fuentes comerciales y se preparan mediante métodos conocidos por un experto en la técnica.

Ejemplo 1 (Procedimientos A a G y J no se incluyen en las reivindicaciones)

Síntesis de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitroanilina

35 Procedimiento A



Se colocan 5-Cloro-2-nitroanilina (500.g, 2.898 mol) y 1-metil piperazina (871 g, 8.693 mol) en un matraz de 2000 mL equipado con un condensador y purgado con N₂. El matraz se pone en un baño de aceite a 100° C y se calienta hasta que ha reaccionado completamente el 5-cloro-2-nitroanilina (típicamente durante la noche) como se determina por HPLC. Después que el HPLC confirma la desaparición del 5-cloro-2-nitroanilina, la mezcla de reacción se vierte directamente (aún caliente) en 2500 mL de agua a temperatura ambiente con agitación mecánica. La mezcla resultante se agita hasta que alcanza temperatura ambiente y luego se filtra. El sólido amarillo así obtenido se agrega a 1000 mL de agua y se agita durante 30 minutos. La mezcla resultante se filtra, y el sólido resultante se lava con TBME (500 mL, 2X) y luego se seca bajo vacío durante una hora utilizando un dispositivo de caucho. El sólido resultante se transfiere a una bandeja de secado y se seca en un horno de vacío a 50° C a un peso constante para producir 670 g (97.8%) del compuesto del título como un polvo amarillo.

Procedimiento B

Se agrega 5-Cloro-2-nitroanilina (308.2 g, 1.79 mol) a un matraz de fondo redondo de 5000 mL de 4 cuellos equipado con un agitador superior, condensador, entrada de gas, embudo de adición, y sonda de termómetro. El matraz luego se purga con N₂. Se agregan 1- Metilpiperazina (758.1 g, 840 mL, 7.57 mol) y etanol de prueba 200 (508 mL) al matraz de reacción con agitación. El matraz se purga de nuevo con N₂, y la reacción se mantiene bajo N₂. El matraz se calienta en una manta de calentamiento a una temperatura interna de 97° C (+/- 5° C) y se mantiene en esta temperatura hasta que se completa la reacción (típicamente aproximadamente 40 horas) como se determina por HPLC. Después que se completa la reacción, se continúa el calentamiento y la mezcla de reacción se enfría a una temperatura interna de aproximadamente 20° C a 25° C con agitación, y la mezcla de reacción se agita durante 2 a 3 horas. Los cristales de semilla (0.20 g, 0.85 mmol) de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitroanilina se agregan a la mezcla de reacción a menos que ya haya ocurrido la precipitación. Se agrega agua (2,450 mL) a la mezcla de reacción agitada durante un periodo de aproximadamente una hora mientras se mantiene la temperatura interna a una temperatura que varía de aproximadamente 20° C a 30° C. Después que se completa la adición de agua, la mezcla resultante se agita durante aproximadamente una hora a una temperatura de 20° C a 30° C. La mezcla resultante luego se filtra, y el matraz y la torta de filtro se lavan con agua (3 x 2.56 L). El producto sólido amarillo dorado se seca a un peso constante de 416 g (98.6 % de rendimiento) bajo vacío a aproximadamente 50° C en un horno de vacío.

Procedimiento C

Se agrega 5-Cloro-2-nitroanilina (401 g, 2.32 mol) a un matraz de fondo redondo de 1.2 L de 4 cuellos equipado con un agitador superior, condensador, entrada de gas, embudo de adición, y sonda de termómetro. El matraz luego se purga con N₂. Se agregan 1-Metilpiperazina (977 g, 1.08 L, 9.75 mol) y 100 % de etanol (650 mL) al matraz de reacción con agitación. El matraz se purga de nuevo con N₂, y la reacción se mantiene bajo N₂. El matraz se calienta en una manta de calentamiento a una temperatura interna de 97° C (+/- 5° C) y se mantiene en esta temperatura hasta que se completa la reacción (típicamente aproximadamente 40 horas) como se determina por HPLC. Después que se completa la reacción, se continúa el calentamiento y la reacción se enfría a una temperatura interna de aproximadamente 80° C con agitación, y se agrega agua (3.15 L) a la mezcla por medio de un embudo de adición durante un periodo de 1 hora mientras se mantiene la temperatura interna a 82° C (+/- 3° C). Después que se completa la adición de agua, se continúa el calentamiento y la mezcla de reacción se deja enfriar durante un periodo de no menos de 4 horas a una temperatura interna de 20-25° C. La mezcla de reacción luego se agita durante una hora adicional a una temperatura interna de 20-30° C. La mezcla resultante luego se filtra, y el matraz y la torta de filtro se lavan con agua (1 x 1 L), 50 % de etanol (1 x 1L), y 95 % de etanol (1 x 1L). El producto sólido amarillo dorado se pone en una bandeja de secado y se seca a un peso constante de 546 g (99 % de rendimiento) bajo vacío a aproximadamente 50° C en un horno de vacío.

Procedimiento D

Se agrega 5-Cloro-2-nitroanilina (200.0 g, 1.16 mol) a un matraz de fondo redondo de 3000 mL de 3 cuellos equipado con un agitador superior, condensador, entrada de gas, embudo de adición, y sonda de termómetro. El matraz de fondo redondo luego se purga con N₂. Se agregan 1-Metilpiperazina (550 g, 552 mL, 4.98 mol) y agua desionizada (330 mL) a un matraz Erlenmeyer de 1000 mL. La solución acuosa de 1-metilpiperazina (- 880 mL) se agrega en una corriente estable al matraz de fondo redondo durante un periodo de aproximadamente 5 minutos. El matraz se purga de nuevo con N₂, y la mezcla de reacción se mantiene bajo N₂. El matraz se agita a aproximadamente 800 rpm y se calienta en una manta de calentamiento a una temperatura interna de 110C (+/- 5° C) y se mantiene en esta temperatura hasta que se completa la reacción (típicamente aproximadamente 7 horas) como se determina por HPLC. Se agregan agua desionizada (170 mL) e isopropanol (500 mL) a un matraz Erlenmeyer. El calentamiento de la mezcla de reacción se discontinúa y la mezcla de isopropanol acuosa luego se agrega a la mezcla de reacción, en una corriente estable. Esto provoca que la temperatura de la mezcla de reacción caiga a una temperatura interna de aproximadamente 66.5 ° C. La mezcla se cristaliza y se mantiene durante la noche con agitación a una temperatura de 40-50 ° C. La mezcla resultante luego se filtra, y el matraz y la torta de filtro se lavan dos veces con una solución de isopropanol acuosa (3:1 agua : isopropanol; 2 x 400 mL) a

aproximadamente 15-20° C. El producto sólido naranja se seca a un peso constante de 267.3 g (97.6 % de rendimiento) bajo vacío a aproximadamente 50° C en un horno de vacío.

Procedimiento E

Se agrega 5-Cloro-2-nitroanilina (150.0 g, 0.87 mol) a un matraz de fondo redondo de 3000 mL de 4 cuellos equipado con un agitador superior, condensador, entrada de gas, embudo de adición, y sonda de termómetro. El matraz de fondo redondo luego se purga con N₂. Se agregan cloruro de sodio (57.87 g) y agua desionizada (250 mL) a un matraz Erlenmeyer de 500 mL. La solución de cloruro de sodio resultante 4M se agrega en una corriente estable al matraz de fondo redondo. Se agrega 1-Metilpiperazina (348 g, 386 mL, 3.48 mol) al matraz de fondo redondo en una corriente estable durante un periodo de aproximadamente 20 segundos. El matraz se purga de nuevo con N₂, y la reacción se mantiene bajo N₂. El matraz se calienta en una manta de calentamiento a una temperatura interna de 110° C (+/- 5° C) y se mantiene en esta temperatura hasta que se completa la reacción (típicamente aproximadamente 5-6 horas) como se determina por HPLC. Se agrega agua desionizada (500 mL) en forma de gotas a la mezcla de reacción mientras se mantiene una temperatura interna de 108-110 °C. La suspensión resultante se agita durante aproximadamente 30 minutos. El calentamiento de la mezcla de reacción se discontinúa, se agrega 500 mL adicionales de agua a la mezcla de reacción durante un periodo de aproximadamente 1 minuto, y la mezcla de reacción se enfría a aproximadamente 22° C. La mezcla resultante luego se filtra, y el matraz y la torta de filtro se lavan con agua (750 mL) y con una solución acuosa de etanol (1:1 agua:etanol; 750 mL). El producto sólido se seca a un peso constante de 192.8 g (93.9 % de rendimiento) bajo vacío a aproximadamente 50° C en un horno de vacío.

Procedimiento F

Se agrega 5-Cloro-2-nitroanilina (100.0 g, 0.58 mol) a un matraz de fondo redondo de 2000 mL de 3 cuellos equipado con un agitador superior, condensador, entrada de gas, embudo de adición, y sonda de termómetro. El matraz de fondo redondo luego se purga con N₂. Se agrega etilenglicol (100 mL) al matraz de fondo redondo y la mezcla se agita bajo N₂. Luego se agrega 1-Metilpiperazina (232 g, 257 mL, 2.32 mol) al matraz de fondo redondo. El matraz se purga de nuevo con N₂, y la reacción se mantiene bajo N₂. El matraz se calienta en una manta de calentamiento a una temperatura interna de 122° C (+/- 5° C) y se mantiene en esta temperatura hasta que se completa la reacción (típicamente aproximadamente 4-5 horas) como se determina por HPLC. El calentamiento de la mezcla de reacción se discontinúa y se agrega agua (800 mL) a la mezcla de reacción durante un periodo de aproximadamente 6 minutos. La suspensión resultante se calienta a una temperatura interna de aproximadamente 103 ° C y se agita durante aproximadamente 30 minutos. La suspensión luego se enfría a una temperatura interna de 20-25 ° C con agitación durante la noche (~ 14 horas). La mezcla resultante luego se filtra, y el matraz y la torta de filtro se lavan dos veces con agua (2 x 500 mL) y una vez con una solución acuosa de etanol (1:1 agua:etanol; 500 mL). El producto sólido resultante se seca a un peso constante de 126.9 g (92.7 % de rendimiento) bajo vacío a aproximadamente 50° C en un horno de vacío.

Procedimiento G

Un matraz de fondo redondo de 4 cuellos, de 1 L se equipa con una manta caliente, un agitador superior, condensador, entrada de nitrógeno, y termocupla. El matraz se carga con 5-cloro-2-nitroanilina (150 g, 869 mmol, 1 equiv), 1-metilpiperazina (348 mL, 386 g, 3.48 mol, 4 equiv) y NaCl acuoso 4M (247 mL). Los contenidos del matraz se agitan y se purgan con N₂ durante por lo menos 15 min. El reactor luego se calienta hasta que se alcanza una temperatura interna de 110-112° C. Los contenidos se agitan durante 7-8 h hasta que se completa la reacción como se determina por HPLC. Después de terminación, la mezcla de reacción se enfría a 20° C durante 2h para precipitar el producto como una suspensión, y se continúa la agitación durante 16 h adicionales. El sólido se filtra por vacío, y el licor madre se recolecta en el recipiente de reacción original. Los sólidos se lavan en el filtro con H₂O (2 x 250 mL), seguido por enjuague en heptano (200 mL) durante 0.5 h. La suspensión se filtra de nuevo por medio de vacío, y se seca in vacuo (50° C, 30 en. Hg) para producir 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitroanilina (197.8 g, 96.3 % de rendimiento). No se detecta N-metilpiperazina residual por ¹H RMN.

El licor madre de la reacción se recicla mediante la adición de glóbulos de NaOH (34.9 g, 869 mmol, 1 equiv) al licor madre, seguido por agitación hasta que se disuelve el NaOH. Se cargan 1-Metilpiperazina (96.5 mL, 869 mmol, 1 equiv) y 5-cloro-2-nitroanilina (150 g, 869 mmol) al recipiente. La purga, seguido por calentamiento hasta terminación, enfriamiento, filtración, y lavado con heptano se repite como anteriormente para producir 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitroanilina (203.2 g, 98.9 % de rendimiento). No se detecta N-metilpiperazina residual por ¹H RMN.

El licor madre se recicla una segunda vez de acuerdo con el procedimiento anterior para producir 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitroanilina (203.43 g, 99.0 % de rendimiento). Se detecta menos de 1 % de N-metilpiperazina residual por ¹H RMN.

Procedimiento H

Un matraz de fondo redondo de 5 L de 4 cuellos en una manta de calentamiento se equipa con un agitador superior, condensador, entrada de N₂, y termocupla. Se cargan 5-Cloro-2-nitroanilina (365.3 g, 2.11 mol) y 1-metilpiperazina (848.6 g, 8.46 mol, 4 equiv) al matraz junto con EtOH de prueba 200 (595 mL). Esta mezcla se agita y se purga con N₂ durante de no menos de 15 min. La mezcla de reacción luego se calienta, con agitación, hasta que se alcanza una temperatura interna de 97° C ± 5° C. Se continúa la agitación mientras se mantiene una temperatura de 97° C ± 5° C hasta que se completa la reacción (ca. 41 h), como se determina por HPLC. Se precalienta H₂O desionizada (1900 mL) a ca. 90° C en un recipiente separado. La mezcla de reacción se enfría a 90° C y el H₂O precalentada (1900 mL) se transfiere al recipiente de reacción durante 2-3 min. La mezcla de reacción completa luego se enfría a 25° C durante 4 h. Cuando la temperatura alcanza aproximadamente 80° C, el producto se precipita como una suspensión delgada que continúa espesando hasta que se enfría la suspensión. El producto crudo luego se recolecta mediante filtración por vacío en un embudo Buchner. El licor madre se recicla a través del recipiente de reacción para transferir los sólidos residuales al filtro. El producto crudo se lava con H₂O desionizada fresca (2 x 900 mL). El producto se seca in vacuo (80° C, 28-30 in. Hg) hasta que se logra un peso constante (ca. 21 h). El producto se recolecta en 94.1 % de rendimiento (471 g). No se detecta N-metilpiperazina residual por ¹H RMN.

Procedimiento I

Un matraz de fondo redondo de 5 L, de 4 cuellos en una manta de calentamiento se equipa con un agitador superior, condensador, combinación de entrada de gas/termocupla (por medio de un adaptador Claissen), y embudo de adición. Se carga 5-cloro-2-nitroanilina (500 g, 2.90 mol) al reactor y se purga con N₂, seguido por la adición de 1-metilpiperazina (1160 g, 1.28 L, 11.58 mol) y EtOH de prueba 200 (811 mL) al reactor. La mezcla se agita y la purga de N₂ continúa durante no menos de 15 min. La mezcla de reacción se calienta a 97° C ± 5° C. La agitación se continúa y la temperatura se mantiene a 97° C ± 5° C hasta que se completa la reacción por HPLC (ca. 40 h).

La mezcla de reacción luego se enfría a 75-80° C y se agrega heptano (375 mL) durante 5-10 min. Luego de la adición de heptano, la mezcla de reacción se enfría a 65° C ± 3° C para precipitar el producto. Si no ocurre la precipitación, la solución se puede sembrar con 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitroanilina y se mantiene durante 20-30 min. Se puede agregar heptano adicional (125 mL) para ayudar en la precipitación. Después de enfriamiento de la mezcla de reacción a 65° C, se agrega heptano adicional (1.63 L) a la suspensión, durante 30-45 min mientras se mantiene la temperatura a 65° C ± 3° C. Después de la adición de heptano, la suspensión se enfría a 17-22° C durante 1 h y se mantiene a esta temperatura durante no menos de 1 h. El producto se filtra en un embudo de vacío, de 3L, áspero sinterizado. El licor madre se recicla a través del recipiente de reacción para transferir los sólidos residuales. Se agrega H₂O desionizada (2.00 L) al embudo y se mantiene en el embudo durante no menos de 5 minutos. El agua luego se retira mediante filtración por vacío. El sólido se lava con H₂O desionizada fresca (2x1.1 L) en el filtro. Se agrega heptano (1.5 L) al embudo y se deja penetrar la torta durante no menos de 30 min, tiempo después del cual se aplica vacío para retirar el heptano. El producto se seca in vacuo (75-80° C, 28-30 in. Hg) hasta que se logra un peso constante. Se obtiene 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitroanilina en 92.9 % de rendimiento (636 g). No se detecta N-metilpiperazina residual por ¹H RMN.

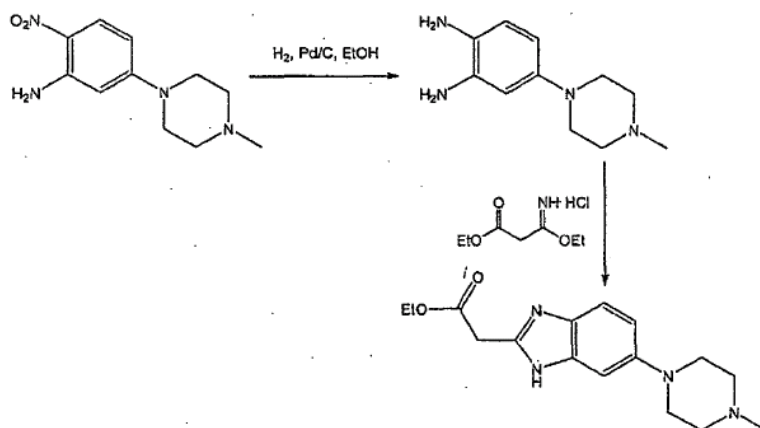
Procedimiento J

A un frasco de 4 dram se agrega 5-cloro-2-nitroanilina (0.5 g, 2.90 mmol, 1 equiv.), NaOH (0.229 g, 5.71 mmol, 1.98 equiv.), 4 M NaCl (0.82 mL, aq.), y 1-metilpiperazina (0.643 g, 0.71 mL, 5.79 mmol, 2 equiv.). La mezcla se calienta sobre una placa caliente a 105° C durante 22 h. Se agrega H₂O desionizada (6 mL) a la mezcla, que se enfría a temperatura ambiente, y el precipitado se recolecta en un embudo Buchner. El precipitado luego se lava con H₂O desionizada (5 mL) y heptano (5 mL). Después de secar en un horno de vacío (80° C, 30 in. Hg) durante la noche, el producto (0.624 g, 91.1 %) se recolecta. De acuerdo con el análisis HPLC, la muestra tiene una pureza de 99.6 %.

5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-nitroanilina ¹H RMN (400 MHz DMSO-d₆) 6: 7.80 ppm (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 ppm (s, 2H), 6.38 ppm (dd, J = 5.0Hz, J = 5.0 Hz, 4H), 2.39 ppm (dd, J = 5.0Hz, J = 5.0 Hz, 4H), 2.20 ppm (s, 3H).

Ejemplo 2 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de etil éster de ácido [6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-acético



Procedimiento A

Un matraz de 4 cuellos, de 5000 mL se equipa con un agitador, termómetro, condensador, y entrada / salida de gas. El matraz equipado se carga con 265.7 g (1.12 mol. 1.0 eq) d 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitroanilina y 2125 mL de EtOH de prueba 200. La solución resultante se purga con N₂ durante 15 minutos. Luego, se agrega 20.0 g de 5 % de Pd/C (50 % de H₂O p/p). La reacción se agita vigorosamente a 40-50° C (temperatura interna) mientras que se burbujea H₂ a través de la mezcla. La reacción se supervisa cada hora para la desaparición de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitroanilina por HPLC. El tiempo de reacción típico es 6 horas.

Después que ha desaparecido toda la 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitroanilina de la reacción, la solución se purga con N₂ durante 15 minutos. Luego, 440.0 g (2.25 mol) de clorhidrato de etilo 3-etoxi-3-iminopropanoato se agrega como un sólido. La reacción se agita a 40-50° C (temperatura interna) hasta que se completa la reacción. La reacción se supervisa al seguir la desaparición del compuesto diamino mediante HPLC. El tiempo de reacción típico es 1-2 horas. Después que se completa la reacción, esta se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de un material de filtro de almohadilla de Celita. El material de filtro de Celita se lava con EtOH absoluto (2 x 250 mL), y el filtrado se concentra bajo presión reducida que proporciona un aceite café/naranja espeso. El aceite resultante se toma en 850 mL de una solución HCl al 0.37 %. Luego se agrega NaOH sólido (25 g) en una porción, y un precipitado formado. La mezcla resultante se agita durante 1 hora y luego se filtra. El sólido se lava con H₂O (2 x 400 mL) y se seca a 50° C en un horno de vacío proporcionando 251.7 g (74.1%) de etil éster de ácido [6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-acético como un polvo amarillo pálido.

Procedimiento B

Un matraz con chaqueta de 4 cuellos, de 5000 mL se equipa con un agitador mecánico, condensador, sonda de temperatura, entrada de gas, y burbujeador de aceite. El matraz equipado se carga con 300 g (1.27 mol) de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitroanilina y 2400 mL de EtOH de prueba 200 (la reacción puede estar y se ha conducido con 95 % de etanol y no es necesario utilizar etanol de prueba 200 para esta reacción). La solución resultante se agita y se purga con N₂ durante 15 minutos. Luego, se agrega 22.7 g de 5 % de Pd/C (50 % de H₂O p/p) al matraz de reacción. El recipiente de reacción se purga con N₂ durante 15 minutos. Después de la purga con N₂, el recipiente de reacción se purga con H₂ al mantener un flujo lento, pero constante de H₂ a través del matraz. La reacción se agita a 45-55° C (temperatura interna) mientras que se burbujea H₂ a través de la mezcla hasta que se consume completamente el 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitroanilina como se determina por HPLC. El tiempo de reacción típico es 6 horas.

Después que ha desaparecido toda la 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitroanilina de la reacción, la solución se purga con N₂ durante 15 minutos. El intermedio diamina es sensible al aire por lo tanto se debe tener cuidado para evitar la exposición al aire. Se agrega 500 g (2.56 mol) de clorhidrato de etilo 3-etoxi-3-iminopropanoato a la mezcla de reacción durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. La reacción se agita a 45-55° C, (temperatura interna) bajo N₂ hasta que se ha consumido completamente la diamina como se determina por HPLC. El tiempo de reacción típico es aproximadamente 2 horas. Después que se completa la reacción, la reacción se filtra mientras se calienta a través de una almohadilla de Celita. El matraz de reacción y Celita luego se lavan con EtOH de prueba 200 (3 x 285 mL). Los filtrados se combinan en un matraz de 5000 mL, y se retira aproximadamente 3300 mL de etanol bajo vacío produciendo un aceite naranja. Se agregan agua (530 mL) y luego 1 M HCL (350 mL) al aceite resultante, y la mezcla resultante se agita. La solución resultante se agita vigorosamente mientras se agrega 30 % de NaOH (200 mL) durante un periodo de aproximadamente 20 minutos manteniendo la temperatura interna a aproximadamente 25-30° C mientras que el pH se trae a entre 9 y 10. La suspensión resultante que se agita durante aproximadamente 4 horas mientras se mantiene la temperatura interna a aproximadamente 20-25° C. La mezcla resultante se filtra, y la torta de filtro se lava con H₂O (3 x 300 mL). El sólido recolectado se seca a un peso constante a 50° C bajo vacío.

en un horno de vacío proporcionando 345.9 g (90.1 %) de etil éster de ácido [6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-acético como un polvo amarillo pálido. En un procedimiento de trabajo alternativo, los filtrados se combinan y el etanol se retira bajo vacío hasta que se ha retirado por lo menos aproximadamente 90 %. Luego se agrega agua a un pH neutro al aceite resultante, y la solución se enfría a aproximadamente 0° C. Luego se agrega lentamente una solución acuosa de NaOH al 20 % con agitación rápida para llevar el pH hasta 9.2 (leído con un medidor de pH). La mezcla resultante luego se filtra y se seca como se describió anteriormente. El procedimiento de trabajo alternativo proporciona el producto amarillo claro a tostado claro en rendimientos tan altos como 97%.

Ejemplo 3 (Ejemplo de Referencia)

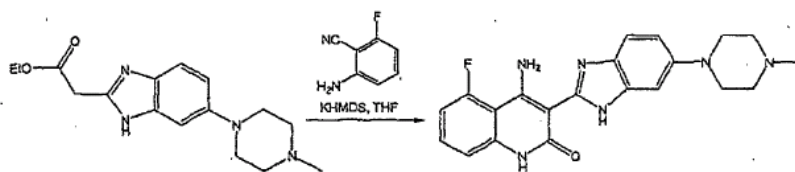
Método para reducir el contenido de agua de etil éster de ácido [6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-acético

Etil éster de ácido [6-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-acético (120.7 gramos) que se han trabajado previamente y se secan a un contenido de agua de aproximadamente 8-9 % de H₂O que se pone en un matraz de fondo redondo de 2000 mL y se disuelve en etanol absoluta (500 mL). La solución ámbar se concentra a un aceite espeso utilizando un evaporador rotatorio con calentamiento hasta que se retira todo el solvente. El procedimiento se repite dos veces más. El aceite espeso así obtenido se deja en el matraz y se pone en un horno de vacío que se calienta a 50° C durante la noche. Los resultados del análisis de Karl Fisher indican un contenido de agua de 5.25 %. El contenido de agua inferior obtenido por este método proporciona producciones aumentadas en el procedimiento del Ejemplo 4. Otros solventes tales como tolueno y THF se pueden utilizar en lugar del etanol para este proceso de secado.

Ejemplo 4 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona

Procedimiento A



Etil éster de ácido [6-(4-Metil-piperafin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-acético (250 g, 820 mmol) (se seca con etanol como se describió anteriormente) se disuelve en THF (3800 mL) en un matraz de 5000 mL ajustado con un condensador, agitador mecánico, sonda de temperatura, y se purga con argón. Se agrega 2-Amino-6-fluorobenzonitrilo (95.3 g, 700 mmol) a la solución, y la temperatura interna se eleva a 40° C. Cuando todos los sólidos se han disuelto y la temperatura de la solución ha alcanzado 40° C, se agrega KHMDS sólido (376.2 g, 1890 mmol) durante un periodo de 5 minutos. Cuando se completa la adición de base de potasio, se obtiene una solución amarilla heterogénea, y la temperatura interna se ha elevado a 62° C. Después de un periodo de 60 minutos, la temperatura interna se reduce a 40° C, y se determina que la reacción se completa mediante HPLC (no está presente material de partida o intermedio no ciclizado). La mezcla de reacción espesa luego se detiene al verterla en H₂O (6000 mL) y la mezcla resultante se agita hasta que alcanza temperatura ambiente. La mezcla luego se filtra, y la almohadilla de filtro se lava con agua (2x 1000mL). El sólido amarillo brillante se pone en una bandeja de secado y se seca en un horno de vacío a 50° C durante la noche proporcionando 155.3 g (47.9%) del 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona deseado.

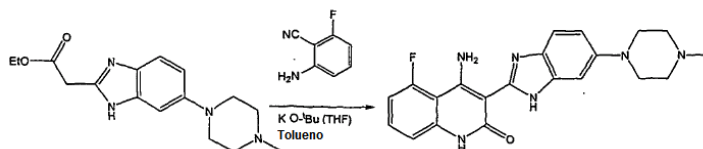
Procedimiento B

Un matraz con chaqueta de 4 cuellos, de 5000 mL se equipa con un aparato de destilación, una sonda de temperatura, una entrada de gas N₂, un embudo de adición, y un agitador mecánico. Se carga etil éster de ácido [6-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-acético (173.0 g, 570 mmol) dentro del reactor, y el reactor se purga con N₂ durante 15 minutos. Luego se carga THF seco (2600 mL) en el matraz con agitación. Después que se ha disuelto todo el sólido, el solvente se retira mediante destilación (el vacío o la presión atmosférica (la temperatura mayor ayuda a retirar el agua) utilizando calor cuando sea necesario. Después que se ha retirado 1000 mL del solvente, se detiene la destilación y la reacción se purga con N₂. Luego se agrega 1000 mL de THF seco al recipiente de reacción, y cuando se disuelve todo el sólido, la destilación (vacío o atmosférica) se conduce de nuevo hasta que se han retirado los otros 1000 mL del solvente. Este proceso de agregar THF seco y la remoción del solvente se repite por lo menos 4 veces (en la cuarta destilación, 60 % del solvente se retira en lugar de 40 % como en las primeras 3 destilaciones) después de lo cual se retira una muestra de 1 mL para análisis Karl Fischer para determinar el contenido de agua. Si el análisis muestra que la muestra contiene menos de 0.20 % de agua, luego se continúa la

reacción como se describe en el siguiente párrafo. Sin embargo, si el análisis muestra más de 0.20 % de agua, luego el proceso de secado descrito anteriormente se continúa hasta que se logra un contenido de agua de menos de 0.20 %.

Después que se alcanza un contenido de agua de menos de aproximadamente 0.20 % utilizando el procedimiento descrito en el párrafo anterior, el aparato de destilación se reemplaza con un condensador de reflujo, y la reacción se carga con 2-amino- 6-fluoro-benzonitrilo (66.2 g, 470 mmol) (en algunos procedimientos se utiliza 0.95 equivalentes). La reacción luego se calienta a una temperatura interna de 38-42° C. Cuando la temperatura interna ha alcanzado 38-42° C, la solución KHMDS (1313 g, 1.32 mol, 20 % de KHMDS en THF) se agrega a la reacción por medio del embudo de adición durante un periodo de 5 minutos manteniendo la temperatura interna a aproximadamente 38-50° C durante la adición. Cuando la adición de la base de potasio se completa, la reacción se agita durante 3.5 a 4.5 horas (en algunos ejemplos se agita durante 30 a 60 minutos y la reacción se puede completar dentro de este tiempo) mientras se mantiene la temperatura interna a 38-42° C. Una muestra de la reacción luego se retira y se analiza por HPLC. Si no se completa la reacción, se agrega solución KHMDS adicional al matraz durante un periodo de 5 minutos y la reacción se agita a 38-42° C durante 45-60 minutos (la cantidad de solución KHMDS agregada cuando se determina por los siguientes: Si la relación IPC es < 3.50, luego se agrega 125 mL; si la relación $10.0 \geq \text{IPC}$ es ≥ 3.50 , luego se agrega 56 mL; si la relación $20.0 \geq \text{IPC}$ es ≥ 10 , luego se agrega 30 mL. La relación IPC es igual al área que corresponde a 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona) dividido por el área que corresponde al intermedio no ciclizado). Una vez se completa la reacción (relación IPC > 20), el reactor se enfría a una temperatura interna de 25-30° C, y se carga agua (350 mL) dentro del reactor durante un periodo de 15 minutos mientras se mantiene la temperatura interna a 25-35° C (en una alternativa, la reacción se conduce a 40° C y se agrega agua dentro de 5 minutos. El apagado rápido reduce la cantidad de impureza que se forma durante el tiempo). El condensador de reflujo luego se reemplaza con un aparato de destilación y el solvente se retira mediante destilación (vacío o atmosférica) utilizando calor cuando se requiera. Después que se ha retirado 1500 mL de solvente, se discontinúa la destilación y la reacción se purga con N₂. Luego se agrega agua (1660 mL) al matraz de reacción mientras se mantiene la temperatura interna a 20-30° C. La mezcla de reacción luego se agita a 20-30° C durante 30 minutos antes de enfriamiento a una temperatura interna de 5-10° C y luego agitación durante 1 hora. La suspensión resultante se filtra, y el matraz y la torta de filtro se lavan con agua (3 x 650 mL). El sólido así obtenido se seca a un peso constante bajo vacío a 50° C en un horno de vacío para proporcionar 103.9 g (42.6 % de rendimiento) de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona como un polvo amarillo.

Procedimiento C



Se cargan etil éster de ácido [6-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-acético (608 g, 2.01 mol) (se seca) y 2-amino- 6-fluoro-benzonitrilo (274 g, 2.01 mol) en un matraz de 12 L de 4 cuellos en una manta caliente y se ajusta con un condensador, agitador mecánico, entrada de gas, y sonda de temperatura. El recipiente de reacción se purga con N₂, y se carga tolueno (7.7 L) en la mezcla de reacción mientras que se agita. El recipiente de reacción se purga de nuevo con N₂ y se mantiene bajo N₂. La temperatura interna de la mezcla se eleva hasta que se logra temperatura de 63° C (+/- 3° C). La temperatura interna de la mezcla se mantiene a 63° C (+/- 3° C) mientras que se destila aproximadamente 2.6 L de tolueno del matraz bajo presión reducida (380 +/-10 torr, cabeza de destilación t = 40° C (+/- 10° C) (se utiliza análisis Karl Fischer para revisar el contenido de agua en la mezcla. Si el contenido de agua es mayor de 0.03 %, luego se agregan otros 2.6 L de tolueno y se repite la destilación. Este proceso se repite hasta que se logra un contenido de agua de menos de 0.03 %). Después de que se alcanza un contenido de agua de menos de 0.03 %, se continúa el calentamiento, y la reacción se enfría bajo N₂ a una temperatura interna de 17-19° C. Luego se agrega t-butoxido de potasio en THF (20 % en THF; 3.39 kg, 6.04 moles de t-butoxido de potasio) a la reacción bajo N₂ en un índice de tal manera que la temperatura interna de la reacción se mantiene por debajo de 20° C. Después que se completa la adición de t-butoxido de potasio, la reacción se agita a una temperatura interna de menos de 20° C durante 30 minutos. La temperatura luego se eleva a 25° C, y la reacción se agita durante por lo menos 1 hora. La temperatura luego se eleva a 30° C, y la reacción se agita durante por lo menos 30 minutos. La reacción luego se supervisa para terminación utilizando HPLC para revisar el consumo de los materiales de partida (típicamente en 2-3 horas, ambos materiales de partida se consumen (menos de 0.5 % por % de área de HPLC)). Si la reacción no se completa después de 2 horas, se agregan otros 0.05 equivalentes de t-butoxido de potasio se agrega al mismo tiempo, y el proceso se completa hasta que el HPLC muestra que se completa la reacción. Después que se completa la reacción, se agrega 650 mL de agua a la mezcla de reacción agitada. La reacción luego se calienta a una temperatura interna de 50° C y el THF se destila (aproximadamente 3 L por volumen) bajo presión reducida de la mezcla de reacción. Luego se agrega agua (2.6 L) en forma de gotas a la mezcla de reacción

utilizando un embudo de adición. La mezcla luego se enfría a temperatura ambiente y se agita durante por lo menos 1 hora. La mezcla luego se filtra, y la torta de filtro se lava con agua (1.2 L), con 70 % de etanol (1.2 L), y con 95 % de etanol (1.2 L). El sólido amarillo brillante se pone en una bandeja de secado y se seca en un horno de vacío a 50° C hasta que se obtiene un peso constante proporcionando 674 g (85.4%) del 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona deseado.

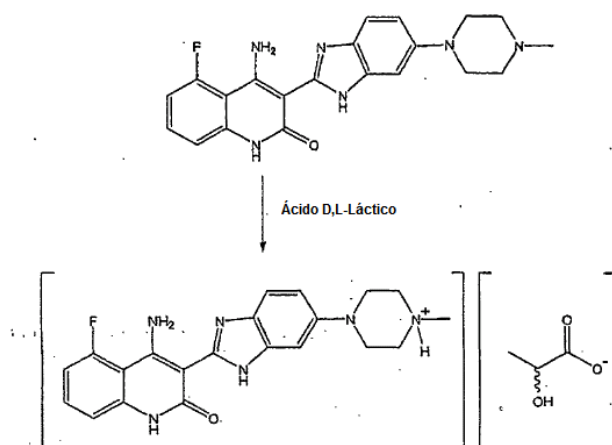
Ejemplo 5 (Ejemplo de Referencia)

Purificación de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona

Un matraz de 4 cuellos de 3000 mL equipado con un condensador, sonda de temperatura, entrada de gas N₂, y agitador mecánico se pone en una manta de calentamiento. El matraz luego se carga con 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona (101.0 g, 0.26 mol), y el sólido amarillo se suspende en 95 % de etanol (1000 mL) y se agita. En algunos casos se utiliza una relación de solvente 8:1. La suspensión luego se calienta a un reflujo gentil (temperatura de aproximadamente 76° C) con agitación durante un periodo de aproximadamente 1 hora. La reacción luego se agita durante 45-75 minutos mientras se pone en reflujo. En este punto, el calor se retira del matraz y la suspensión se deja enfriar a una temperatura de 25-30° C. La suspensión luego se filtra, y la almohadilla de filtro se lava con agua (2 x 500 mL). El sólido amarillo luego se pone en una bandeja de secado y se seca en un horno de vacío a 50° C hasta que se obtiene un peso constante (típicamente 16 horas) para obtener 97.2 g (96.2 %) del producto purificado como un polvo amarillo.

Ejemplo 6 (Ejemplo de Referencia)

Preparación de sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona



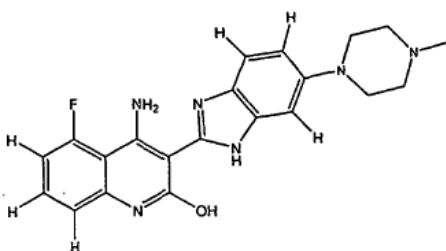
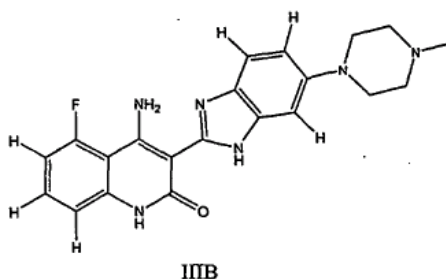
Un matraz con chaqueta de 4 cuellos de 3000 mL se equipa con un condensador, una sonda de temperatura, una entrada de gas N₂, y un agitador mecánico. El recipiente de reacción se purga con N₂ durante por lo menos 15 minutos y luego se carga con 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona (484 g, 1.23 mol). Una solución de ácido D,L-Láctico (243.3 g, 1.72 mol de monómero – ver el siguiente párrafo), se prepara agua (339 mL), y etanol (1211 mL) y luego se carga al matraz de reacción. Se inicia la agitación en un índice medio, y la reacción se calienta a una temperatura interna de 68-72° C. El intervalo de temperatura de la reacción se mantiene a 68-72° C durante 15-45 minutos y luego se discontinúa el calentamiento. La mezcla resultante se filtra a través de una frita de 10-20 micras que recolecta el filtrado en un matraz de 12 L. El matraz de 12 L se equipa con una sonda de temperatura interna, un condensador de reflujo, un embudo de adición, una salida de entrada de gas, y un agitador superior. El filtrado luego se agita en un índice medio y se calienta en reflujo (temperatura interna de aproximadamente 78° C). Mientras se mantiene en reflujo gentil, se carga etanol (3,596 mL) al matraz durante un periodo de aproximadamente 20 minutos. El matraz de reacción luego se enfría a una temperatura interna que varía de aproximadamente 64-70° C dentro de 15-25 minutos y esta temperatura se mantiene durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. El reactor se inspecciona para cristales. Si no están presentes los cristales, luego los cristales de la sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona (484 mg, 0.1 mol %) se agregan al matraz, y la reacción se agita a 64-70° C durante 30 minutos antes de inspeccionar de nuevo el matraz para cristales.

Una vez están presentes los cristales, se reduce la agitación a un índice bajo y la reacción se agita a 64-70° C durante 90 minutos adicionales. La reacción luego se enfría a aproximadamente 0° C durante un periodo de aproximadamente 2 horas, y la mezcla resultante se filtra a través de un filtro sinterizado de 25-50 micras. El reactor

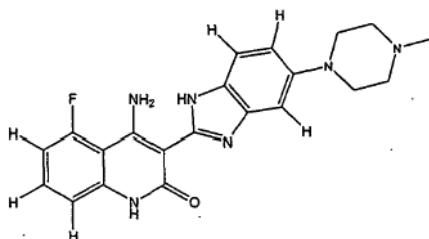
se lava con etanol (484 mL) y se agita hasta que la temperatura interna es aproximadamente 0° C. El etanol frío se utiliza para lavar la torta de filtro, y este procedimiento se repite 2 veces más. El sólido recolectado se seca a un peso constante a 50° C bajo vacío en un horno de vacío produciendo 510.7 g (85.7%) de la sal de ácido láctico amarilla cristalina de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona. Un dispositivo de caucho o condiciones inertes se utilizan típicamente durante el proceso de filtración. Aunque el sólido seco no parece ser muy higroscópico, la torta de filtro húmeda tiende a recoger agua y se vuelve pegajosa. Se toman precauciones para evitar la exposición prolongada de la torta de filtro húmeda a la atmósfera.

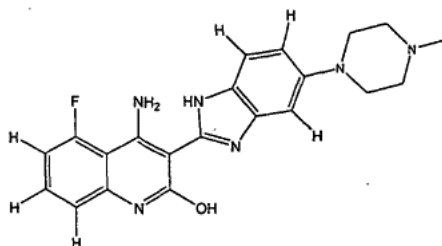
El ácido láctico comercial contiene aproximadamente 8-12 % p/p de agua, y contiene dímeros y trímeros además del ácido láctico monomérico. La relación mol del dímero al monómero de ácido láctico es de manera general aproximadamente 1.0:4.7. Se puede utilizar ácido láctico de grado comercial en el proceso descrito en el párrafo precedente como la sal monolactato que se precipita preferiblemente de la mezcla de reacción.

Se entiende que los compuestos orgánicos de acuerdo con la invención pueden exhibir el fenómeno del tautomerismo. Como las estructuras químicas dentro de esta especificación solo pueden representar una de las formas tautoméricas posibles en un tiempo, cabe entender que la invención abarca cualquier forma tautomérica de la estructura elaborada. Por ejemplo, el compuesto que tiene la fórmula IIIB se muestra adelante con un tautómero, Tautómero IIIBa:



Otros tautómeros del compuesto que tienen la fórmula IIIB, Tautómero IIIBb y Tautómero IIIBc, se muestran adelante:





Tautómero IIIBc

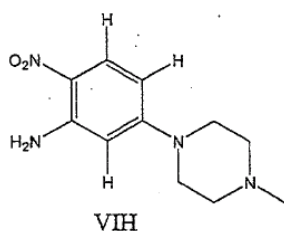
Se entiende que la invención no se limita a las realizaciones establecidas aquí para ilustración, pero abarca todas tales formas de las mismas cuando está dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones

- 5 Un experto en la técnica se da cuenta fácilmente que todos los rangos discutidos pueden y también describen aquí necesariamente todos los subrangos para todos los propósitos y que todos tales subrangos también forman parte integrante de esta invención. Cualquier rango mencionado se puede reconocer fácilmente cuando se describe suficientemente y permite que el mismo rango se descomponga en por lo menos mitades iguales, terceras partes, cuartas partes, quintas partes, décimas partes, etc. Como un ejemplo no limitante, cada rango discutido aquí se
- 10 puede descomponer fácilmente en un tercio menor, tercio medio y tercio superior, etc.

REIVINDICACIONES

1. Un método para sintetizar un compuesto heterocíclico, que comprende:

- 5 hacer reaccionar una mezcla de 1-metilpiperazina y 5-halo-2-nitroanilina en un primer solvente y en una primera temperatura que varía de 90° C a 110° C para proporcionar un compuesto de la Fórmula VIH



en donde el primer solvente es un solvente orgánico que comprende un alcohol

enfriar la mezcla que contiene el compuesto de la Fórmula VIH hasta una segunda temperatura que varía de 85° C a 95° C;

- 10 agregar a la mezcla un volumen de un segundo solvente, diferente del primer solvente en donde el segundo solvente comprende agua y

formar una suspensión del compuesto de la Fórmula VIH;

en donde el segundo solvente se calienta hasta la segunda temperatura.

2. El método de la reivindicación 1, en donde el primer solvente consiste de etanol.

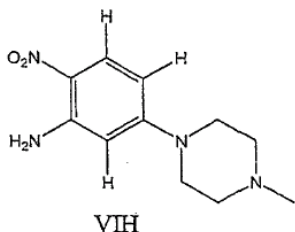
- 15 3. El método de la reivindicación 1, en donde el segundo solvente, consiste de agua.

4. El método de la reivindicación 1, en donde la suspensión se forma al enfriar la mezcla de reacción hasta una tercera temperatura que varía de 15° C a 25° C para inducir la formación de la suspensión del compuesto de la Fórmula VIH.

- 20 5. El método de la reivindicación 1, en donde 1-metilpiperazina y 5-halo-2-nitroanilina están presentes en una relación molar que varía de 2:1 a 5:1.

6. Un método para sintetizar un compuesto heterocíclico, que comprende:

hacer reaccionar una mezcla de 1-metilpiperazina y 5-halo-2-nitroanilina en un primer solvente y en una primera temperatura suficiente para proporcionar un compuesto de la Fórmula VIH



- 25 en el primer solvente, en donde el primer solvente es un solvente orgánico que comprende un alcohol

agregar a la mezcla un volumen de un segundo solvente diferente del primer solvente;

en donde el segundo solvente es un solvente orgánico, que comprende heptano y

formar una suspensión del compuesto de la Fórmula VIH.

7. El método de la reivindicación 6, en donde el segundo solvente consiste de heptano.
8. El método de la reivindicación 6, en donde la primera temperatura varía de 90° C a 110° C.
9. El método de la reivindicación 8 que comprende adicionalmente enfriar la mezcla que contiene el compuesto de la Fórmula VIH a una segunda temperatura de no menos de 70° C antes que se agregue el volumen del segundo solvente.
10. El método de la reivindicación 9 en donde la segunda temperatura varía de 70° C a 85° C, en donde la suspensión se forma al enfriar la mezcla de reacción hasta una tercera temperatura para inducir la formación de una suspensión del compuesto de la Fórmula VIH.
11. El método de la reivindicación 10, en donde la tercera temperatura varía de 15° C a 25° C
12. El método de la reivindicación 10, que comprende adicionalmente agregar un segundo volumen del segundo solvente orgánico durante enfriamiento a la tercera temperatura para formar cristales del compuesto de la Fórmula VIH.