

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 482 167**

51 Int. Cl.:

C07D 235/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2004 E 08008259 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 1953146**

54 Título: **Métodos para hacer 6-[(4,5-dihidro-1h-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1h-bencimidazol-4-carbonitrilo y su forma de sal preferida**

30 Prioridad:

20.02.2003 US 448811 P
12.03.2003 US 386958

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

01.08.2014

73 Titular/es:

**THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY
OF NEBRASKA
VARNER HALL, 3835 HOLDRIGE STREET
LINCOLN, NE 68583, US**

72 Inventor/es:

**RANDALL, JARED LYNN;
GIBBS, RICHARD ALAN;
BOSCH, GREGORY KENT;
CURTIS, MICHAEL DAVID;
SUN, LI y
NIKOLAIDES, NICHOLAS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 482 167 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos para hacer 6-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo y su forma de sal preferida.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se relaciona con procesos químicos para hacer 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo y su forma de sal preferida, la sal de monoacetato anhidra.

Antecedentes de la invención

- 10 El 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo es un agonista del receptor alfa-2 selectivo que puede ser útil para el tratamiento de varios trastornos mediados por alfa-2. Estos trastornos incluyen, pero no se limitan a, síndrome de intestino irritable, migraña, dolor de cabeza tipo tensión crónica, hipertensión ocular, espasmo muscular, hipertonía muscular, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, sedación, auxiliares para anestesia, ansiedad, y Síndrome de Tourette.

- 15 La presente invención se relaciona con procesos químicos adecuados para la síntesis a gran escala para la elaboración de 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo y su sal de monoacetato anhidra preferida. Aunque la síntesis de 5-(2-imidazolinilamino)-bencimidazoles se describe generalmente, por ejemplo, en las Publicaciones Internacionales WO 95/16685, WO 96/0427, y Patente de los Estados Unidos No. 6,066,740, existen muchas desventajas en la síntesis descrita. La desventaja más notoria para estos métodos descritos previamente, son la generación y la falla en identificar un producto secundario altamente mutagénico de las clases de fenazina de las moléculas. Estos métodos previos también describen formas de sal de 20 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo que exhiben baja solubilidad en agua, una propiedad que no es deseable para la formulación y absorción del tracto gastrointestinal.

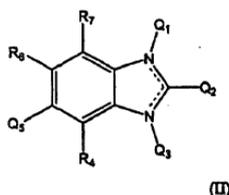
- 25 En vista de lo anterior, hay una necesidad de un método de síntesis para 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo que reduce significativamente la ocurrencia de la impureza de la fenazina y una forma de 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo que exhibe solubilidad mejorada en agua.

Resumen de la invención

- 30 La presente invención satisface estas necesidades al proveer métodos para la elaboración de 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo, o un tautómero del mismo, sustancialmente libre de derivados de fenazina altamente mutagénicos, así como un anhidro, forma de sal de monoacetato de 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo que exhibe solubilidad en agua mejorada.

- 35 Más específicamente, un aspecto de la invención provee una composición de 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo sustancialmente libre de la entidad química fenazina novedosa 2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo. También se describen composiciones farmacéuticas que los comprenden, y métodos para tratar trastornos mediados por alfa-2 utilizando dicho 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo.

Se describe adicionalmente un método para elaborar un intermediario preferido en la síntesis de 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo, de fórmula (II):



en donde:

- 40 (a) Q₁, y Q₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, equivalente de grupo funcional hidrógeno, y nil;
- (b) Q₂ se selecciona de hidrógeno o equivalente de grupo funcional hidrógeno;

(c) R₄ se selecciona del grupo que consiste de amida, ácido carboxílico, ciano, equivalente de grupo funcional ácido carboxílico, y equivalente de grupo funcional ciano;

(d) Q₅ se selecciona de hidrógeno o equivalente de grupo funcional hidrógeno;

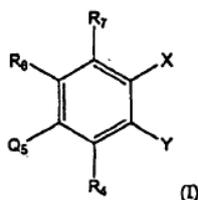
(e) R₆ se selecciona del grupo que consiste de amino, nitro, formilamino, y equivalente de grupo funcional amino; y

5 (f) R₇ se selecciona de metilo o equivalente de grupo funcional metilo;

(g) o tautómero del mismo;

que comprende:

a) proveer un compuesto de fórmula (I):



10 en donde:

(a) X e Y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de nitro, amino, formilamino, nitrógeno/un conjugado equivalente de carbono, y equivalente de grupo funcional amino;

(b) R₄ se selecciona del grupo que consiste de ácido carboxílico, ciano, equivalente de grupo funcional ácido carboxílico, y equivalente de grupo funcional ciano;

15 (c) Q₅ se selecciona de hidrógeno o equivalente de grupo funcional hidrógeno;

(d) R₆ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, amino, nitro, y equivalente de grupo funcional amino;

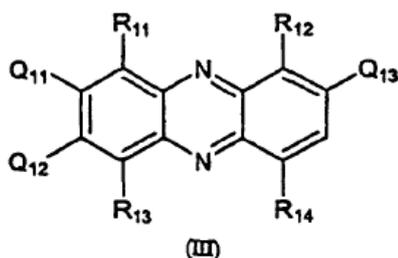
(e) R₇ se selecciona de metilo o equivalente de grupo funcional metilo;

(f) a condición de que X e Y no son ambos amino; y

(g) a condición de que X e Y no son nitrógeno/un conjugado equivalente de carbono;

20 b) ciclizar el compuesto de fórmula (I) en un único recipiente al utilizar un catalizador de hidrogenación de metal no ferroso, en la presencia de hidrógeno o un donante de hidrógeno, y opcionalmente un agente de ciclización, proporcionando el compuesto de fórmula (II). Un agente de ciclización se puede utilizar opcionalmente cuando X o y en la fórmula (I) no es un nitrógeno/un conjugado equivalente de carbono.

25 Se describe adicionalmente un método para elaborar un intermediario de fórmula (II) sustancialmente libre de una fenazina de fórmula (III):



en donde:

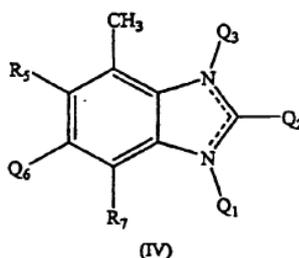
(a) Q₁₁, Q₁₂ y Q₁₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de nitro, amino, formilamino, y equivalente de grupo funcional amino;

(b) R_{11} y R_{12} se seleccionan cada uno independientemente de metilo o equivalente de grupo funcional metilo;

(c) R_{13} y R_{14} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de amida, ácido carboxílico, ciano, y equivalente de grupo funcional ciano.

5 En una realización, el compuesto de fórmula III se selecciona del grupo que consiste de: 2,3,7-tri(formilamino)-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo; 7-amino-2,3-di(formilamino)-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo; 3-amino-2,7-di(formilamino)-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo; 2-amino-3,7-di(formilamino)-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo; 2,3-diamino-7-(formilamino)-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo; 2,7-diamino-3-(formilamino)-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo; 3,7-diamino-2-(formilamino)-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo; y 2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo.

10 Se describe adicionalmente una composición, útil como un intermediario en la síntesis de 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo, que comprende un compuesto de fórmula IV:



en donde:

(a) Q_1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, equivalente de grupo funcional hidrógeno, y nil;

15 (b) Q_2 se selecciona de hidrógeno o equivalente de grupo funcional hidrógeno;

(c) Q_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, equivalente de grupo funcional hidrógeno, y nil;

(d) R_5 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, nitro, (diclorometileno)amino, y formilamina;

(e) Q_6 se selecciona de hidrógeno o equivalente de grupo funcional hidrógeno; y

(f) R_7 se selecciona del grupo que consiste de ácido carboxílico, amida, y ciano;

20 (g) a condición de que cuando R_7 es ácido carboxílico, R_5 no es (diclorometileno)amino;

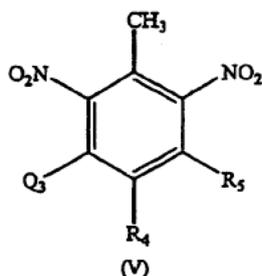
(h) a condición de que cuando R_7 es amida, R_5 no es (diclorometileno)amino o hidrógeno; y

(i) a condición de que Q_1 o Q_3 es nil, pero Q_1 y Q_3 no son nil.

(j) o tautómero del mismo.

25 El compuesto de fórmula IV se puede seleccionar del grupo que consiste de: ácido 7-Metil-1H-benzimidazol-4-carboxílico; ácido 7-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-4-carboxílico; ácido 6-(Formilamino)-7-metil-1H-benzimidazol-4-carboxílico; 6-(Formilamino)-7-metil-1H-benzimidazol-4-carbonitrilo; ácido 6-Amino-7-metil-1H-benzimidazol-4-carboxílico; 6-Amino-7-metil-1H-benzimidazol-4-carboxamida; 7-metil-6-nitro-1H-benzimidazol-4-carboxamida; y 6-[(Diclorometileno)amino]-7-metil-1H-benzimidazol-4-carbonitrilo, y 6-Amino-7-metil-1H-benzimidazol-4-carbonitrilo sustancialmente libre de 2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo.

30 Se describe adicionalmente una composición útil como un intermediario en la síntesis de 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-benzimidazol-4-carbonitrilo, que comprende un compuesto de fórmula V:



en donde:

(a) Q₃ se selecciona de hidrógeno o equivalente de grupo funcional hidrógeno,;

(b) R₄ se selecciona de ácido carboxílico o ciano;

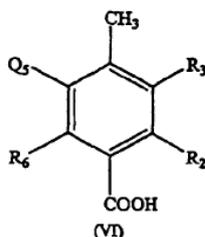
5 (c) R₅ se selecciona de amino o nitrógeno/un conjugado equivalente de carbono; y

(d) a condición de que cuando R₅ es amino, R₄ no es ciano.

El compuesto de fórmula (V) es N'-(6-Ciano-3-metil-2,4-dinitrofenil)-N,N-dimetil-metanimidamida.

El compuesto de fórmula (V) puede ser N'-(6-Ciano-3-metil-2,4-dinitrofenil)-N,N-dimetil-metanimidamida.

10 Se describe adicionalmente una composición, útil como un intermediario en la síntesis de 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino-]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo, que comprende un compuesto de fórmula (VI):



en donde:

(a) R₂ se selecciona de hidrógeno o nitro;

(b) R₃ se selecciona de formilamino o amino;

15 (c) Q₅ se selecciona de hidrógeno, y equivalente de grupo funcional hidrógeno;

(d) R₆ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, bromo, y equivalente de grupo funcional hidrógeno; y

(e) a condición de que cuando R₃ es amino, R₂ es hidrógeno y R₆ es bromo.

20 El compuesto de fórmula (VI) se puede seleccionar del grupo que consiste de ácido 3-(Formilamino)-4-metil-benzoico; ácido 3-(Formilamino)-4-metil-2-nitro-benzoico; ácido 2-Bromo-5-(formilamino)-4-metil-benzoico; ácido 5-Amino-2-bromo-4-metil-benzoico; y ácido 6-Bromo-3-(formilamino)-4-metil-2-nitro-benzoico.

25 Un aspecto de la invención provee un método para elaborar intermediario 4-Metil-3,5-dinitrobenzonitrilo en una reacción en un recipiente en una etapa, que comprende amidar y deshidratar Ácido 4-Metil-3,5-dinitrobenzoico mediante un agente de amidación/deshidratación en un solvente aprótico polar de alto punto de ebullición, proporcionando dicho 4-Metil-3,5-dinitrobenzonitrilo en donde, el agente de amidación/deshidratación es sulfamida y oxiclórico de fósforo. En una realización, el solvente aprótico polar, de alta ebullición es sulfolano.

Se describe adicionalmente un método para elaborar intermediario 2-Amino-4-metil-3,5-dinitrobenzonitrilo que comprende aminorar 4-Metil-3,5-dinitrobenzonitrilo con un agente de aminación en una presencia de una base en un solvente aprótico polar proporcionando dicho 2-Amino-4-metil-3,5-dinitrobenzonitrilo, en donde la base es tert-

butóxido de litio y el agente de aminación es 4-amino-1,2,4-triazol. El solvente aprótico polar se puede seleccionar de sulfóxido de dimetilo o N,N-dimetilformamida.

Se describe adicionalmente un método para elaborar 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo que es sustancialmente libre de 2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo.

- 5 Se describe adicionalmente un método para elaborar forma de monoacetato anhidra de 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo que es sustancialmente libre de 2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo.

Por último, un aspecto de la invención provee una forma de monoacetato anhidra de 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo.

10 Descripción detallada de la invención

I. Definiciones y Uso de Términos:

La siguiente es una lista de definición para los términos utilizados aquí:

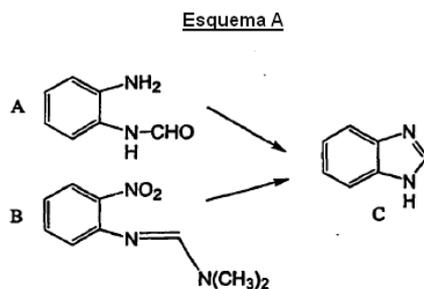
- 15 El término "equivalente de grupo funcional," como se utiliza aquí, es un grupo funcional del cual se puede producir químicamente un grupo funcional particular. Véase Corey, E. J., & Xue-Min Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis* (1989, publicado por John Wiley & Sons). Muchas transformaciones de equivalente de grupo funcional se describen en Larock, Richard C., *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, segunda edición (1999, publicado por John Wiley & Sons). Por ejemplo, un individuo experto en la técnica reconocerá que el grupo funcional -CH₂Br es un "equivalente de grupo funcional metilo", porque el grupo -CH₃ (metilo) se puede producir del grupo -CH₂Br, por reducción química. En otro ejemplo, el grupo -CONH₂ es un "equivalente de grupo funcional ciano", porque el grupo -CN (ciano) se puede producir del grupo -CONH₂ mediante deshidratación química. En otro ejemplo, el grupo -NO₂ es un "equivalente de grupo funcional amino, porque el grupo -NH₂ (amino) se puede producir del grupo NO₂ mediante reducción química. En otro ejemplo, el grupo -CHO es un "equivalente de grupo funcional ácido carboxílico", porque el grupo -CO₂H (ácido carboxílico) se puede producir del grupo -CHO mediante oxidación química. En aún otro ejemplo, el grupo -Br es un "equivalente de grupo funcional hidrógeno", porque el grupo -H (hidrógeno) se puede producir del grupo -Br mediante reducción química.

- Un subconjunto de "equivalentes de grupo funcional" es un grupo funcional que se deriva con un "grupo de protección" o "grupo protector". A menudo el experimentado en la técnica utiliza unidades estructurales de grupo de protección para lograr rendimientos incrementados o para evitar reacciones no deseadas. Estas reacciones se encuentran en la literatura y están también en conformidad con el alcance del experimentado en la técnica. Ejemplos de muchas de estas manipulaciones se pueden encontrar, por ejemplo, en Green, Theodora W., & Peter G. M. Wuts, editors, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición (1999, publicado por John Wiley & Sons, Inc.). Claramente otros términos empleados aquí son consistentes con el término "grupo de protección." Por ejemplo, un compuesto que tiene una o más unidades estructurales del grupo de protección en lugar se puede llamar como una "forma protegida" o como simplemente "protegido" y se prepara utilizando una "reacción de protección" que emplea un "agente de protección" y que se puede emplear una etapa o etapas subsecuentes para remover los grupos protectores a través de "reacciones de desprotección" que emplean "agentes de desprotección." Los grupos funcionales dentro del alcance de esta solicitud que pueden ser "protegidos" incluyen ácidos carboxílicos (Greene, páginas 369-453), y aminas (Greene, páginas 494- 653). Como tal, por ejemplo, una amina que se protege puede ser referida como una "amina protegida." El término "grupo de protección aromático," como se utiliza aquí, es un subconjunto de una "unidad estructural del grupo de protección" que incluye aquellas unidades estructurales del grupo de protección que se pueden introducir en sistemas de anillo aromático. Tales "grupos protectores aromáticos" pueden incluir halógenos, tal como bromo, -SO₃H, -NO₂, -COOH o -butilo terciario, inter alia. Ejemplos de reactivos de halogenación útiles como grupo de protección aromático y condiciones de los mismos se describen en Larock, Richard C., *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, segunda edición (1999, publicado por John Wiley & Sons). Un halógeno preferido es bromo. Véase Effenberger, Franz, "How Attractive is Bromine as a Protecting Group in Aromatic Chemistry?" by Franz Effenberger (*Angewandte Chemie, International Edition*, 2002, Vol. 41, pg 1699-1670); Larock, páginas 619-628. Los reactivos de bromación no limitantes incluyen N-bromosuccinimida, tribromuro de fósforo y PB₃. Un agente de brominación preferido es N-bromosuccinimida. Se describen los reactivos de desbromación en Larock, páginas 29-39.

- 50 El término "agente de amidación," como se utiliza aquí, se refiere a aquellos agentes químicos que son capaces de convertir una funcionalidad de ácido carboxílico en una funcionalidad amida. Se describen ejemplos no limitantes de agentes de amidación adecuados en Larock, páginas 1941 - 1949.

- 55 El término "nitrógeno/un conjugado equivalente de carbono," como se utiliza aquí, se refiere a aquellos grupos funcionales en donde un nitrógeno se enlaza a un grupo funcional basado en carbono, tal que el grupo funcional basado en carbono, sobre una o más reacciones químicas, lleva al carbono que comprende el sistema N-C=N- en un anillo bencimidazol, y de acuerdo con esto, el nitrógeno lleva a uno de los nitrógenos que comprende el sistema

- 5 N-C=N- en un anillo bencimidazol. Mientras que no se destina a estar limitado por el ejemplo, los grupos funcionales -NH₂CHO y -N=C-N(CH₃)₂ deben ser ejemplos de tales nitrógenos/un conjugado equivalente de carbono como en los compuestos A y B, respectivamente, en el Esquema A adelante. Como se utiliza aquí, un "nitrógeno/un conjugado equivalente de carbono" se puede formar al hacer reaccionar una amina aromática adecuada con un "agente de ciclización" adecuado (vide supra). Por ejemplo, el -N=C-N(CH₃)₂ "nitrógeno/un conjugado equivalente de carbono" (como en el compuesto B) se puede formar al hacer reaccionar una amina aromática adecuada con el "agente de ciclización" N,N-dimetilformamida dimetil acetal.



- 10 El término "agente de deshidratación de amida," como se utiliza aquí, se refiere a aquellos agentes químicos que son capaces de convertir una funcionalidad amida en una funcionalidad nitrilo. Ejemplos no limitantes de agentes de deshidratación de amida adecuados se describen en Larock, páginas 1983 - 1985.

- El término "agente de amidación/deshidratación," como se utiliza aquí, se refiere a aquellos agentes químicos que son capaces de convertir una funcionalidad de ácido carboxílico en una funcionalidad nitrilo, en un único recipiente. Ejemplos no limitantes de agente de amidación/deshidratación se describen en Larock, páginas 1949-1950. Ejemplos específicos incluyen: NH₃/sílica gel; NH₃/polifosfato de etilo; urea; sulfonamidas, tal como bencenosulfonamida o sulfamida; inter alia. Otro sistema de reactivo incluye emplear sulfamida y cloruro de tionilo en sulfolano (A. Hulkenberg et al., Tetrahedron Letters, 1982, Vol. 23, 1505-1508), y se reconoce que esta transformación también puede proceder a través de un cloruro de ácido intermediario.

- 20 El término "agentes de aminación," como se utiliza aquí, se refiere a aquellos agentes químicos que son capaces de agregar un grupo amino a una molécula. Ejemplos no limitantes de agentes de aminación se describen en Larock, páginas 388-438. Adicionalmente, un experto en la técnica reconocerá que uno puede emplear un agente de aminación que agrega un grupo amina a través de una "sustitución nucleófila vicaria" que a menudo se refiere como simplemente "VNS." Ejemplos no limitantes de agentes de aminación que reaccionan en una forma VNS incluyen sulfenamidas, tal como N,N-tetrametilenotiocarbooil sulfenamida, 2,4,6-triclorobencenosulfenamida, y 2-benzotiazolesulfenamida, en la presencia de bases tales como tert-butoxido de potasio, hidróxido de potasio en amoniaco líquido, inter alia, como se describe por Makosa et al (Journal of Organic Chemistry, 1992, Vol. 57, páginas 4784-4785). Otro ejemplo de un agente de aminación que reacciona en una forma VNS es 4-amino-1,2,4-triazol en la presencia de tert-butoxido de potasio, como se describe por Katritzky et al (Journal of Organic Chemistry, 1986, Vol. 51, páginas 5040-5041). Aún otro ejemplo de agentes de aminación que reaccionan en forma similar a una VNS incluyen O-alkilhidroxilaminas, tal como O-etilhidroxilamina, O-metilhidroxilamina, inter alia, en la presencia de bases, tal como tert-butoxido de potasio, tert-butoxido de litio, inter alia, y un compuesto de cobre, tal como CuBr, CuI, CuCl₂, Cu(acac)₂, Cu(OAc)₂, Cu(NO₃)₂, CuCl, inter alia, como se describe por Seko et al (Journal of The Chemical Society, Perkin Transactions 1, 1999, páginas 1437-1444). De forma similar, en el caso de dinitroarenos, un agente de aminación adecuado es hidroxilamina en la presencia de una base como se describe por Nasielski-Hinkenes, et al (Synthetic Communications, 1984, Vol. 19 página 511) y Meisenheimer et al (Chemische Berichte, 1906, Vol. 39, página 2533).

- 40 El término "agente de ciclización," como se utiliza aquí, se refiere a aquellos agentes químicos que reaccionan con un sustrato para permitir una reacción de ciclización que tiene lugar, en una o más etapas sintéticas. En el contexto de la presente invención, un agente de ciclización reacciona para instalar un carbono único entre dos funcionalidades nitrógeno para proveer la porción imidazol de un sistema de anillo bencimidazol. Tales fuentes de carbono único o "equivalentes de un carbono" son bien conocidas en la técnica e incluyen agentes tales como ácido fórmico, dialquilformamida dialquil acetales, tal como N,N-dimetilformamida dimetil acetal, N,N-dimetilformamida dietil acetal, inter alia, trialquilortoformiatos, tal como trietilortoformiato, trimetilortoformiato, inter alia, reactivos EMM, tal como etoximetilomalnonitrilo, inter alia, reactivos Vilsmier, tal como /cloruro de cloro-N,N-dimetilformiminio, inter alia. Se proporcionan algunos métodos sintéticos para bencimidazoles en el texto Grimmin, Imidazole and Bencimidazole Synthesis (1997, Academic Press).

El término "agente de desformilación," como se utiliza aquí, se refiere a aquellos agentes químicos que son capaces de remover el grupo formilo de un derivado de formamida para proveer un grupo amina (por ejemplo, conversión de

un grupo HCONH- a un grupo NH₂-). Un individuo experto en la técnica reconocerá que se utilizan comúnmente formamidas como grupos protectores para funcionalidades amina, y se pueden instalar intencionalmente para conversiones adicionales a otras funcionalidades, o ser formadas como subproductos. Un individuo experto en la técnica también reconocerá que los derivados de formamida pueden ser escindidos bajo una variedad de condiciones ácidas y básicas. Ejemplos no limitantes de agentes de desformilación se describen en Greene en las páginas 551-552. Ejemplos específicos incluyen: HCl, agua en dioxano; hidrazina en etanol; hidrógeno y paladio sobre carbono; HCl en tetrahidrofurano; hidróxido de sodio en agua; inter alia.

El término "agente de formilación," como se utiliza aquí, se refiere a aquellos agentes químicos que son capaces de convertir una amina a un derivado de formamida (por ejemplo, conversión de un grupo NH₂- a un grupo HCONH-). Un individuo experto en la técnica reconocerá que se utilizan comúnmente formamidas como grupos protectores para funcionalidades amina, y se pueden instalar intencionalmente para conversiones adicionales a otras funcionalidades, o se pueden formar subproductos. Ejemplos no limitantes de agentes de formilación se describen en Greene en la página 551. Ejemplos específicos de agentes de formilación incluyen: HCO₂H al 98% y Ac₂O, HCO₂H y DCC en piridina, HCO₂Et, ácido fórmico y trietilortoformiato, inter alia.

El término "donante de hidrógeno," como se utiliza aquí, se refiere a aquellos agentes químicos que son capaces de donar hidrógeno en una "reacción de hidrogenación de transferencia catalítica." Véase Brieger and Nestrick, Chemical Reviews, (1974), Vol. 74, No.5, páginas 567-580 y Johnstone et al., Chemical Reviews, (1985), Vol. 85, No. 2, páginas 129-170. Ejemplos no limitantes de donantes de hidrógeno incluyen: ciclohexeno, varios alcoholes, tal como etanol y 1,2-etanodiol, y ciertos ácidos, tal como ácido ascórbico y ácido fórmico.

El término "agente de reducción de grupo nitro," como se utiliza aquí, se refiere a aquellos agentes químicos que son capaces de convertir un grupo nitro (-NO₂) a un grupo amina (-NH₂). Ejemplos no limitantes de agente de reducción de grupos nitro se describen en Larock, páginas 821 - 828. Ejemplos específicos incluyen: H₂/níquel Raney, H₂/paladio sobre carbono, H₂/hidróxido de platino sobre carbono, inter alia. Véase también Hudlicky, Reductions in Organic Chemistry (Ellis Harwood Limited, 1984). También se reconoce que los sistemas de hidrogenación de transferencia se pueden utilizar como agentes de reducción de grupos nitro, como se describe por Johnstone et al (Chemical Reviews, 1985, Vol. 85, páginas 129-170). Tales condiciones de hidrogenación de transferencia incluyen paladio sobre carbono/ciclohexeno, paladio sobre carbono/ácido fórmico, paladio sobre carbono/formato de trietilamonio, inter alia. En particular, ciertos "catalizadores de hidrogenación de metal no ferrosos" (vide infra) son particularmente útiles para la subclase de "agente de reducción de grupos nitro" conocida como "hidrogenación catalítica" que es bien conocida en la técnica y se describe en tales textos como Rylander, Hydrogenation Methods (Academic Press, 1985), y en la reseña por Johnstone.

El término "catalizadores de hidrogenación de metal no ferrosos," como se utiliza aquí, se refiere a aquellos agentes que son capaces de reducir los compuestos en la presencia de hidrógeno, en una forma gaseosa o forma de un donante de hidrógeno, como se describe, por ejemplo, por Johnstone. Ejemplos no limitantes de catalizadores de hidrogenación de metal no ferrosos se describen en Hudlicky, páginas 1-13. Ejemplos específicos incluyen: platino, paladio, rodio, rutenio, y níquel. También se reconoce que estos metales se precipitan a menudo sobre materiales que tienen gran área de superficie tal como carbón activado (carbono), sílica gel, alúmina, carbonato de calcio, sulfato de bario, inter alia. Estos materiales a menudo se refieren en la técnica como "catalizadores soportados." Véase Hudlicky página 6. Los catalizadores soportados preferidos son paladio sobre carbono, y platino sobre carbono. También se reconoce que la reactividad de algunos catalizadores de hidrogenación de metal se puede modificar por la presencia de sulfuro (catalizadores sulfurados), quinolina, acetato de plomo, inter alia. Ver Hudlicky página 5-9. Un catalizador de hidrogenación no ferroso modificado preferido es platino sulfurados sobre carbono. Los catalizadores de hidrogenación de metal no ferrosos están comercialmente disponibles, inter alia, de Engelhard Corporation, (Carteret, NJ, USA y Roma, Italia), y se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste de C5002, CP126, CP94, CP110, CP41, C3759, 43045 y CP100. Catalizadores similares también están disponibles de Degussa (Parsippany, NJ, USA y Frankfurt, Alemania).

El término "agentes de nitración," como se utiliza aquí, se refiere a aquellos agentes químicos que son capaces de agregar un grupo nitro a una molécula. Ejemplos no limitantes de agentes de nitración se describen por March, páginas 522 - 525. Ejemplos específicos de agentes de nitración incluyen solo ácido nítrico, una mezcla de ácidos nítricos y sulfúrico, N₂O₅ en CCl₄ en la presencia de P₂O₅, una mezcla de NaNO₂ y ácido trifluoroacético, y sales de nitronio, tal como NO₂BF₄ inter alia, o nitrato cúprico soportado por arcilla, inter alia.

El término "solventes apróticos polares," como se utiliza aquí, son bien conocidos en la técnica, a menudo se definen como "solventes apróticos dipolares," y se caracterizan generalmente por tener grandes constantes dieléctricas, momentos dipolo considerables, y típicamente no actúan como donantes de enlace de hidrógeno. Véase March página 358. Ejemplos no limitantes de solventes apróticos polares incluyen N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido, acetonitrilo, acetona, dióxido de azufre, hexametilfosforamida (HMPA), benzonitrilo, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfona, 1-metil-2-pirrolidinona, nitrobenzeno, nitrometano, sulfolano, 1,1,3,3-tetrametilurea, y dimetil propilen urea. Véase también Reichardt, Christian, Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, Segunda Edición (Publicado por VCH, 1990) en página 69.

El término "tautómero", como se utiliza aquí, se conoce bien en la técnica. La presente invención incluye tautómeros de las estructuras indicadas. Por ejemplo, cuando el tautómero D de una molécula se muestra (ver Esquema A), se entiende que incluye el tautómero E. En otro ejemplo, cuando se muestra el tautómero F, se entiende que incluye el tautómero G. Así, la divulgación de una forma tautomérica divulga todos y cada uno de los tautómeros.

Esquema B



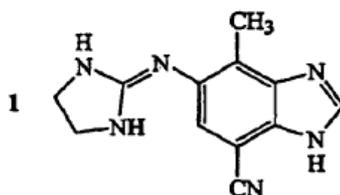
5

El experto en la técnica entenderá que las definiciones y otros usos términos aquí, son consecuentes con un texto de referencia, tal como: Morris, Christopher editor, Academic Press Dictionary of Science and Technology (1992, publicado por Academic Press, Inc.); y los textos por: March; Corey and Cheng; Carey and Sundberg; Fieser & Feiser; Paquette; and Trost and Fleming (vide infra).

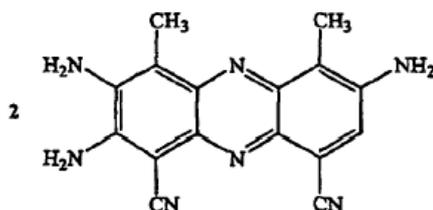
10 II. 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino-]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo

La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento sorprendente de una fenazina mutagénica novedosa producida durante proceso de producción a escala de 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino-]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo (1):

15 La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento sorprendente de una fenazina mutagénica novedosa producida durante el escalamiento del proceso de 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino-]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo (1):



utilizando los métodos divulgados previamente. La fenazina, específicamente 2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo (2):



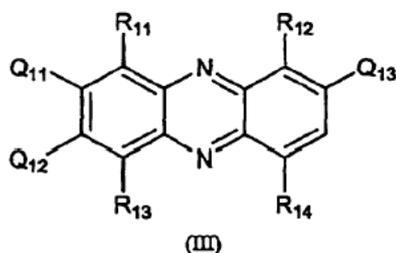
20

se produce en niveles farmacéuticamente no aceptables utilizando estos métodos previos. Con base en estudios de dosis/respuesta utilizando una Prueba Ames, la impureza mutagénica (2) se muestra para provocar una respuesta positiva cuando está presente en nivel aproximadamente de 1 ppm (partes por millón) en 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino-]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo (1) y sus varias formas de sal. Los niveles bajos de esta impureza de fenazina se pueden detectar por aquellos métodos bien conocidos en la técnica tal como HPLC con detección de fluorescencia. Ejemplos adecuados de tales ensayos se describen en los Ejemplos 1, 2, y 3 aquí. Se describe una preparación adecuada de ¹⁵N₄-2,3,7-Triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo etiquetado en el Ejemplo 4 aquí. Se describe una preparación adecuada de 2,3,7-Triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo no etiquetado en el Ejemplo 19 aquí.

25

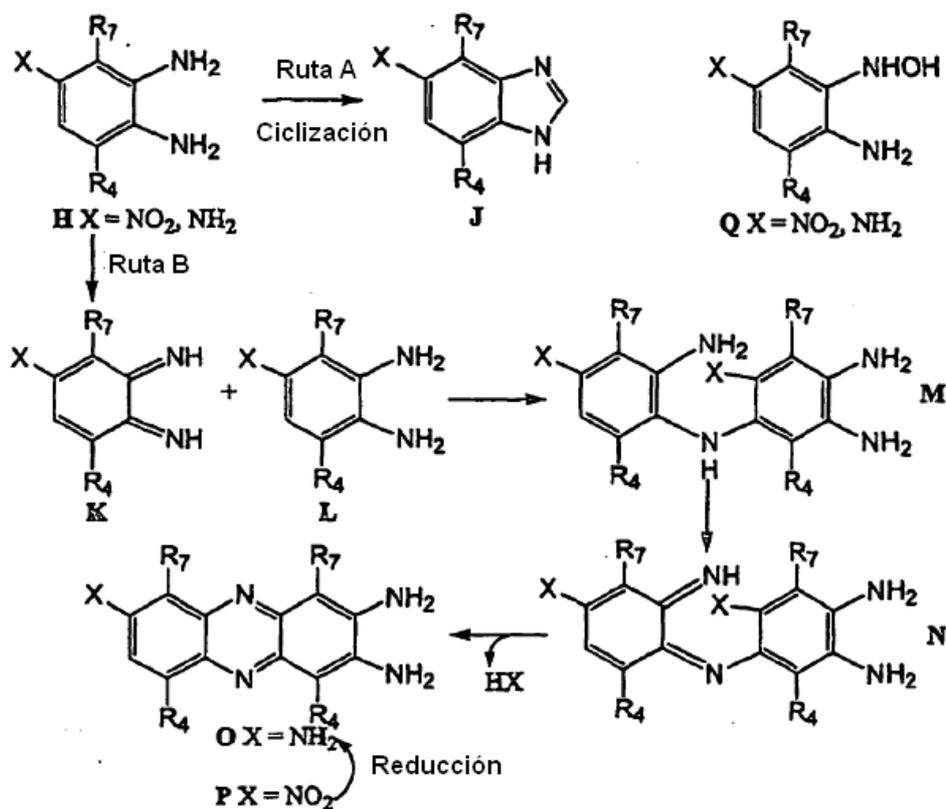
30 III. Métodos de elaboración de Intermediario de Fórmula (II)

Sin desear estar limitados por la teoría, de acuerdo con métodos anteriores son la reducción de nitro y etapas de ciclación, a partir de ciertos intermediarios aromáticos, para producir el núcleo de bencimidazol de anillo condensado, las que produce una impureza de fenazina de fórmula (III):



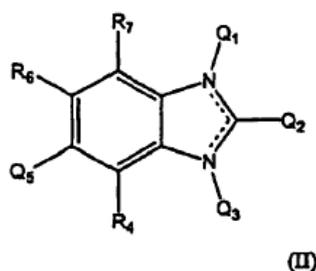
5 en donde Q₁₁, Q₁₂, Q₁₃, R₁₁, R₁₂, R₁₃, y R₁₄ son como se definió previamente. Más específicamente, como se ejemplifica en el Esquema C adelante, esto es el uso o formación de niveles significativos de ciertos intermediarios de orto-diamina (H) que produce la impureza de fenazina (Ruta B); no obstante, tales intermediarios se usan a menudo en la síntesis de bencimidazoles (Ruta A). El uso de tales intermediarios para formar fenazinas es conocido en la técnica (véase página 11 del Capítulo 1, "General Methods for Synthesis of Fenazinas" en la monografía en Fenazinas, como parte de las series "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Interscience Publishers Inc. New York, 1957). Se propone en la técnica que tales orto-diaminas (H) pueden llevar a la formación de los así llamados intermediarios de "benzoquinona di-imina" (K y N), los cuales a su vez llevan a compuestos de fenazina (O) y (P) (por ejemplo, véase Corbett et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1975, páginas 728-734). También se reconoce que varios compuestos de hidroxilamina, tal como (Q), pueden estar involucrados en la formación de fenazina.

Esquema C



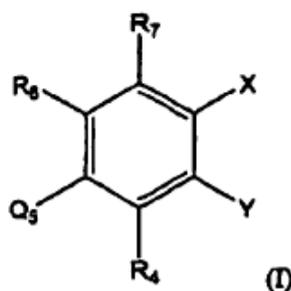
15

La presente invención minimiza la síntesis de una fenazina de fórmula (III) proveyendo un método para elaborar un intermediario preferido en la síntesis de 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino-]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo de fórmula (II):



en donde: Q₁, Q₂, Q₃, R₄, Q₅, R₆, y R₇ se definen de acuerdo con las reivindicaciones que comprenden;

a) proveer un compuesto de fórmula (I):



5 en donde: X, Y, R₄, Q₅, R₆, y R₇ se definen de acuerdo con las reivindicaciones;

b) ciclizar el compuesto de fórmula (I) en un único recipiente utilizando un catalizador de hidrogenación de metal no ferroso en la presencia de hidrógeno o de un donante de hidrógeno, y opcionalmente un agente de ciclización, para producir el compuesto de fórmula (II). Un agente de ciclización se puede utilizar opcionalmente cuando X o Y en la fórmula (I) no es un nitrógeno/un conjugado equivalente de carbono.

10 Sin desear estar limitado por la teoría, una realización de la presente invención reduce significativamente la formación de los intermediarios tipo quinona di-imina mencionados anteriormente (véase Esquema C), desarrollando las etapas de reducción y ciclización en un único recipiente en un medio que induce la ciclización al sistema de anillo bencimidazol sobre la formación del sistema de anillo de tipo fenazina, desarrollando la reducción en un ácido fórmico el cual sirve como una fuente de hidrógeno y un agente de ciclización, esencialmente atrapando el

15 intermediario reducido con un equivalente de carbono e induciendo la ciclización, así evitando la formación de cantidades significativas de intermediarios orto-diamina (H). En otra realización sin desear estar limitado por la teoría, la presente invención reduce significativamente o elimina la formación del sistema de anillo fenazina bloqueando el grupo amina potencialmente reactivo como un nitrógeno/un conjugado equivalente de carbono que luego forma el sistema bencimidazol deseado luego de la reducción del grupo orto amino y la subsecuente

20 condensación fácil.

Muchos compuestos de una fórmula (II) se contemplan dentro del alcance de la presente invención. En una realización, el compuesto de fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste de: ácido 6-(Formilamino)-7-metil-1H-bencimidazol-4-carboxílico; 6-Amino-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo; 6-(Formilamino)-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo; 6-(Formilamino)-7-metil-1H-bencimidazol-4-carboxamida; y ácido 7-Metil-1H-bencimidazol-4-carboxílico. En una realización, el método provee la síntesis de un compuesto de fórmula (II) sustancialmente libre de un compuesto de fórmula (III). Como se utiliza aquí, "sustancialmente libre" significa una

25 cantidad de fórmula (III) que es farmacéuticamente aceptable. En otra realización, el método provee la síntesis de un compuesto de fórmula (II) que comprende menos de aproximadamente 2 partes por millón del compuesto de fórmula (III). En otra realización, el compuesto de fórmula (II) es 6-Amino-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo y es sustancialmente libre, preferiblemente menos de aproximadamente 2 partes por millón (ppm), más preferiblemente menos de aproximadamente 1 ppm, del compuesto de fórmula (III) 2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo. De forma similar, muchos compuestos intermediarios adecuados de fórmula (I) también se contemplan dentro del alcance de la presente invención. En una realización, el compuesto de fórmula (I) se

30 selecciona del grupo que consiste de: N'-(6-Ciano-3-metil-2,4-dinitro-fenil)-N,N-dimetil-metanimidamida; 2-Amino-4-metil-3,5-dinitro-benzonitrilo; 2-Amino-4-metil-3,5-dinitro-benzamida; ácido 6-Bromo-3-(formilamino)-4-metil-2-nitro-benzoico; ácido 3-Amino-4-metil-2-nitro-benzoico; y ácido 3-(Formilamino)-4-metil-2-nitro-benzoico.

35

A. Preparación de intermediarios de Fórmula I

Los intermediarios de fórmula I de la invención se pueden preparar utilizando una variedad de procedimientos. Particularmente preferidos, aunque no destinados a ser limitante, se describen las síntesis en los siguientes esquemas de reacción general. Se conocen los compuestos de partida, comercialmente disponibles, o hechos mediante métodos conocidos. Por ejemplo, en el Esquema General I, el compuesto de partida Ácido 4-Metil-3,5-dinitrobenzoico (3) se convierte al intermediario 4-Metil-3,5-dinitrobenzotrilo (4) en una reacción en un recipiente en una etapa que comprende la amidación y deshidratación del compuesto de partida (3) mediante un agente de amidación/deshidratación en un solvente aprótico polar, de alta ebullición para producir el intermediario (4). En una realización el agente de amidación/deshidratación en una mezcla de sulfamida y oxiclورو de fósforo y el solvente aprótico polar, de alta ebullición es sulfolano. En una realización preferida, 1 equivalente de Ácido 4-Metil-3,5-dinitrobenzoico y aproximadamente 1.3 a aproximadamente 3.3 equivalentes, preferiblemente aproximadamente 2.3 equivalentes de sulfamida se agitan en sulfolano a una temperatura de aproximadamente 25° C a aproximadamente 120° C, y aproximadamente 1.4 a aproximadamente 2.0 equivalentes de oxiclورو de fósforo se agregan durante aproximadamente 30 a aproximadamente 120 minutos, y luego la mezcla de reacción se agita a una temperatura de aproximadamente 120° C a aproximadamente 130° C, hasta que se completa la reacción. Véase Ejemplo 5. Alternativamente, la preparación del intermediario (4) también se puede lograr en dos etapas mediante amidación del compuesto de partida (3) utilizando un agente de amidación para el intermediario 4-Metil-3,5-dinitrobenzamida (6) y luego deshidratar el intermediario (6) utilizando un agente de deshidratación de amida al intermediario (4). Véase Ejemplos 6, 7, y 8 aquí, respectivamente.

El intermediario de fórmula (I) 2-Amino-4-metil-3,5-dinitrobenzotrilo (5) se prepara al aminorar el intermediario (4) con un agente de aminación en la presencia de una base en un solvente aprótico polar. En una realización el agente de aminación es 4-amino-1,2,4-triazol. En una realización, la base se selecciona del grupo que consiste de metóxido de sodio, hidruro de sodio, tert-butóxido de potasio, y tert-butóxido de litio. En una realización, el solvente aprótico polar es bien sea N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido. En una realización preferida, la base es tert-butóxido de litio. En una realización preferida, una solución de un equivalente del intermediario (4) y aproximadamente 4 equivalentes de 4-amino-1,2,4-triazol en dimetilsulfóxido se dosifica en una mezcla de aproximadamente 3 equivalentes de tert-butóxido de litio en dimetilsulfóxido, a una rata para mantener la temperatura de reacción aproximadamente por debajo de 25°C, con lo cual la mezcla de reacción se mantiene a aproximadamente 25°C hasta que se completa la reacción. Véase Ejemplo 5.

El intermediario (5) también se puede preparar en un orden alternativo mediante aminación del intermediario (6) mediante un agente de aminación para el intermediario de Fórmula (I) 2-Amino-4-metil-3,5-dinitrobenzamida (7) y luego deshidratar el intermediario (7) mediante un agente de deshidratación de amida para producir el intermediario (5). Véase Ejemplo 9.

Los intermediarios tal como el intermediario (5) se puede derivar adicionalmente a un nitrógeno/un conjugado equivalente de carbono tal como el intermediario de Fórmula (I) N'-(6-Ciano-3-metil-2,4-dinitro-fenil)-N,N-dimetil-metanimidamida (8). Véase Ejemplo 11

En otro ejemplo, por Esquema General 2, el compuesto de partida ácido 3-Amino-4-metilbenzoico (13) se convierte al ácido 3-(Acetilamino)-4-metil-benzoico intermediario (14) mediante la adición de un equivalente del grupo funcional amino o grupo de protección, tal como un grupo acetilo, para producir el intermediario (14). Véase Ejemplo 12. Alternativamente, el ácido 3-(Formilamino)-4-metilbenzoico intermediario (17) se prepara mediante formilación del compuesto de partida (13) con un agente de formilación en donde el grupo formilo actúa como una unidad estructural del grupo de protección así como también una fuente de carbono en la etapa de ciclización. Un experto en la técnica apreciará fácilmente que se pueden utilizar otras unidades estructurales del grupo de protección. Los intermediarios (14) y (17) se nitrán mediante un agente de nitración para producir el Intermediario de Fórmula (I) ácido 3-(Acetilamino)-4-metil-2-nitro-benzoico (15) y intermediario ácido 3-(Formilamino)-4-metil-2-nitro-benzoico (18), respectivamente. Véase Ejemplos 12 y 13, respectivamente. Se desprotege el intermediario (15) mediante un agente de desprotección para producir el Intermediario de Fórmula (I) ácido 3-Amino-4-metil-2-nitro-benzoico (16).

En un método preferido, se agrega un grupo de protección aromático al compuesto de partida (13). Por ejemplo, se broma el compuesto (13) mediante un agente de bromación para producir el ácido 5-Amino-2-bromo-4-metilbenzoico intermediario (19). Después de eso, el intermediario (19) puede ser formilado mediante un agente de formilación para producir el ácido 2-Bromo-5-(formilamino)-4-metil-benzoico intermediario (20). Por último, para producir el ácido 6-Bromo-3-(formilamino)-4-metil-2-nitro-benzoico intermediario (21) de Fórmula (I), se nitra el intermediario (20) por un agente de nitración. Véase Ejemplo 14.

B. Ciclización del Intermediario de Fórmula (I) a Intermediario de Fórmula (II)

Un intermediario de fórmula (I) se cicliza en un único recipiente a un intermediario de fórmula (II) utilizando un catalizador de hidrogenación de metal no ferroso en la presencia de un hidrógeno o donante de hidrógeno y opcionalmente un agente de ciclización para producir el compuesto de fórmula (II). Un catalizador de hidrogenación de metal no ferroso preferido es platino sulfurado sobre carbono. En una realización preferida, el donante de hidrógeno y el agente de ciclización son el mismo y es ácido fórmico. En una realización, la etapa de ciclización se

desarrolla con ácido fórmico y un catalizador de hidrogenación no ferrosos a una temperatura de aproximadamente 80 – 105°C durante aproximadamente 1-9 horas. En una realización preferida 2-Amino-4-metil-3,5-dinitrobenzonitrilo se cicliza a 6-(Formilamino)-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo en una reacción de un recipiente, de una etapa utilizando aproximadamente 5-25% (base seca, como un porcentaje en peso del sustrato, 2-Amino-4-metil-3,5-dinitrobenzonitrilo) de platino sulfurados sobre carbono en la presencia de aproximadamente 50-60 equivalentes molares de ácido fórmico acuoso durante aproximadamente 1-3 horas a aproximadamente 90-100°C. Un intermediario de fórmula (II) se produce que es sustancialmente libre de la fenazina de fórmula (III).

5
10
15

Volviendo al Esquema General (1), se ciclizan los intermediarios (5) y (7) en un único recipiente utilizando un catalizador de hidrogenación de metal no ferroso en la presencia de hidrógeno o un donante de hidrógeno, para producir intermediarios 6-(Formilamino)-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo (9), y 6-(Formilamino)-7-metil-1H-bencimidazol-4-carboxamida (11), respectivamente. Véase Ejemplos 5, 10 y 15. Alternativamente, el intermediario (5) se cicliza en una secuencia de reacción de dos etapas utilizando primero un agente de ciclización (para instalar un nitrógeno/un conjugado equivalente de carbono) para producir el intermediario N'-(6-Ciano-3-metil-2,4-dinitrofenil)-N,N-dimetil-metanimidamida (8); y luego en segundo término, utilizando un catalizador de hidrogenación de metal no ferroso en la presencia de hidrógeno o un donante de hidrógeno para producir el intermediario 6-Amino-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo (10). Véase Ejemplo 11.

20

Volviendo al Esquema General (2), se ciclizan los intermediarios (16), (18), y (21) en un único recipiente utilizando un catalizador de hidrogenación de metal no ferroso en la presencia de hidrógeno o un donante de hidrógeno para producir el intermediario ácido 7-Metil-1H-bencimidazol-4-carboxílico (22). Un experto en la técnica apreciará fácilmente que la ciclización del intermediario (21) a intermediario (22) se debe llevar a cabo bajo condición básica para desbromar efectivamente el intermediario de Fórmula (II). Véase Ejemplos 12, 13, y 14, respectivamente.

IV. Métodos para elaborar intermediario 6-Amino-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo.

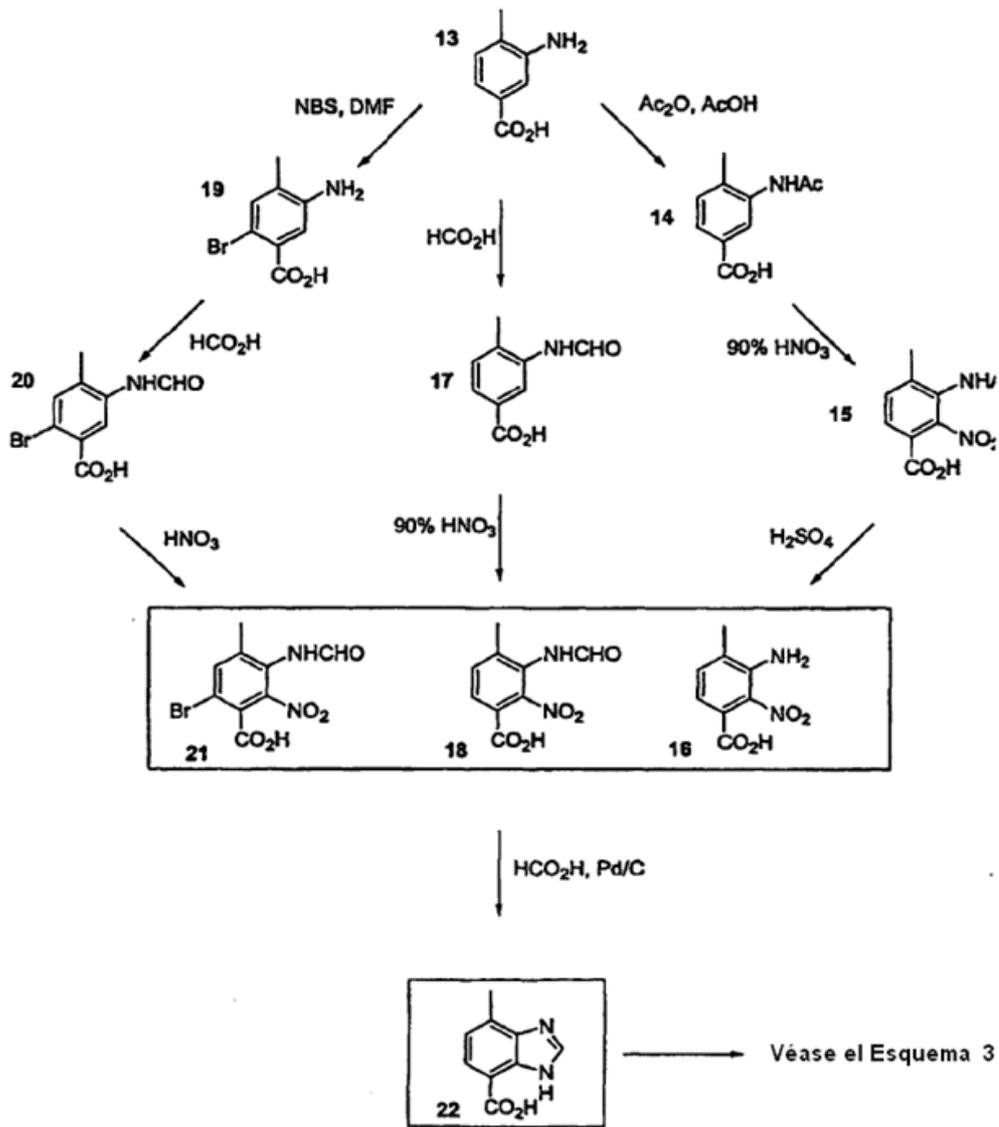
25
30

Sin limitación, el intermediario 6-Amino-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo (10) es un intermediario preferido en el acoplamiento de la "cadena lateral" de metil éster del ácido 4,5-Dihidro-2-(metiltio)-1H-imidazol-1-carboxílico (29) del mismo. Con referencia al Esquema General 1, se desformila el intermediario (9) mediante un agente de desformilación para producir el intermediario (10). Por último, se desformila el intermediario (11) por un agente de desformilación para producir el intermediario 6-Amino-7-metil-1H-bencimidazol-4-carboxamida (12), y después se deshidrata la amida mediante un agente de deshidratación de amida para producir el intermediario (10). Véase Ejemplo 15. El ensayo descrito en el Ejemplo 2 puede ser utilizado entonces para analizar el intermediario (10) para el nivel de 2,3,7-triamino-4, 6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo que está presente. En una realización preferida, se producen menos de 2 partes por millón de 2,3,7-triamino-4, 6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo como un producto secundario en el intermediario (10) proporcionando.

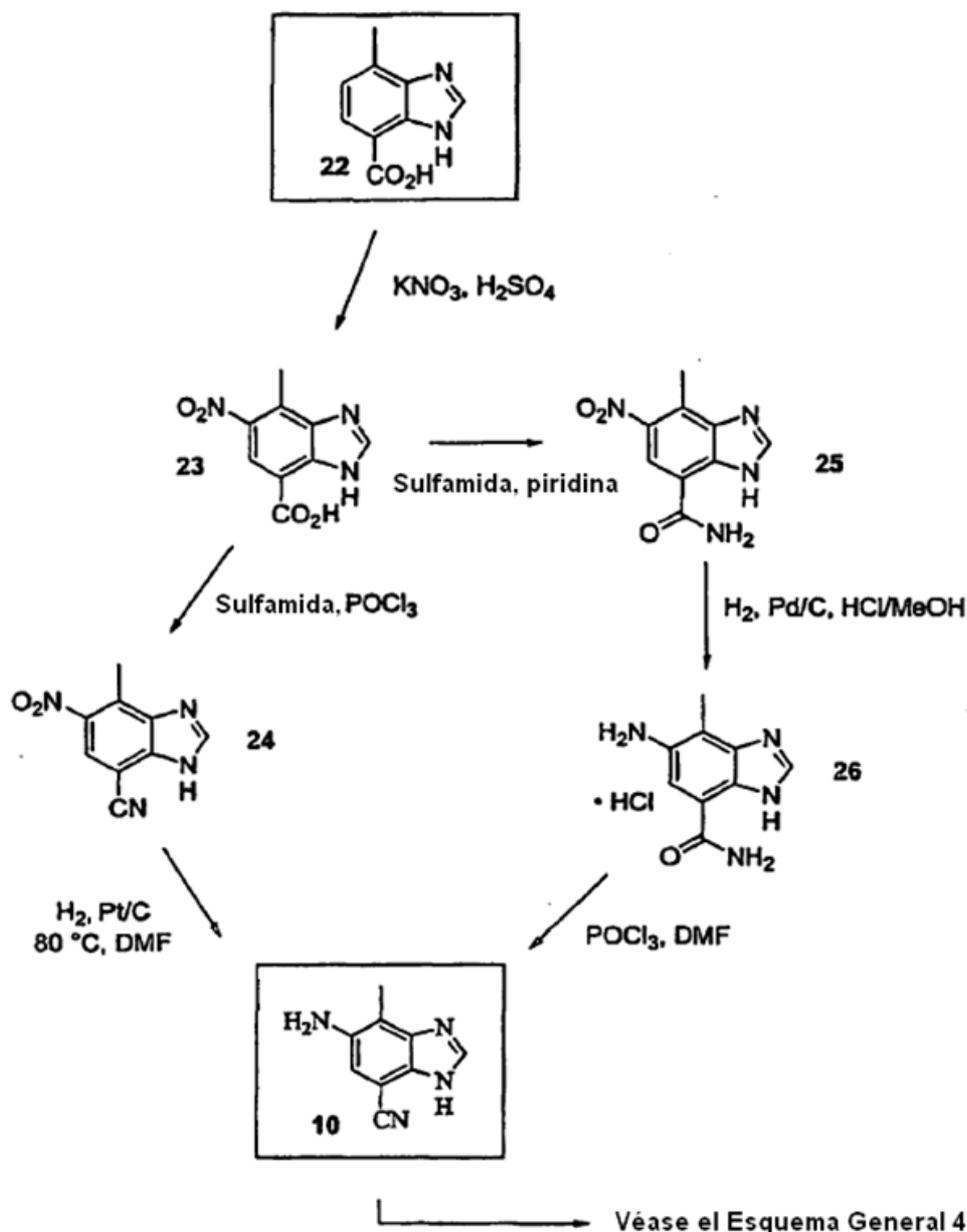
35
40

Tal como para el Esquema de Reacción General 3, el intermediario (22) (producido a través de, inter alia, el Esquema General 2) se nitra mediante un agente de nitración para producir el intermediario ácido 7-Metil-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxílico (23). A su vez, el intermediario (23) se puede amidar/deshidratar mediante un agente de amidación/deshidratación para producir el intermediario 7-Metil-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo (24), o amidar mediante un agente de amidación para producir el intermediario 7-Metil-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxamida (25). Se reduce el intermediario (24) mediante un agente de reducción de grupo nitro para producir el intermediario (10b). A su vez, se reduce el intermediario (25) mediante un agente de reducción de grupo nitro para producir el intermediario 6-Amino-7-metil-1H-bencimidazol-4-carboxamida, la sal de ácido clorhídrico (26), y posteriormente deshidratar mediante un agente de deshidratación de amida para producir el intermediario (10). Véase Ejemplos 13 y 14.

Esquema General 1



Esquema General 3



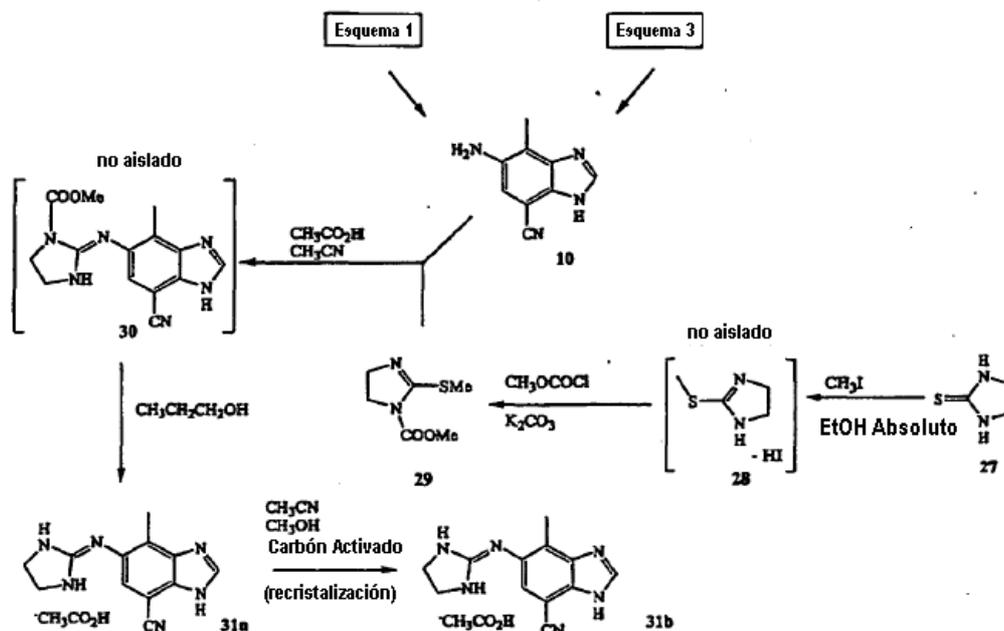
V. Acoplar el intermediario 6-Amino-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo con metil éster del ácido 4,5-Dihidro-2-(metiltio)-1H-imidazol-1-carboxílico de cadena lateral.

- 5 Hay muchos métodos adecuados para acoplar el intermediario (10) con Metil Éster del ácido 4,5-Dihidro-2-(metiltio)-1H-imidazol-1-carboxílico de cadena lateral, (29). Con referencia al Esquema General (4), se acopla el intermediario (10) a la cadena lateral (29) para producir el intermediario Metil Éster del ácido 2-(7-Ciano-4-metil-1H-bencimidazol-5-il-imino)-imidazolidina-1-carboxílico (30), y posteriormente se desprotege para producir el producto 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo (31a) como la sal de monoacetato, anhídra preferida (la cual se puede purificar adicionalmente mediante recristalización para producir el producto final (31b)). Véase
- 10 Ejemplo 5. El ensayo descrito en el Ejemplo 3 se puede utilizar para analizar los productos (31a) y (31b) para el nivel de 2,3,7-triamino-4, 6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo que está presente. En una realización, la sal de monoacetato anhídra de 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo (31a) y (31b) es sustancialmente libre de 2,3,7-triamino-4, 6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo. En una realización, la sal de monoacetato anhídra preferida de 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo
- 15 (31a) y (31b) que es producida contiene menos de 70 ppb (partes por billón), preferiblemente menos de 15 ppb, más preferiblemente menos de 5 ppb, de 2,3,7-triamino-4, 6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo. Otros sistemas de solvente

que se pueden utilizar para recristalizar el producto (31a) para producir el producto final (31b) incluyen: etanol/agua, acetona/agua, acetonitrilo/agua, tetrahidrofurano/agua, metanol, N,N-dimetilacetamida, y acetonitrilo. Aunque en el Esquema General 4 el intermediario (30) es llevado adelante sin aislamiento, este se puede aislar como se muestra en el Ejemplo 16. Otro método para unir la cadena lateral incluye el Ejemplo 17. Aún otro método adecuado se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 6,066,740.

5

Esquema General 4



Una comparación de la solubilidad de la sal de monoacetato anhidra reivindicada actualmente de 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino-]-7-metil-1H-benzimidazol-4-carbonitrilo y la de sal de ácido sulfúrico divulgada previamente y la forma de base libre se presenta como el Ejemplo 18.

- 10 Por último, se reconoce que la persona experimentada en la técnica de Química Orgánica puede llevar a cabo fácilmente manipulaciones estándar de compuestos orgánicos sin dirección adicional; que está, bien dentro del alcance y práctica de la persona experimentada para llevar a cabo tales manipulaciones. Estas incluyen, pero no se limitan a, reducción de compuestos de carbonilo a sus alcoholes correspondientes, oxidaciones, acilaciones, sustituciones aromáticas, tanto eterificaciones electrófilas o nucleófilas, esterificación y saponificación y similares.
- 15 Ejemplos de estas manipulaciones se discuten en los textos estándar, tales como: "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", cuarta edición (1992, publicado por John Wiley & Sons) autorizado por Jerry March; "The Logic of Chemical Synthesis" (1989, publicado por John Wiley & Sons) autorizado por E. J. Corey and Xue-Min Cheng; Carey and Sundberg, "Advanced Organic Chemistry" (Volumen 2); Fieser & Fieser, "Reagents for Organic Synthesis" (volumen 16); L. Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis" (volumen 8); Trost & Fleming, "Comprehensive Organic Synthesis" (volumen 9); y similares.
- 20

VI. Métodos

- 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino-]-7-metil-1H-benzimidazol-4-carbonitrilo sustancialmente libre de 2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo, y la sal de monoacetato anhidra del mismo, son útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades, trastornos, y condiciones que son moduladas por adrenoceptores alfa-2 o por actividad del adrenoceptor alfa-2. Como se utiliza aquí, los términos "enfermedad," "trastorno" y "condición" se utilizan de manera intercambiable. Como se utiliza aquí, un trastorno descrito por los términos "modulado por adrenoceptores alfa-2," o "modulado por la actividad del adrenoceptor alfa-2" se refiere a un trastorno, afección o enfermedad donde la actividad del adrenoceptor alfa-2 es un medio efectivo para aliviar el trastorno o una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad o trastorno; o interfiere con uno o más puntos en la cascada biológica que lleva bien sea al trastorno o responsable por el trastorno subyacente, o alivia uno o más síntomas del trastorno. Así, los trastornos que se someten a "modulación" incluyen aquellos para los que: (1)
- 25
- 30

- La falta de actividad de alfa-2 es una "causa" del trastorno o una o más de las manifestaciones biológicas, si la actividad fue alterada genéticamente, por infección, por irritación, por estímulo interno o por alguna otra causa; (2) La enfermedad o trastorno o la manifestación observable o manifestaciones de la enfermedad o trastorno se alivian mediante la actividad de alfa-2. La falta de actividad de alfa-2 no necesita ser relacionada con la causa de la enfermedad o trastorno o las manifestaciones observable de las mismas; y (3) La actividad de alfa-2 interfiere con parte de la cascada bioquímica o celular que resulta en o se relaciona con la enfermedad o trastorno. A este respecto, la actividad de alfa-2 altera la cascada, y así controla la enfermedad, condición o trastorno.

Hay muchos trastornos mediados por alfa-2 conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, la WO 99/26942.

VII. Composiciones

- 10 Se describen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad segura y efectiva de 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo, sustancialmente libre de 2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo y la sal de monoacetato anhidra del mismo. Como se utiliza aquí, "cantidad segura y efectiva" significa una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inducir significativamente una modificación positiva en la condición a ser tratada, pero suficientemente bajos para evitar efectos colaterales serios (en una relación de beneficio/riesgo razonable), dentro del alcance de un juicio médico profundo. Una cantidad segura y efectiva del compuesto de la invención variará con la edad y la condición física del paciente a ser tratado, la severidad de la condición, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, el portador farmacéuticamente aceptable particular utilizado, y factores similares dentro del conocimiento de y la experiencia del médico que atiende.
- 15
- 20 En adición al compuesto de la invención, las composiciones contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "vehículo farmacéuticamente aceptable," como se utiliza aquí, significa uno o más diluyentes de rellenos líquidos o sólidos compatibles o sustancias de encapsulación que son adecuadas para la administración a un humano o animal inferior. El término "compatible", como se utiliza aquí, significa que los componentes de la composición son capaces de ser mezclados con el compuesto de la invención, y una con otra, de una manera tal que no hay interacción que reduciría sustancialmente la eficiencia farmacéutica de la composición bajo situaciones de uso ordinario. Se describen técnicas para la formulación de composiciones farmacéuticas en Modern Pharmaceutics, Vol. 7, (Banker & Rhodes, editors, 1979); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); and Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, last edición.
- 25

VIII. Ejemplos

30 Ejemplo 1:

Para la detección de 2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo, a niveles de aproximadamente 0.05% y más, en 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo y sus diversas formas de sal, y sus precursores, un experto en la técnica puede emplear metodología de HPLC en fase reversa con detección UV (ultravioleta).

- 35 Un ejemplo de tal una técnica es como sigue

HPLC:	Modelo Hewlett Packard 1100 w/calentador de columna Metatherm		
Columna:	Waters Symmetry Shield RP ₈ ; 4.6mm x 250mm (5µm)		
Temp. De Columna:	40° C		
Flujo:	1.5 ml/min.		
Longitud de onda:	270 nm		
Fase Móvil:	A) CH ₃ CN		
	B) 95% 10mM de NH ₄ Ac pH = 5.0 (Ver adelante para prep.) 5% CH ₃ CN		
Método de Gradiente:	0.00 min.	0% A	100% B
	5.00 min.	0% A	100% B
	50.00 min.	84.2% A	15.8% B
	55.00 min.	0% A	100% B

65.00 min. 0% A 100% B

Preparación de Fase Móvil:

NH₄Ac 50 mM: Peso 3.85 g de NH₄Ac en un frasco volumétrico de 1.0 L. Diluir hasta la marca con agua. Agitar hasta disolver. Ajustar pH a 5.0 con ácido acético. Filtrar a través de filtro de nylon de 0.45 µm.

- 5 NH₄Ac 10 mM: Agregar 400 ml de NH₄Ac 50 mM a un frasco volumétrico de 2.0 L. Diluir hasta la marca con agua.

Análisis de Muestra: Peso 10 mg de muestra en un frasco volumétrico de 10 ml. Agregar ~ 4 ml de DMF al frasco. Sonicar el frasco durante 3 minutos. Diluir hasta la marca con DMF. Mezclar por inversión.

Ejemplo 2:

- 10 En otro ejemplo, para la determinación de niveles bajos (0.1- 10 ppm) de la impureza de 2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo en ciertos precursores para 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo y sus diversas formas de sal, tal como 7-ciano-5-amino-4-metil-bencimidazol y derivado formilado y formas de sal de cada uno, un experto en la técnica podría emplear el siguiente equipo y condiciones, o sistemas relacionados, para HPLC/MS/MS que empareja con ión en fase reversa con un estándar interno, etiquetado, etiquetado estable de la impureza 2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo, tal como ¹⁵N₄-2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo (preparado como se describe en el Ejemplo 4).

Instrumento: sistema HPLC, tal como una bomba Gilson 305 con LEAP CTC PAL Automuestreador, y un espectrómetro de masas Cuadrupolo, tal como un Sciex API4000 con Interfaz de Aspersión Turbo Ión

Columna: Una Waters Symmetry Shield RP₁₈, 2.1 mm x 100 mm, 3.5 µm

Fase Móvil: Un sistema de gradiente que comprende lo siguiente

- 20 Soln A: MeOH/Agua 10/90 Acetato de Amonio 2 mM, Ácido Heptafluorobutírico 5 mM

Soln B: MeOH/Agua 90/10 Acetato de Amonio 2 mM, Ácido Heptafluorobutírico 5 mM

Tiempo (min)	Flujo (mL/min)	%A	%B
Inicial	0.5	70	30
2.0	0.5	70	30
6.0	0.5	0	100
7.0	0.5	0	100
7.1	0.5	70	30
8.0	0.5	70	30

- 25 Para optimizar y calibrar el sistema, un experto en la técnica reconocerá métodos apropiados. Para estas operaciones, el técnico reconocerá que las siguientes muestras podrían ser útiles: 7-ciano-5-amino-4-metil-bencimidazol que es suficientemente libre de la impureza de fenazina (en lo sucesivo la Muestra A), una muestra relativamente pura de la impureza de 2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo (referida en lo sucesivo aquí como Muestra B, preparada como se describe en el Ejemplo 19), y una muestra relativamente pura de la impureza de 2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo etiquetada estable (tal como, ¹⁵N₄-2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo, preparado como se describe en el Ejemplo 4) para ser utilizada como un estándar interno (referido en lo sucesivo aquí como Muestra C). El técnico experto podría preparar de la misma manera soluciones de reserva de las Muestras B y C en un solvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida. Un experto en la técnica reconocerá que las condiciones para la operación del espectrómetro de masas se deben optimizar antes de análisis. Un experto en la técnica puede tomar los métodos descritos adelante para tal optimización.

- 35 Optimización Q1: Una jeringa de 250 µL se debe llenar secuencialmente con soluciones de Muestra B y Muestra C (-1.0 ng/µL) y se hace infusión a 30 µL/min. Este flujo se debe introducir a través de un conector de forma "T" "teed-in"

- 5 (postcolumna) con el efluente de columna a 570 $\mu\text{L}/\text{min}$. El espectrómetro de masas se debe fijar para una resolución de unidad, la ventana Q1 se fija para m/z 200-500 de rango de barrido @ dilatación de 1 ms, y etapa 0.1. El DP y EP, así como otros parámetros del archivo de estado para cada compuesto, se podría optimizar utilizando la "característica de autoajuste" del instrumento. Todos los otros parámetros accesibles, posición de la aguja y gases también se podría optimizar individualmente para sensibilidad.

Optimización MS/MS: La resolución Q1 se debe fijar a nominal. El instrumento se debe fijar en modo hijo con juego de Q3 a la resolución de unidad, juego de ventana Q3 para rango de barrido 20-350 m/z. Se debe optimizar la energía de colisión para producir iones hijo de intensidad suficiente para ser usado para una reacción de ión múltiple que monitorea el esquema de detección (referido de aquí en adelante como MRM).

- 10 El procedimiento de optimización anterior debe resultar en las siguientes condiciones MS/MS:

Cortina de gas	10
Gas 1 Fuente de Ión (psi)	68
Gas 2 Fuente de Ión (psi)	60
Voltaje de Aspersión de Ión (ISV)	1100
Gas CAD:	12
Temperatura de Interferencia de Turbo	750° C
Potencial de Desagrupamiento (DP)	75
Potencial de Entrada (EP)	10
Energía de colisión (CE)	43
Potencial de Salida de Célula de Colisión (CXP)	21
Tipo de Barrido:	MRM
2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo	m/z 304-277
¹⁵ N ₄ -2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo	m/z 308-280

Por ejemplo, un experto en la técnica puede emplear el siguiente método para la calibración y preparación de la muestra.

Calibración y Preparación de la Muestra: Rango de Calibración: 0.1-10 ppm

- 15 Un experto en la técnica debe preparar de manera similar cada muestra múltiples veces, tal como triplicado, utilizando el esquema de preparación delineada adelante.

Se pueden preparar las soluciones de reserva como en la siguiente tabla, técnicas de apreciación para diluciones en serie.

Soluciones de reserva de la Muestra B

- 20 Se pesan 1.47 mg y se disuelven en aproximadamente 1 mL DMF, y luego preparar las siguientes soluciones de reserva:

Reserva 1: 1058 pg/uL de DMF

Reserva 2: 105.8 pg/uL de DMF

Reserva 3: 10.58 pg/uL de DMF

- 25 Soluciones de Reserva de Muestra C

ES 2 482 167 T3

Se pesa 1.09 mg y se disuelve en aproximadamente 1 mL de DMF, y luego preparar la siguiente solución de reserva.

Reserva 4: 1090 pg/μL de DMF

Muestras de Calibración

- 5 Blanco Estándar Interno
Se pesa 1 mg de Muestra A
Se agrega 100 μL de Reserva 4
Se sonica durante 10 min
Se agrega 900 μL de Fase Móvil A
- 10 Se toma una muestra 50 μL del anterior y se diluye a 1 mL con Fase Móvil A
Calibración Estd 1 (0.1 ppm)
Se pesa 1 mg de Muestra A
Se agrega 10 μL de Reserva 3
Se agrega 100 μL de Reserva 4
- 15 Se sonica 10 min
Se agrega 890 μL de Fase Móvil A
Se toma una muestra de 50 μL del anterior y se diluye con 1 mL con Fase Móvil A
Calibración Estd 2 (0.2 ppm)
Se pesa 1 mg de Reserva A
- 20 Se agrega 20 μL de Reserva 3
Se agrega 100 μL de Reserva 4
Se sonica 10 min
Se agrega 880 μL de Fase Móvil A
Se toma una muestra de 50 μL anterior y se diluye con 1 mL con Fase Móvil A
- 25 Calibración Estd 3 (0.5 ppm)
Se pesa 1 mg de Muestra A
Se agrega 50 μL de Reserva 3
Se agrega 100 μL de Reserva 4
Se sonica 10 min
- 30 Se agrega 850 μL de Fase Móvil A
Se toma una muestra de 50 μL del anterior y se diluye con 1 mL con Fase Móvil A
Calibración Estd 4 (1.0 ppm)
Se pesa 1 mg de Muestra A
Se agrega 10 μL de Reserva 2

ES 2 482 167 T3

- Se agrega 100 μ L de Reserva 4
- Se sonica 10 min
- Se agrega 890 μ L de Fase Móvil A
- Se toma una muestra de 50 μ L del anterior y se diluye con 1 mL con Fase Móvil A
- 5 Calibración Estd 5 (2.0 ppm)
- Se pesa 1 mg de Muestra A
- Se agrega 20 μ L de Reserva 2
- Se agrega 100 μ L de Reserva 4
- Se sonica 10 min
- 10 Se agrega 880 μ L de Fase Móvil A
- Se toma una muestra de 50 μ L del anterior y se diluye con 1 mL con Fase Móvil A
- Calibración Estd 6 (5.0 ppm)
- Se pesa 1 mg de Muestra A
- Se agrega 50 μ L de Reserva 2
- 15 Se agrega 100 μ L de Reserva 4
- Se sonica 10 min
- Se agrega 850 μ L de Fase Móvil A
- Se toma una muestra de 50 μ L del anterior y se diluye con 1 mL con Fase Móvil A
- Calibración Estd 7 (10.0 ppm)
- 20 Se pesa 1 mg de Muestra A
- Se agrega 10 μ L de Reserva 1
- Se agrega 100 μ L de Reserva 4
- Se sonica 10 min
- Se agrega 890 μ L de Fase Móvil A
- 25 Se toma una muestra de 50 μ L del anterior y se diluye con 1 mL con Fase Móvil A
- Muestra
- Se pesa 1 mg de la muestra
- Se agrega 100 μ L de Reserva 4
- Se sonica 10 min
- 30 Se agrega 900 μ L de Fase Móvil A
- Se toma una muestra de 50 μ L del anterior y se diluye con 1 mL con Fase Móvil A

Procedimiento de Cuantificación

La cuantificación se puede lograr aplicando software del instrumento, tal como la función "Quantification" del software Analyst 1.2 (que reside en los sistemas de datos API4000) para los datos MRM cromatográficos adquiridos como se

prescribió anteriormente. Las relaciones de área de pico Analito: Estándar interno se podrían utilizar para generar una curva analítica estándar. Los niveles de 2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo en muestras no conocidas, podrían entonces determinarse al medir primero las relaciones de Analito análogo: Estándar Interno para cada muestra no conocida, luego se referencian estos versus la curva analítica estándar. Un experto en la técnica debe determinar de forma similar los valores medios para las muestras preparadas mediante análisis de réplica.

Ejemplo 3:

Para la determinación de los niveles (ppb) bajos de la impureza de fenazina en 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-benzimidazol-4-carbonitrilo y sus diversas formas de sal, un experto en la técnica puede emplear metodología de HPLC en fase reversa con detección de fluorescencia. Se provee un ejemplo adecuado.

10 Instrumento: Un sistema HPLC que es equipado con una bomba isocrática, inyector, columna HPLC en fase reversa, calentador de columna y detector de fluorescencia.

Columna: una Waters Symmetry Shield RP₁₈, 4.6 mm x 150 mm, 3.5 μm, se mantiene a 40°C.

Fase Móvil: un regulador metanol:acetonitrilo:fosfato/citrato (2:3:5 -v/v/v). El regulador fosfato/citrato está comprendido de Na₂HPO₄ 20 mM /ácido cítrico 5 mM, se ajusta a pH 6.4 con NaOH 1N o H₃HPO₄H₂O 1:1

15 Rata de flujo: 1.0 mL/min

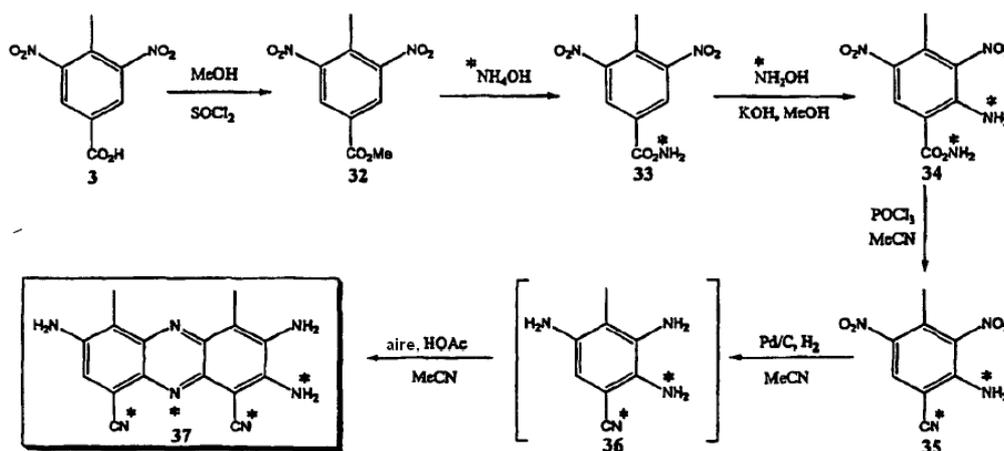
Longitud de onda de Excitación: 450 nm

Longitud de onda Emisión: 570 nm

Volumen de Inyección: 200 μL

Ejemplo 4:

20 Síntesis de ¹⁵N₄-2,3,7-Triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo (37) (Un Análogo Etiquetado Estable del compuesto 2)



Metil éster del Ácido 4-Metil-3,5-dinitro-benzoico (32)

25 A una mezcla de ácido 4-metil-3,5-dinitro-benzoico (3) (35.1 g, 155mmol) en metanol anhidro (250 mL) se agrega lentamente cloruro de tionilo (4 mL, 54 mmol). La solución resultante se calienta a reflujo durante 16 horas. La solución se enfría a temperatura ambiente y luego se enfría adicionalmente en un baño agua-hielo. El sólido que se forma se filtra y se seca para dar metil éster del ácido 4-metil-3,5-dinitro-benzoico (32) (33.5 g, 139.5 mmol, 90% de rendimiento), como un sólido blanco cristalino.

¹⁵N-4-Metil-3,5-dinitro-benzamida (33)

30 A una mezcla de metil éster del ácido 4-metil-3,5-dinitro-benzoico, (32) (2.0 g, 8.3 mmol) en DMF (20 mL) se agrega solución de hidróxido de amonio ¹⁵N 5.9 M (5 g, 29.5 mmol). La reacción luego se tapa y se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se vierte en un embudo de separación con cloruro de metileno

(50 mL) y la solución orgánica resultante se extrae con agua (50 mL). La porción orgánica se seca entonces sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra, y se concentra en un evaporador rotatorio para proporcionar un sólido color bronce que se purifica mediante cromatografía instantánea (sílica, acetato de etilo al 35% en hexanos) para proveer ¹⁵N-4-metil-3,5-dinitro-benzamida (33) (1.19 g, 5.3 mmol, 64% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

5 ¹⁵N₂-2-Amino-4-metil-3,5-dinitro-benzamida (34)

A una mezcla de ¹⁵N-4-metil-3,5-dinitro-benzamida (33) (1.0 g, 4.4 mmol) en metanol (50 mL) se agrega clorhidrato de ¹⁵N-hidroxilamina (0.62 g, 8.8 mmol). La mezcla resultante se agita en un baño de hielo como una solución saturada de hidróxido de potasio en metanol (5.5 mL), se agrega gota a gota, para mantener una temperatura de reacción cerca de 15°C. Después que la adición se completa, el baño de hielo se remueve y se permite agitar la reacción a temperatura ambiente durante la noche. El pH de la mezcla de reacción se ajusta entonces a aproximadamente 7 mediante la adición lenta de ácido acético (aproximadamente 1.2 mL). La reacción se concentra entonces en un evaporador rotatorio y el residuo resultante se resuspende en metanol (25 mL). La mezcla resultante se agita rápidamente a medida que se agrega agua (125 mL) durante varios minutos. La mezcla es entonces enfriada en un baño de hielo durante una hora y el sólido obtenido se filtra y se seca para proveer ¹⁵N₂-2-amino-4-metil-3,5-dinitro-benzamida (34) (486 mgs, 2.0 mmol, 46% de rendimiento) como un sólido color café.

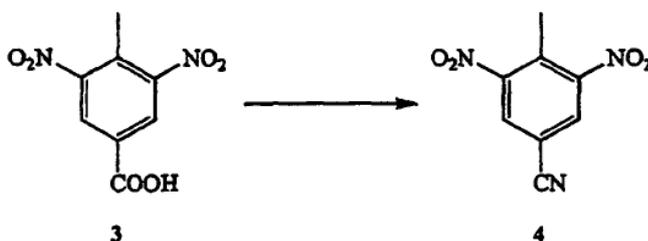
15 ¹⁵N₂-2-Amino-4-metil-3,5-dinitro-benzonitrilo (35)

A una solución de ¹⁵N₂-2-amino-4-metil-3,5-dinitro-benzamida (34) (470 mgs, 1.9 mmol) en acetonitrilo anhidro (3 mL) se agrega lentamente oxiclورو de fósforo (0.55 mL, 5.8 mmol, 3.0 equiv.). La mezcla se calienta entonces a reflujo durante 2.5 horas. La solución se enfría entonces a temperatura ambiente y se agrega lentamente agua (3 mL) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agita vigorosamente hasta que los sólidos se precipitan y luego se enfrían en un baño de agua hielo durante 45 minutos. El sólido color bronce resultante se filtra y se seca para proveer ¹⁵N₂-2-amino-4-metil-3,5-dinitrobenzonitrilo (35) (144 mg, 0.64 mmol, 34 % de rendimiento).

20 ¹⁵N_{4,2,3,7}-Triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo (37)

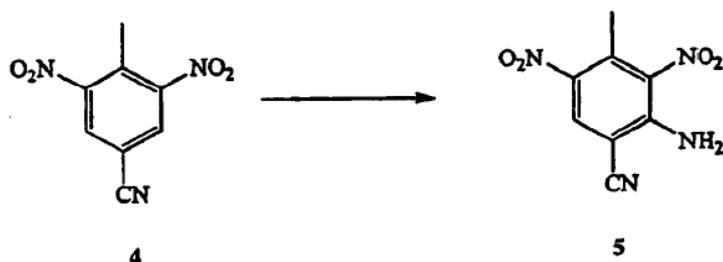
Una mezcla de ¹⁵N₂-2-amino-4-metil-3,5-dinitro-benzonitrilo (35) (144 mgs, 0.64 mmol), 10% de Pd sobre carbono (30 mg) y acetonitrilo (15 mL) se agita bajo presión de hidrógeno (40 psi) durante 6 horas. La mezcla luego se filtra a través de un disco de filtro de 0.45 micrón, y la solución obtenida se concentra en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se coloca bajo alto vacío para proporcionar 114 mgs de intermediario triamina (36) como un sólido café oscuro. Se agregan acetonitrilo (3 mL) y agua (3 mL) al sólido, y luego se agrega HCl 0.5 N hasta que se obtiene un pH de 4.8. Esta solución luego se calienta a 40° C y se airea durante 7 hrs tiempo durante el cual se precipitan los sólidos. La mezcla se enfría en un baño de hielo durante 15 minutos y el sólido obtenido se filtra y se seca para proveer ¹⁵N_{4,2,3,7}-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo (37) (70 mg, 0.23 mmol, 36% durante 2 etapas), como un sólido café oscuro.

Ejemplo 5:



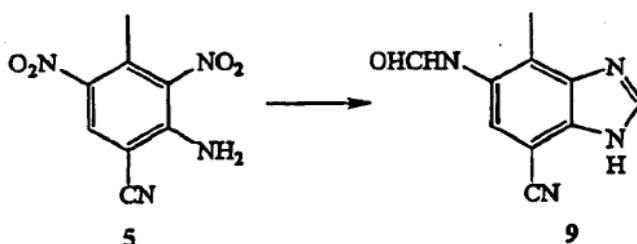
35 Preparación de 4-Metil-3,5-dinitrobenzonitrilo (4)

Se agrega oxiclورو de fósforo (27.2 kg) durante 30 minutos a una mezcla de ácido 4-metil-3,5-dinitrobenzoico (3) (20.7 kg) y sulfamida (19.9 kg) en sulfolano (118 kg). La mezcla se calienta a aproximadamente 120°C y se madura durante aproximadamente 8 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega agua (104 L) y la mezcla se enfría a aproximadamente 5°C para cristalizar el producto. Después de madurar por lo menos 1.5 horas, el producto se aísla a través de centrifugación, y se lava con agua (142 L). El producto se remueve entonces de la centrifuga y se seca en un secador de bandeja de convección a aproximadamente 60°C hasta que se completa el secado para proveer 4-metil-3,5-dinitrobenzonitrilo (4) (17.3 kg, 91% de rendimiento) como un sólido color bronce.



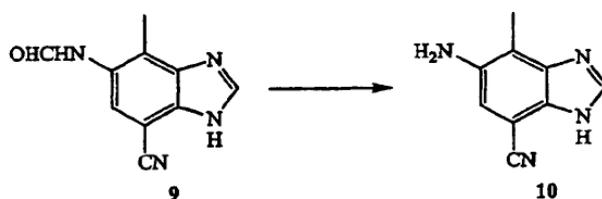
Preparación de 2-Amino-4-metil-3,5-dinitrobenzonitrilo (5)

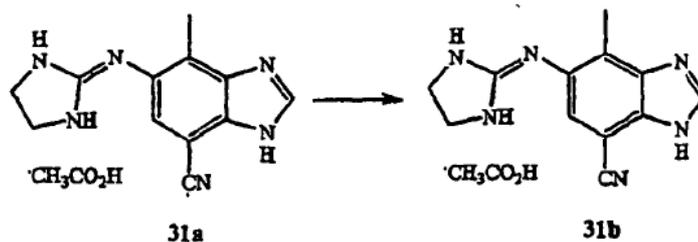
Una solución de 4-metil-3,5-dinitrobenzonitrilo (4) (10.5 kg), 4-amino-1,2,4-triazol (17.0 kg) y sulfóxido de dimetilo (68.6 kg) se dosifica en una mezcla de t-butóxido de litio (12.2 kg) y sulfóxido de dimetilo (106.6 kg) durante aproximadamente 50 minutos, mientras que mantiene la temperatura de cada solución a aproximadamente 20-25°C. Después de madurar a aproximadamente 20 – 25°C durante aproximadamente 2 horas, se dosifica ácido acético (8.9 kg) en la mezcla de reacción a aproximadamente 20°C durante aproximadamente 10 minutos. El producto se cristaliza al dosificar agua (158 L) en la mezcla de reacción durante aproximadamente 1.5 horas a aproximadamente 20°C. La suspensión del producto se enfría a aproximadamente 10-15°C y se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 45 minutos. La suspensión resultante se filtra, y se lava con agua (106 L). La torta húmeda obtenida se seca en un secador de bandejas de vacío a aproximadamente 50°C y 30 torr hasta que se completa el secado para proveer 2-amino-4-metil-3,5-dinitrobenzonitrilo (5) (9.8 kg, 87 % de rendimiento) como un sólido color naranja-café.



15 Preparación de 6-(Formilamino)-7-metil-1H-benzimidazol-4-carbonitrilo (9)

Una mezcla de catalizador de platino sobre carbono (sulfurado) (5.3 kg de Engelhard C3759), ácido fórmico (86.8 kg) y agua (28.4 L) se calienta a aproximadamente 95°C. una mezcla de 2-amino-4-metil-3,5-dinitrobenzonitrilo (5) (10.9 kg), ácido fórmico (28 kg) y agua (8 L) se agrega entonces a la solución que contiene el catalizador durante aproximadamente 45 minutos, mientras que mantiene la temperatura de la mezcla que contiene catalizador a aproximadamente 95°C. El vaso que contiene la anterior mezcla de ácido 2-amino-4-metil-3,5-dinitrobenzonitrilo/agua/fórmico inicial se enjuaga entonces con agua (5.5 L) y la solución enjuagada se agrega a la mezcla que contiene catalizador. La mezcla que contiene catalizador resultante se agita entonces a aproximadamente 95°C durante aproximadamente 30 minutos. Después que la mezcla se enfría a aproximadamente 35-45°C, la mezcla se filtra para remover el catalizador y el catalizador filtrado se lava con 96% de ácido fórmico (32.3 kg). El filtrado que contiene el producto combinado se coloca bajo vacío y se calienta (desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 60°C), y se destila ácido fórmico/agua, hasta que se recolectan aproximadamente 98.4 kg de destilado. En este punto, se agrega metanol (109.1 kg) a la mezcla que contiene el producto. La mezcla se enfría gradualmente a aproximadamente 5°C, durante un periodo de aproximadamente 1 hora, y se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se filtra entonces y la torta de filtro del producto se lava con metanol (42.5 kg). El producto se seca entonces en un secador de bandejas de vacío, a una temperatura de aproximadamente 45-50°C y un vacío de aproximadamente 70 torr hasta secar para obtener 6-(Formilamino)-7-metil-1H-benzimidazol-4-carbonitrilo (9) (6.4 kg, 65% de rendimiento).

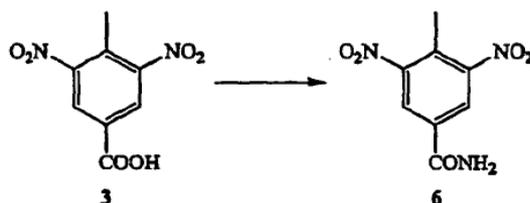




Recristalización de la sal de ácido acético de 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo anhidra, (1:1) (31b)

5 Una mezcla de sal de ácido acético 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo anhidra cruda, (1:1) (31a) (4.1 kg), carbono activado (1.2 kg, Darco G-60) y metanol (92.3 kg) se agita a reflujo (aproximadamente 65° C) durante aproximadamente 1 hora. La mezcla luego se enfría a aproximadamente 40° C y el carbono activado se remueve a través de filtración. El filtrado que contiene el producto se calienta entonces a aproximadamente 65° C y se destila metanol hasta aproximadamente 81 L que permanece en el vaso de reacción. Como se continúa la destilación (aproximadamente 50-60° C) se agrega entonces acetonitrilo precalentado (un total de aproximadamente 130.5 kg) a una rata para mantener un volumen constante en el vaso, hasta que se alcanza una temperatura constante del recipiente (aproximadamente 84° C). La mezcla resultante se enfría a aproximadamente 30° C a una rata de aproximadamente 1° C/minuto, y se enfría entonces a aproximadamente 0° C a una rata de aproximadamente 0.5° C/minuto. La mezcla se mantiene entonces a aproximadamente 0° C durante aproximadamente 11 horas y luego la suspensión se filtra. La torta de producto se lava con acetonitrilo (aproximadamente 23.7 kg). El producto se seca entonces en un secador de bandejas de vacío, a una temperatura de aproximadamente 45-50° C y un vacío de aproximadamente 10 torr durante aproximadamente 14 horas, para proveer la sal de ácido acético de 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo anhidra, (1:1) (31b) (2.9 kg, 71% de rendimiento).

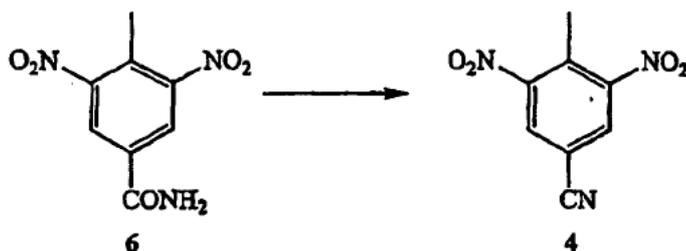
Ejemplo 6:



20

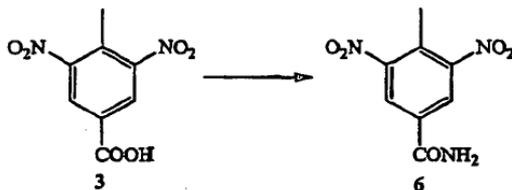
Preparación de 4-Metil-3,5-dinitrobenzamida (6)

25 Una mezcla de ácido 4-metil-3,5-dinitrobenzoico (48.2 kg) (3) y sulfamida (50.1 kg) en piridina (197 kg) se calienta a reflujo (aproximadamente 115 - 120°C) durante aproximadamente 1.5 horas. La solución se enfría entonces a temperatura ambiente y se agrega agua (178 kg) durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se enfría entonces a aproximadamente -5° C y se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 1 hora. La suspensión del producto se centrifuga y los sólidos obtenidos se lavan con agua (621 L). El producto se seca en un secador de bandejas de vacío a una temperatura de aproximadamente 65° C y un vacío de aproximadamente 10 torr para proveer 4-metil-3,5-dinitrobenzamida (6) (43.8 kg, 91.3% de rendimiento).



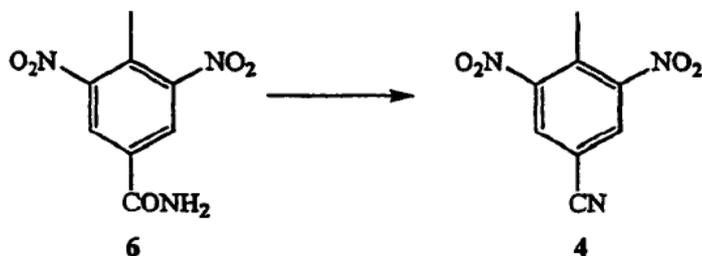
30 Preparación de 4-Metil-3,5-dinitrobenzonitrilo (4)

5 Se agrega oxiclورو de fósforo (91.3 kg) durante aproximadamente 30 minutos en una mezcla de 4-metil-3,5-dinitrobenzamida (6) (66.6 kg) en acetonitrilo (250.2 kg). La mezcla se calienta a reflujo (aproximadamente 80°C) durante aproximadamente 2.5 horas. La solución se enfría entonces a temperatura ambiente y se agrega a agua (335 L) durante aproximadamente 1.5 hora, mientras que se mantiene una temperatura de menos de aproximadamente 30° C. La mezcla se enfría a aproximadamente 5° C y se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 18 horas. El producto que se precipita se aísla a través de centrifugación, se lava con agua (469 L), y se seca en un secador de bandejas de convección a aproximadamente 45° C durante aproximadamente 22 horas para proveer 4-metil-3,5-dinitrobenzonitrilo (4) (59 kg, 96% de rendimiento).

Ejemplo 7:

Preparación de 4-Metil-3,5-dinitrobenzamida (6)

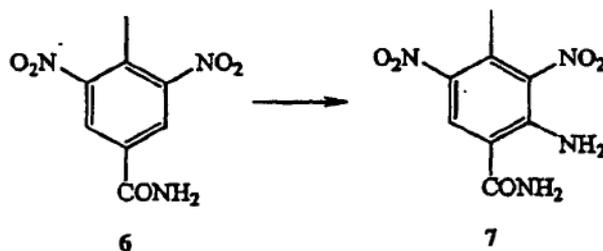
15 A una suspensión de ácido 4-metil-3,5-dinitrobenzoico (3) (1.5 g) en acetonitrilo (22.5 g, 30 mL) y trietilamina (0.87 g, 1.2 mL) a -10° C se agrega lentamente una solución de metilcloroformiato (0.723 g, 0.6 mL) en acetonitrilo (2.25 g, 3 mL). La mezcla resultante se agita a -10° C durante aproximadamente 1 hora, después de lo cual se burbujea gas amoníaco (exceso) a través de la mezcla durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla resultante se le permite madurar a aproximadamente -5 a -10° C durante 12 horas, después de lo cual la mezcla se agrega a una mezcla de hielo y agua (100 mL). El sólido que se precipita se filtra y se seca para proveer 4-metil-3,5-dinitrobenzamida (6) (1.36 g, 91% de rendimiento).

Ejemplo 8:

Preparación de 4-Metil-3,5-dinitrobenzonitrilo (4)

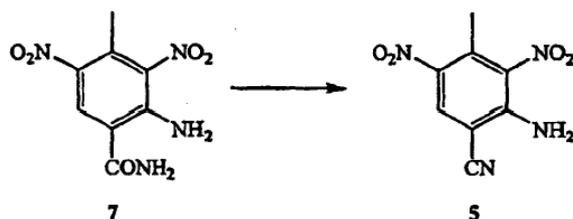
25 Se agrega pentacloruro de fósforo (1.082 g) durante aproximadamente 30 minutos en una mezcla de 4-metil-3,5-dinitrobenzamida (6) (1.04 g) en acetonitrilo (20 mL, 15 g). La mezcla se calienta entonces a aproximadamente 60° C durante aproximadamente 4 horas. La solución se enfría entonces a temperatura ambiente y se agrega lentamente a una mezcla de hielo y agua (20 mL). La mezcla se enfría a aproximadamente 5° C, después de lo cual se agrega hidróxido de amonio hasta que se alcanza un a pH de aproximadamente 8. El producto que se precipita se filtra, se lava con agua (10 mL), y se seca para proveer 4-metil-3,5-dinitrobenzonitrilo (4) (0.72 g, 75% de rendimiento).

Ejemplo 9:



Preparación de 2-Amino-4-metil-3,5-dinitrobenzamida (7)

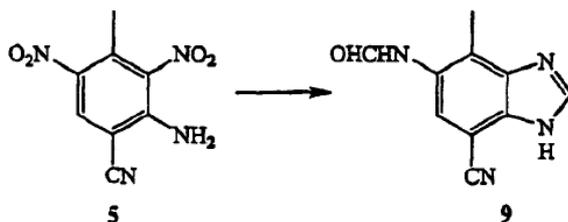
Una solución de 4-metil-3,5-dinitrobenzamida (6) (15.1 kg) en sulfóxido de dimetilo (95.6 kg) se agrega a una solución de 4-amino-1,2,4-triazol (21.6 kg) y tert-butóxido de potasio (21.7 kg) en sulfóxido de dimetilo (144.5 kg) a una proporción para mantener una temperatura de aproximadamente 20° C. Se permite agitar la mezcla durante aproximadamente 30 minutos, después de lo cual se agregan cantidades adicionales de 4-amino-1,2,4-triazol (5.5 kg) y tert-butóxido de potasio (3.7 kg). Se permite agitar la mezcla durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 20° C, y se agrega entonces la mezcla, durante un periodo de aproximadamente 30 minutos, a una solución fría (aproximadamente 5°C) de agua (347 kg) y ácido acético (15 kg), permitiendo elevar la temperatura a aproximadamente 25° C. El vaso que contiene la mezcla de reacción inicial se enjuaga entonces con agua (87 kg) y la solución enjuagada también se agrega a la solución de ácido acético. La mezcla resultante se enfría a aproximadamente 5° C y se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 30 minutos, después de lo cual la mezcla se filtra y los sólidos obtenidos se lavan con agua (82 kg). Los sólidos se secan entonces en un secador de bandejas de vacío durante aproximadamente 19 horas, a una temperatura de aproximadamente 50° C y un vacío de aproximadamente 15 torr, para proveer 2-amino-4-metil-3,5-dinitrobenzamida (7) (13.6 kg, 84% de rendimiento).



Preparación de 2-Amino-4-metil-3,5-dinitrobenzonitrilo (5)

A una mezcla de 2-amino-4-metil-3,5-dinitrobenzamida (7) (12.5 kg) en acetonitrilo (78.4 kg) se agrega oxiclóruo de fósforo (14.8 kg) durante un periodo de aproximadamente 35 minutos. La mezcla se calienta entonces a reflujo. Después de aproximadamente 3.25 horas, la mezcla se enfría a aproximadamente 25° C y se agrega a agua (245 kg). El vaso que contiene la mezcla anterior de reacción se enjuaga con acetonitrilo (16 kg) y la solución enjuagada también se agrega a la solución detenida de agua anteriormente mencionada. La solución detenida se enfría entonces a aproximadamente 5° C durante un periodo de aproximadamente 2 horas. La solución detenida se filtra entonces, el vaso que contiene la solución detenida anterior se enjuaga con agua (93 kg), y la solución enjuagada se pasa a través del filtro que contiene producto. El producto obtenido se seca entonces en un secador de bandejas de vacío, a una temperatura de aproximadamente 47° C y un vacío de aproximadamente 12 torr, para proveer 2-amino-4-metil-3,5-dinitrobenzonitrilo (5) (9.6 kg, 83.5% de rendimiento).

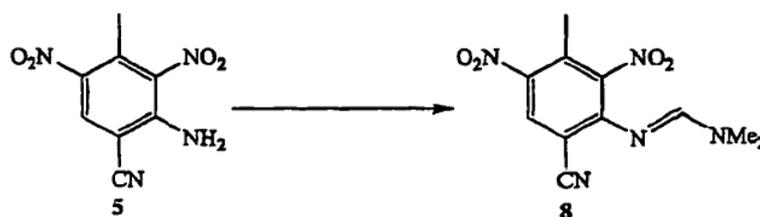
Ejemplo 10:



Preparación de 6-(Formilamino)-7-metil-1H-benzimidazol-4-carbonitrilo (9)

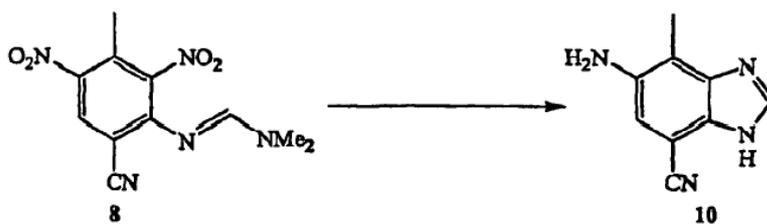
Una mezcla de 2-amino-4-metil-3,5-dinitrobenzonitrilo (5) (22.2 g), catalizador de platino sobre carbono al 5% (sulfurado) (2.2 g, 57.8% de contenido de humedad, Engelhard-Rome, Italia, 43045), platino sobre carbono al 5% con vanadio al 1% (1.22 g, 61.74% de contenido de humedad, Degussa, CF 1082 XBA/W) y ácido fórmico acuoso al 80% (328 g) se calienta a aproximadamente 90° C, durante aproximadamente 50 minutos. La mezcla que contiene catalizador resultante se agita entonces a aproximadamente 90-93° C durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se enfría entonces a aproximadamente 25° C y se filtra a través de Celita para remover el catalizador. La torta de filtro se lava con ácido fórmico acuoso al 80% (50 g), y el filtrado que contiene producto combinado (aproximadamente 377 g) se coloca bajo vacío (aproximadamente 30 mbar) y se calienta (45° C), y se destila ácido fórmico/agua, hasta que quedan aproximadamente 150 g de la mezcla que contiene producto. Se agrega metanol (aproximadamente 150 mL) a la mezcla que contiene producto a una temperatura de aproximadamente 45° C. Después de mantener la mezcla a una temperatura de aproximadamente 45° C durante aproximadamente 15 minutos, la mezcla se enfría gradualmente a aproximadamente 0° C, durante un periodo de aproximadamente 30 minutos, y se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se filtra entonces y la torta de filtro del producto se lava con metanol (aproximadamente 74 mL). El producto se seca entonces, a una temperatura de aproximadamente 45-50° C y un vacío de aproximadamente 25 mbar, para obtener 6-(Formilamino)-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo (9) (15.3 g, 76 % de rendimiento).

Ejemplo 11:



Preparación de N'-(6-Ciano-3-metil-2,4-dinitro-fenil)-N,N-dimetil-metanimidamida (8)

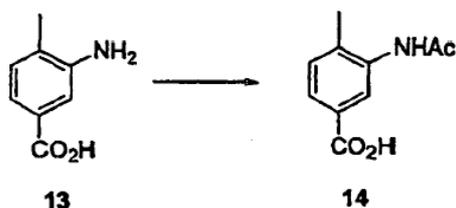
A una suspensión de 2-amino-4-metil-3,5-dinitrobenzonitrilo (5) (3.129 g, 14.1 mmol) en tolueno anhidro se agrega N,N-dimetilformamida dimetil acetal (4 mL). La mezcla resultante se calienta a aproximadamente 100° C durante aproximadamente 2.5 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y el solvente se remueve utilizando un evaporador rotatorio. El residuo se seca para proveer N'-(6-Ciano-3-metil-2,4-dinitro-fenil)-N,N-dimetil-metanimidamida (8) cruda (3.85 g, 99% de Rendimiento) como un sólido rojo.



Preparación de 6-Amino-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo (10)

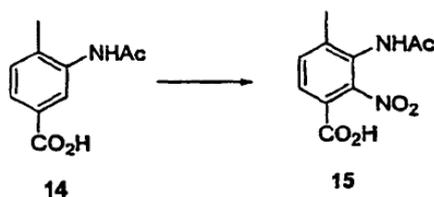
Una mezcla de N'-(6-ciano-3-metil-2,4-dinitro-fenil)-N,N-dimetil-metanimidamida (8) (0.607 g, 2.42 mmol) y paladio sobre carbono al 10% (0.23 g de humedecido con al 50%) y metanol (60 mL) se agita bajo presión de hidrógeno (43 psi) durante aproximadamente 4.5 horas. El vaso se lava entonces abundantemente con nitrógeno y la mezcla se calienta a 60° C durante aproximadamente 2.5 horas. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y luego se filtra a través de una paño de Celita. El solvente se evapora entonces en vacío para proveer 6-Amino-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo (10) (0.426 g, >100% de Rendimiento crudo), como un sólido café.

Ejemplo 12:



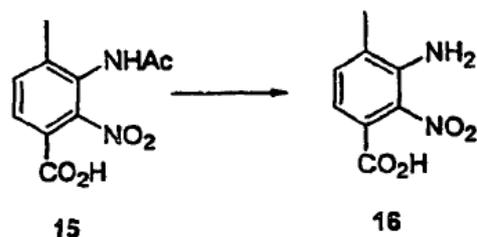
Preparación de Ácido 3-(Acetilamino)-4-metilbenzoico (14)

5 Una mezcla de ácido 3-amino-4-metilbenzoico (13) (27.23 g, 180.2 mmol) y ácido acético (190 mL) se calienta a 60° C, y se introduce anhídrido acético (120 mL, 1300 mmol) a la mezcla de reacción durante aproximadamente 0.25 horas. La mezcla de reacción luego se calienta a reflujo y se agita durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla se enfría entonces a temperatura ambiente, y el sólido obtenido se filtra, se lava con agua (100 mL), y se seca para proveer Ácido 3-(Acetilamino)-4-metilbenzoico (14) como un sólido de color rosa claro (26.37 g, 76% de rendimiento).



10 Preparación de ácido 3-(Acetilamino)4-metil-2-nitrobenzoico (15):

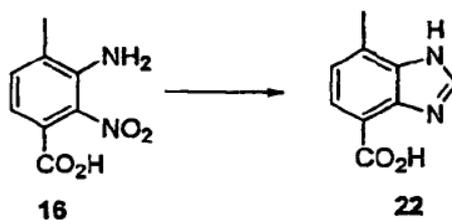
15 Se enfría ácido nítrico humeante (100 mL, 2.4 mol) a aproximadamente 0° C (baño de hielo/acetona/agua) y se agrega Ácido 3-(Acetilamino)-4-metilbenzoico (14) (24.567 g, 127.2 mmol) en pequeñas porciones durante aproximadamente 30 minutos, a una proporción para mantener la temperatura de reacción interna < 5° C. La mezcla de reacción heterogénea se agita entonces a aproximadamente 0° C durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se agrega entonces a agua helada (300 mL) y se agita durante aproximadamente 1 hora. El sólido obtenido se filtra y se seca para proveer una mezcla de ácido 3-N-acetil-4-metil-2-nitro benzoico (5) y ácido 3-N-acetil-4-metil-5-nitro benzoico, en una relación de aproximadamente 78:22 (27.79 g, Rendimiento Combinado del 92%). Una porción de esta mezcla (23.458 g) se recristaliza a partir de ácido acético (300 mL) para dar Ácido 3-(Acetilamino)-4-metil-2-nitrobenzoico (15), como un sólido blanco (15.370 g, 51% de rendimiento).



20

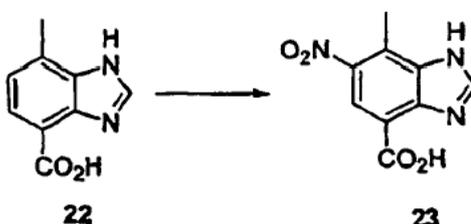
Preparación de Ácido 3-Amino-4-metil-2-nitrobenzoico (16):

25 A una solución acuosa al 70% de H₂SO₄ (100 mL) se agrega Ácido 3-(Acetilamino)-4-metil-2-nitrobenzoico (15) (14.30 g, 60.00 mmol), y la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 115° C durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla se enfría entonces a temperatura ambiente, se agrega a agua helada (250 mL) y se mantiene a aproximadamente 0° C durante aproximadamente 30 minutos. El sólido resultante se filtra, se lava con agua (100 mL), y se seca para proveer ácido 3-amino-4-metil-2-nitrobenzoico (16) como un sólido de color de óxido (7.17 g, 61% de rendimiento).



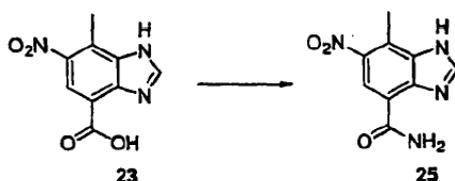
Preparación de ácido 7-Metil-1H-benzimidazol-4-carboxílico (22)

5 Una mezcla de ácido 3-amino-4-metil-2-nitrobenzoico (16) (6.883 g, 35.10 mmol), Pd/C al 10% [0.3 g, Pd/C seco al 10%] y ácido fórmico acuoso 75% (60 mL) se calienta a reflujo durante aproximadamente 15 horas. La mezcla de reacción se enfría entonces a temperatura ambiente y se filtra a través de un paño de Celita, y el filtrado resultante se concentra in vacuo a un sólido beige. Los sólidos se trituran en metanol caliente (50 mL), se enfría lentamente a temperatura ambiente, y se filtra para dar el ácido 7-Metil-1H-benzimidazol-4-carboxílico (22), como sólido beige (5.26 g, 85% de rendimiento).



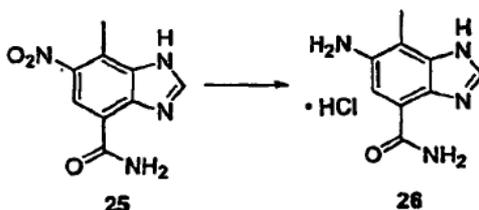
10 Preparación de ácido 7-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-4-carboxílico (23)

15 Una mezcla de ácido 7-Metil-1H-benzimidazol-4-carboxílico (22) (4.944 g, 28.10 mmol) y H₂SO₄ concentrado (30 mL) se calienta a aproximadamente 60° C para obtener una solución que luego se enfría a aproximadamente 0° C. A esta solución se agrega porción a porción KNO₃ (3.12 g, 30.9 mmol), para mantener la temperatura de reacción interna < 10° C. Luego de completar la adición, la fuente de enfriamiento se remueve y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla se agita durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se agrega entonces a agua helada (100 mL) y se mantiene a aproximadamente 0° C durante aproximadamente 4 horas. Los sólidos resultantes se filtran, se lavan con agua, y se secan para proveer ácido 7-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-4-carboxílico (23) como un sólido blancuzco (6.12 g, 98% de rendimiento).



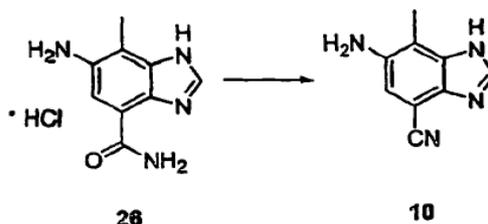
20 Preparación de 7-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-4-carboxamida (25)

25 Una mezcla de ácido 7-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-4-carboxílico (23) (0.692 g, 3.12 mmol), sulfamida (0.600 g, 6.26 mmol), y piridina (8 mL) se calienta a reflujo durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción heterogénea resultante se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua (10mL) y se enfría a 0° C durante 1 hora. Los sólidos que se forman se filtran, se lavan con agua (10 mL) y metanol (10 mL), y se secan para obtener 7-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-4-carboxamida (25) como un sólido de color crema (0.586 g, 85% de rendimiento).



Preparación de la sal de ácido clorhídrico de la 6-Amino-7-Metil-1H-benzimidazol-4-carboxamida, (26)

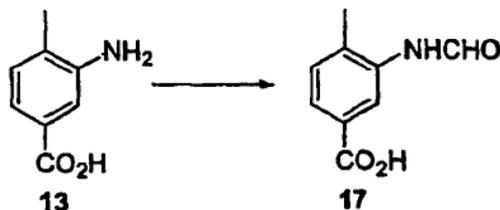
- 5 Una suspensión de 7-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-4-carboxamida (25) (0.533 g, 2.42 mmol), Pd/C (Pd/C al 10%, 0.07g), HCl acuoso 1M (15 mL) y metanol (4mL) se hidrogena a presión de hidrógeno de 40 psi durante aproximadamente 3 horas. Cuando ha cesado la absorción de hidrógeno, la mezcla de reacción se filtra a través de un paño de Celita y el filtrado se concentra in vacuo a un sólido blanco. El sólido blanco se recrystaliza a partir de etanol/agua (3/1 v/v) para proveer la sal de ácido clorhídrico de la 6-Amino-7-Metil-1H-benzimidazol-4-carboxamida, (26) como un sólido blanco (0.421 g, 77% de rendimiento).



Preparación de 6-Amino-7-Metil-1H-benzimidazol-4-carbonitrilo (10)

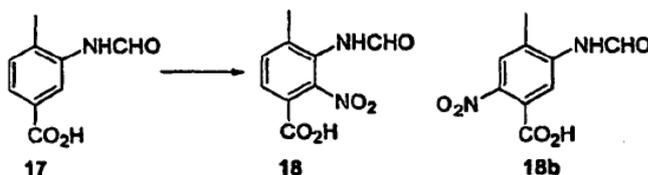
- 10 Una suspensión de la sal de ácido clorhídrico 6-Amino-7-Metil-1H-benzimidazol-4-carboxamida, (26) (0.425 g, 1.88 mmol), en POCl₃ (3 mL, 32.2 mmol), y DMF (aproximadamente 2 gotas) se calienta a reflujo durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, el POCl₃ se remueve in vacuo, y los sólidos obtenidos se disuelven en agua (10 mL) y se agitan durante aproximadamente 1 hora. Se agrega NH₄OH saturado a la solución acuosa resultante hasta que se logra un pH de aproximadamente 8. La mezcla se enfría durante la noche y los sólidos obtenidos se filtran para proveer 6-Amino-7-Metil-1H-benzimidazol-4-carbonitrilo (10) como un sólido amarillo claro (0.226 g, 70% de rendimiento).

Ejemplo 13:



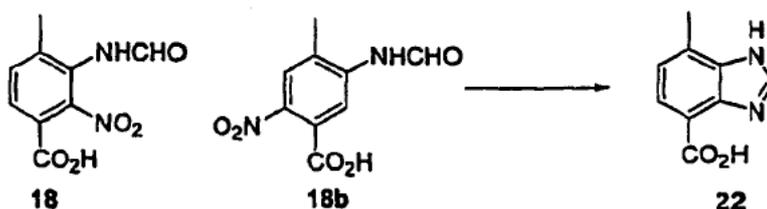
Preparación de Ácido 3-(Formilamino)4-metilbenzoico (17)

- 20 Una mezcla de ácido 3-amino-4-metilbenzoico (13) (22.139 g, 146.5 mmol) y ácido fórmico acuoso al 90% (200 mL) se calienta a reflujo durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se agrega a agua helada (400 mL) y se agita durante aproximadamente 15 minutos. Los sólidos obtenidos se filtran y se secan para obtener ácido 3-(formilamino)-4-metilbenzoico (17), como un sólido púrpura-rosa claro en escamas (23.213 g, 88% de rendimiento).



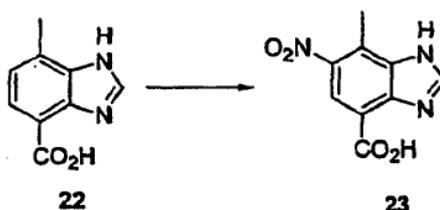
- 25
- 30 Preparación de ácido 3-(Formilamino)-4-metil-2-nitrobenzoico (18):
- Ácido nítrico humeante (70 mL) se enfría aproximadamente 0° C y ácido 3-(formilamino)-4-metilbenzoico (17) (18.630 g, 103.9 mmol) se agrega en pequeñas porciones durante aproximadamente 45 minutos, a una proporción tal para mantener la temperatura de reacción interna < 5° C. La mezcla de reacción homogénea se agita a aproximadamente 0° C durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se agrega entonces a agua helada (300 mL) y se agita durante aproximadamente 1 hora. Los sólidos que se forman se filtran y se secan para proveer una

mezcla de ácido 3-(Formilamino)-4-metil-2-nitrobenzoico (18) y ácido 3-(Formilamino)-4-metil-6-nitrobenzoico (18b) en una proporción de aproximadamente 66:34 (21.188 g, Rendimiento Combinado del 91%).



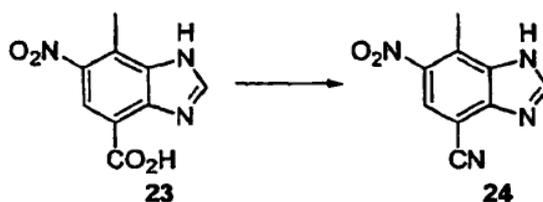
Preparación de ácido 7-Metil-1H-benzimidazol-4-carboxílico (22)

- 5 Una mezcla de ácido 3-(Formilamino)-4-metil-2-nitrobenzoico (18) y ácido 3-(Formilamino)-4-metil-6-nitrobenzoico (18b) en una relación de aproximadamente 66:34 (9.999 g, 44.56 mmol) y Pd/C (10%, 2 g, Pd 4 % mol) en ácido fórmico acuoso al 75% (120 mL, 0.5 M) se calienta a reflujo durante aproximadamente 15 horas. La mezcla de reacción luego se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de un paño de Celita, y el filtrado se concentra in vacuo a un sólido beige. Los sólidos se trituran en metanol caliente (50 mL), se enfría lentamente a temperatura ambiente, y se filtra para dar el ácido 7-Metil-1H-benzimidazol-4-carboxílico (22) como sólido beige (5.564 g, 98% de rendimiento, con base en la cantidad de ácido 3-(Formilamino)-4-metil-2-nitrobenzoico (18) en la mezcla de material de partida).



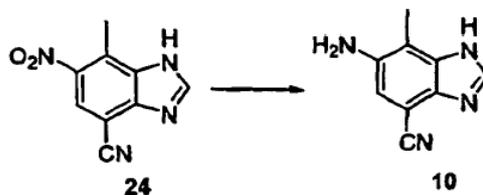
Preparación de ácido 7-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-4-carboxílico (23)

- 15 Una mezcla de ácido 7-Metil-1H-benzimidazol-4-carboxílico (22) (4.944 g, 28.10 mmol) y H₂SO₄ concentrado (30 mL) se calienta a aproximadamente 60° C para obtener una solución que luego se enfría a aproximadamente 0° C. A esta solución se agrega KNO₃ (3.12 g, 30.9 mmol) porción a porción, para mantener la temperatura de reacción interna < 10° C. Luego de completar la adición, la fuente de enfriamiento se remueve y se deja calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla se agita durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se agrega entonces a agua helada (100 mL) y se mantiene a aproximadamente 0° C durante aproximadamente 4 horas. Los sólidos resultantes se filtran, se lavan con agua, y se secan para proveer ácido 7-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-4-carboxílico (23) como un sólido blancuzco (6.12 g, 98% de rendimiento).



Preparación de 7-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-4-carbonitrilo (24)

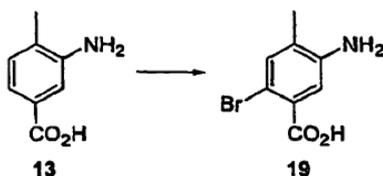
- 25 Una mezcla de ácido 7-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-4-carboxílico (23) (16.99 g, 76.90 mmol), POCl₃ (15.76 mL, 169 mmol), y sulfamida (14.767 g, 154 mmol) en sulfolano (77 mL) se calienta a aproximadamente 120° C durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega a agua helada (1 L). La mezcla resultante se enfría a aproximadamente 0° C se filtra para proveer 7-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-4-carbonitrilo (24), como un sólido blancuzco (12.54 g, 80% de rendimiento).



Preparación de 6-Amino-7-metil-1H-benzimidazol-4-carbonitrilo (10):

5 Una mezcla de 7-Metil-6-nitro-1H-benzimidazol-4-carbonitrilo (24) (1.010 g, 5.0 mmol) y Pt/C (5% Pt/C sulfonado, 0.502 g, 50% en peso, C5002 Engelhard Industries) en DMF (75 mL) se hidrogena a aproximadamente presión de hidrógeno de 40 psi a aproximadamente 50° C durante aproximadamente 24 horas. El catalizador se remueve de la mezcla de reacción mediante filtración a través de un paño de Celita y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo obtenido se tritura en acetonitrilo, y se filtra para proveer 6-Amino-7-metil-1H-benzimidazol-4-carbonitrilo (10), como un sólido color bronce (0.768 g, 90% de rendimiento).

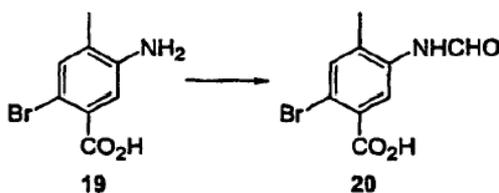
Ejemplo 14:



10

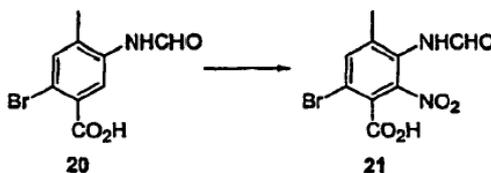
Preparación de Ácido 3-Amino-6-bromo-4-metilbenzoico (19)

15 Una mezcla de ácido 3-amino-4-metilbenzoico (13) (5.1525 g, 34.08 mmol) y DMF (30 mL) se enfría a aproximadamente 5° C, después de lo cual se agrega N-bromosuccinimida (6.230 g, 35 mmol) en pequeñas porciones, a una proporción tal que la temperatura de reacción permanece por debajo de 10° C. La mezcla de reacción se agita entonces a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas y se agrega entonces a agua helada (150 mL). Los sólidos que se forman se filtran y se secan para proveer Ácido 3-Amino-6-bromo-4-metilbenzoico (19) (6.5439 g, 83% de rendimiento).



Preparación de ácido 3-(Formilamino)-6-bromo-4-metilbenzoico (20):

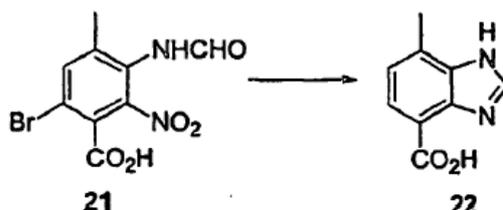
20 Una mezcla de ácido 3-Amino-6-bromo-4-metilbenzoico (19) (6.4145g, 27.88 mmol) en ácido fórmico acuoso al 90% (36 mL) se calienta a reflujo durante aproximadamente 3 horas. La mezcla luego se enfría a temperatura ambiente, se agrega a agua helada (150 mL) y se agita durante aproximadamente 15 minutos. Los sólidos que se forman se filtran y se secan para proveer ácido 3-(Formilamino)-6-bromo-4-metilbenzoico (20), como un sólido púrpura-rosa (5.961 g, 82% de rendimiento).



25

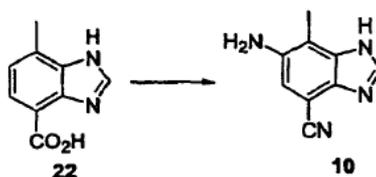
Preparación de ácido 3-(Formilamino)-6-bromo-4-metil-2-nitrobenzoico (21):

- 5 Ácido nítrico humeante (120 mL, 2.8 mol) se enfría a aproximadamente 0° C, después de lo cual se agrega en pequeñas porciones ácido 3-(Formilamino)-6-bromo-4-metilbenzoico (20) (28.243 g, 109.5 mmol) durante aproximadamente 45 minutos, a una proporción tal para mantener la temperatura de reacción interna < 5° C. La mezcla de reacción se agita entonces a aproximadamente 0° C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se agrega a agua helada (500 mL) y se agita durante aproximadamente 1 hora. Los sólidos que se forman se filtran y se secan para proveer ácido 3-(Formilamino)-6-bromo-4-metil-2-nitrobenzoico (21), como un polvo beige (31.465 g, 95% de rendimiento).



Preparación de ácido 7-Metil-1H-benzimidazol-4-carboxílico (22)

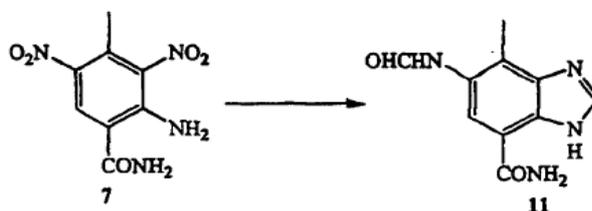
- 10 Una mezcla de Ácido 3-(Formilamino)-6-bromo-4-metil-2-nitrobenzoico (21) (1.055 g, 3.68 mmol) y paladio sobre carbono (Pd/C al 10%, 0.228 g) en NaOH acuoso (0.294 g, 7.35 mmol de NaOH sólido en 100 mL de H₂O) se hidrogena bajo presión de hidrógeno (40 psi) durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de un paño de Celita. El filtrado se acidifica con HCO₂H (aproximadamente 25 mL) y se calienta a reflujo durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se enfría y se concentra in vacuo para dar un sólido beige. Los sólidos se trituran en metanol caliente (50 mL), se enfrían lentamente a temperatura ambiente, y se filtran para dar ácido 7-Metil-1H-benzimidazol-4-carboxílico (22), como sólido beige (0.495 g, 81% de rendimiento)
- 15



Preparación de 6-Amino-7-metil-1H-benzimidazol-4-carbonitrilo (10):

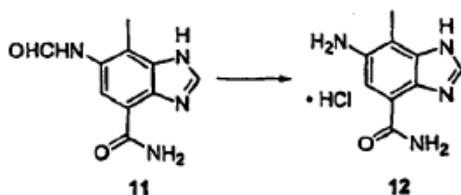
- 20 Se convierte ácido 7-Metil-1H-benzimidazol-4-carboxílico (22) a 6-Amino-7-metil-1H-benzimidazol-4-carbonitrilo (10), como se describe en el Ejemplo 13.

Ejemplo 15:



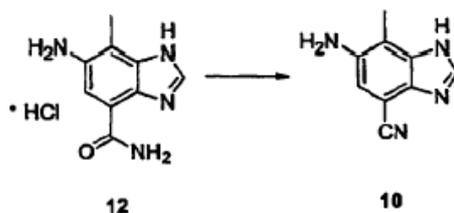
Preparación de 6-(Formilamino)-7-metil-1H-benzimidazol-4-carboxamida (11)

- 25 Una mezcla de 1-amino-4-metil-3,5-dinitrobenzamida (7) (0.5 g, 2.08 mmol), ácido fórmico acuoso al 80% (7.5 mL), y paladio sobre carbono al 5% (0.2 g, ESCAT 160, Engelhard) se calienta a aproximadamente 90° C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla luego se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de Celita. La torta de filtro se lava con ácido fórmico acuoso al 80% (1 mL) y el filtrado combinado se concentra in vacuo. El residuo obtenido se disuelve en agua (10 mL) y se agrega NH₄OH hasta que se logra un pH de aproximadamente 9. La solución se enfría a aproximadamente 5° C y se mantiene durante la noche. Los sólidos que se forman se filtran y se secan para obtener 6-(Formilamino)-7-metil-1H-benzimidazol-4-carboxamida (11) (0.383 g, 84% de rendimiento), como un sólido color bronce.
- 30



Preparación de sal de ácido clorhídrico de 6-(Amino)-7-metil-1H-bencimidazol-4-carboxamida, (12)

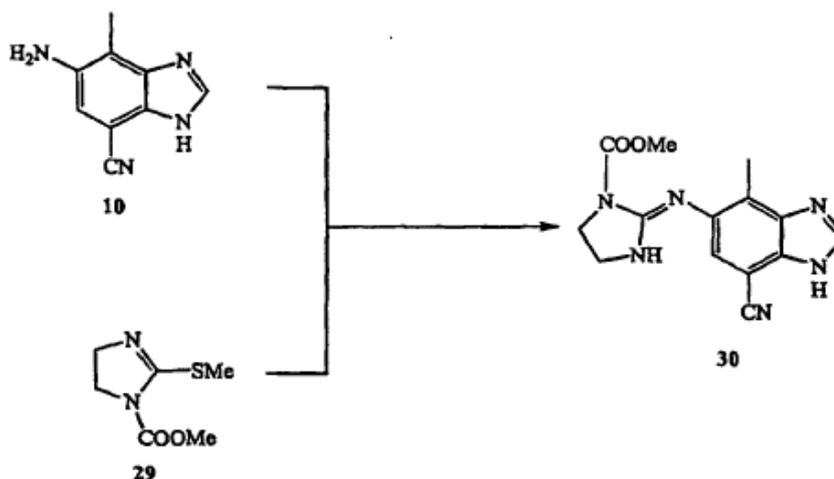
- 5 Una mezcla de 6-(Formilamino)-7-metil-1H-bencimidazol-4-carboxamida (11) (0.35 g, 1.6 mmol), HCl acuoso 1M (10 mL) y metanol (3 mL) se calienta a reflujo durante aproximadamente 1 hora. Se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y luego se concentra in vacuo a un sólido blanco. El sólido blanco se recrystaliza a partir de etanol/agua (3/1 v/v) para proveer sal de ácido clorhídrico de 6-(Amino)-7-metil-1H-bencimidazol-4-carboxamida, (12) como un sólido blanco (0.164 g, 54 % de rendimiento).



Preparación de 6-Amino-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo (10)

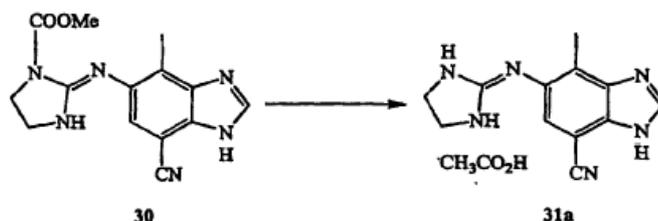
- 10 Se convierte sal de ácido clorhídrico 6-(Amino)-7-metil-1H-bencimidazol-4-carboxamida, (12) a 4-metil-5-amino-7-ciano-bencimidazol (10), como se describe en el Ejemplo 12.

Ejemplo 16:



Preparación de metil éster del ácido 2-(7-Ciano-4-metil-1H-bencimidazol-5-il-imino)-imidazolidina-1-carboxílico (30)

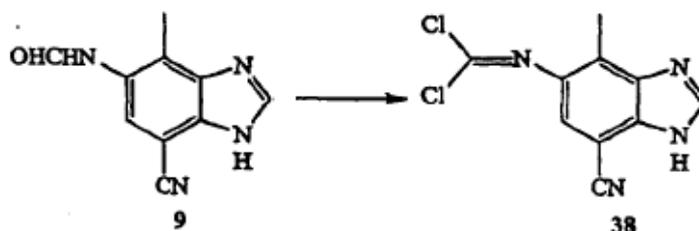
- 15 Una mezcla de 6-Amino-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo (10) (22.3 g, 0.13 mol), metil éster del ácido 4,5-dihidro-2-(metiltio)-1H-imidazol-1-carboxílico, (29) (27.1 g, 0.155 mol) y ácido acético glacial (223 mL) se calienta a aproximadamente 85° C durante aproximadamente 3 horas. Se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y luego se concentra in vacuo. A temperatura ambiente, se agrega entonces agua (223 mL) al residuo aceitoso obtenido, y el pH de la solución resultante se ajusta a aproximadamente 8.1 con NaOH acuoso 6N. Los sólidos que se formar se filtran, se lavan con agua (75 mL), y se secan para proveer metil éster del ácido 2-(7-Ciano-4-metil-1H-bencimidazol-5-il-imino)-imidazolidina-1-carboxílico (30) (29.1 g, 75 % de rendimiento), como un sólido blancuzco.
- 20



Preparación de sal de ácido acético de 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo, (1:1) (31a)

- 5 Una mezcla de metil éster del ácido 2-(7-Ciano-4-metil-1H-bencimidazol-5-il-imino)-imidazolidina-1-carboxílico (30) (1.0 g, 3.35 mmol), metanol (30 mL), y ácido acético (0.2 mL) se calienta a reflujo durante aproximadamente 16 horas. Se agrega entonces carbono activado (1 g) y se continúa calentando durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla caliente se filtra entonces a través de un paño de celita y la torta de filtro se lava con metanol caliente (5 mL). Los filtrados se combinan y se calientan para destilar metanol, hasta que la solución se llega a nublar, después de lo cual se agrega acetonitrilo (100 mL) y se continúa la destilación, hasta que el metanol ha sido desplazado,
- 10 como se indica por una elevación en la temperatura de la cabeza de destilación. La mezcla se enfría entonces a temperatura ambiente y se deja agitar durante aproximadamente 1 hora. Los sólidos que se forman se filtran, se lavan con acetonitrilo (5 mL), y se secan para proveer sal de ácido acético de N-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-7-ciano-4-metil-1H-bencimidazol-5-amina, (1:1) (31a) (0.71 g, 71% de rendimiento), como un sólido blanco amarillento.

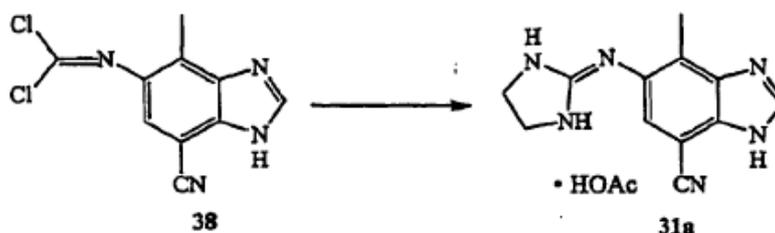
Ejemplo 17:



15

Preparación de 6-[(Diclorometilen)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo (38)

- Se agrega 6-Formilamino-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo (9) (1.168 g, 5.84 mmol) a una mezcla de cloruro de tionilo (19.6 ml) y cloruro de sulfurilo (6 mL), y la mezcla resultante se calienta a aproximadamente 60° C durante aproximadamente 15 horas. La mezcla de reacción se enfría entonces a temperatura ambiente y se remueven los volátiles in vacuo para proveer un sólido café. Se agrega agua (25 mL) al sólido café y la mezcla resultante se enfría a aproximadamente 0° C, después de lo cual el pH de la mezcla se ajusta a aproximadamente 6.8 con NaOH 1N. El sólido obtenido se filtra para proveer 6-[(Diclorometilen)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo (38) (0.903 g, 61% de rendimiento).
- 20



- 25 Preparación de sal de ácido acético 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo, (1:1) (31a)

Una mezcla de 6-[(Diclorometilen)amino]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo (38) (0.827 g, 3.28 mmol) y acetonitrilo (25 mL) se enfría a 0° C, después de lo cual se agrega lentamente una solución de etilendiamina (0.26 mL) en acetonitrilo (2 mL). La mezcla se deja calentar entonces a temperatura ambiente y se le permite agitar

durante aproximadamente 12 horas. Se remueven los volátiles de la mezcla in vacuo. Se agregan metanol (2 mL) y agua (15 mL) al residuo, y se agrega NaOH acuoso 6N hasta que se logra un pH de 9. Los sólidos que se forman se filtran y se lavan con agua (2 mL). El sólido se suspende entonces en una mezcla de metanol (17 mL) y ácido acético (0.2 mL) y se agita durante 30 minutos. La mezcla se filtra entonces. El metanol se destila entonces del filtrado resultante, a presión atmosférica, como se agrega acetonitrilo (17 mL). Se deja enfriar la mezcla resultante a temperatura ambiente, y luego se enfría a 0° C y se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 30 minutos. Los sólidos que se forman se filtran, se lavan con acetonitrilo (1 mL) y se secan para proveer sal de ácido acético 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino-]-7-metil-1H-benzimidazol-4-carbonitrilo, (1:1) (31a) (0.42 g, 43% de rendimiento), como un sólido blancuzco.

10 Ejemplo 18:

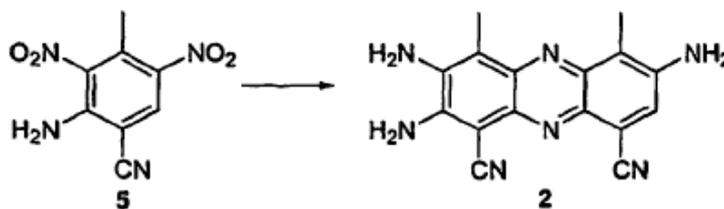
Datos de Solubilidad de Sal Comparativos

Un experto en la técnica puede usar una variedad de técnicas para establecer las siguientes solubilidades en agua a temperatura ambiente de las siguientes formas de sal de 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino-]-7-metil-1H-benzimidazol-4-carbonitrilo-

Forma de Base Libre	aproximadamente 0.4 mg/mL
Forma de Sal de Sulfato	aproximadamente 4 mg/mL
Forma de Sal de Acetato	aproximadamente 135 mg/mL

15 Una tal técnica es preparar una solución saturada de la forma de sal al agitar una suspensión de la forma de sal en agua, hasta que se obtiene una solución saturada. La solución saturada se centrifuga entonces y se determina la concentración del sobrenadante mediante análisis PLC cuantitativo. Se describe un método de HPLC adecuado en el Ejemplo 1.

Ejemplo 19:



20

Síntesis de 2,3,7-Triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo (2)

Una mezcla de 4-metil-3,5-dinitrobenzonitrilo (5) (50 g, 0.225 mmol), paladio sobre carbono al 5% (10.0 g de 50% de humedad) y acetonitrilo (400 ml) se hidrogena bajo una atmósfera de hidrógeno (aproximadamente 40 psi) a una temperatura de aproximadamente 30° C durante aproximadamente 5 horas. La mezcla se filtra entonces a través de un lecho de Celita y la torta de filtro se lava con acetonitrilo (aproximadamente 200 mL). A una porción (aproximadamente 400 mL) de la solución resultante se agrega agua (aproximadamente 400 mL) y el pH de la mezcla resultante se ajusta a aproximadamente 4.9 con ácido clorhídrico acuoso 6N. La mezcla resultante se calienta entonces a aproximadamente 40° C y una corriente de aire se burbujea a través de la solución durante aproximadamente 18 horas. El pH de la mezcla resultante se ajusta entonces de nuevo a aproximadamente 5 con ácido clorhídrico acuoso 6N y la temperatura se mantiene a aproximadamente 40° C durante aproximadamente otras 2 horas. La mezcla se enfría entonces a temperatura ambiente y el sólido resultante se filtra, se lava con agua (500 mL), acetonitrilo (200 mL) y se seca para proveer 2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo (2) (19.44 g, aproximadamente 85% de rendimiento), como un sólido rojo oscuro.

25

30

IX. Misceláneos

35 Excepto cuando se anote otra cosa, todas las cantidades que incluyen cantidades, porcentajes, porciones, y proporciones, se entiende que son modificadas por la palabra "aproximadamente" y las cantidades no pretenden indicar dígitos significativos.

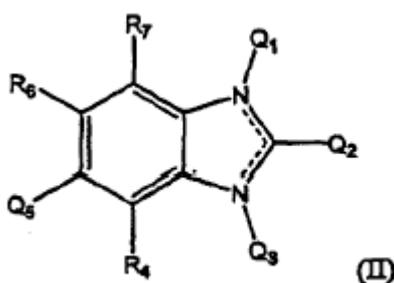
Excepto cuando se anote otra cosa, los artículos "un", "una", y "el/la" significan "uno o más".

Todos los documentos citados son, en su parte pertinente, incorporados aquí como referencia; la mención de cualquier documento no debe interpretarse como una admisión de que es técnica anterior con respecto a la presente invención.

- 5 Aunque las realizaciones particulares de la presente invención se han ilustrado y descrito, sería obvio para aquellos expertos en la técnica que se pueden hacer otros diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Por tanto, se pretende cubrir en las reivindicaciones adjuntas todos aquellos cambios y modificaciones que están dentro del alcance de esta invención.

Realizaciones específicas:

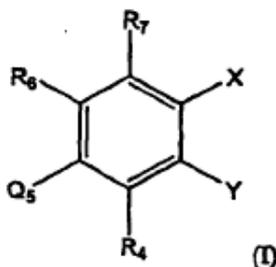
- 10 1. Una composición que comprende 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino-]-7-metil-1-1H-benzimidazol-4-carbonitrilo sustancialmente libre de 2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo o tautómero del mismo.
2. Una composición que comprende sal de monoacetato anhidra 6-[(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)amino-]-7-metil-1H-benzamidazol-4-carbonitrilo o tautómero de la misma
3. La composición de la realización específica 1 o 2, en donde el 2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo es menos de 70 partes por billón.
- 15 4. Una composición farmacéutica que comprende:
- (a) una cantidad segura y efectiva de cualquiera de las reivindicaciones precedentes; y
- (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.
5. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por alfa-2 en un sujeto en necesidad del mismo.
- 20 6. El método de la realización específica 5, en donde el trastorno mediado por alfa-2 se selecciona del grupo que consiste del síndrome del intestino irritable, migraña, dolor de cabeza de tipo tensión crónica, hipertensión ocular, espasmo muscular, hipertonía muscular, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, sedación, auxiliares para anestesia, ansiedad, y Síndrome de Tourette.
7. Un método para preparación de un compuesto de fórmula (II):



- 25 en donde:
- (a) Q₁, y Q₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, equivalente de grupo funcional hidrógeno, y nil;
- (b) Q₂ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, y equivalente de grupo funcional hidrógeno;
- 30 (c) R₄ se selecciona del grupo que consiste de amida, ácido carboxílico, ciano, equivalente del grupo funcional ácido carboxílico, y equivalente del grupo funcional ciano;
- (d) Q₅ se selecciona de hidrógeno o equivalente del grupo funcional hidrógeno;
- (e) R₆ se selecciona del grupo que consiste de amino, nitro, formilamino, y equivalente del grupo funcional amino; y
- (f) R₇ es bien sea metilo o equivalente del grupo funcional metilo;
- 35 (g) o tautómero del mismo;

que comprende:

a) proveer un compuesto de fórmula (I):

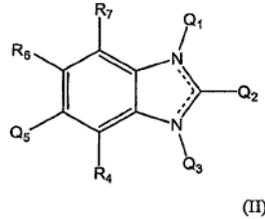


en donde:

- 5 (a) X e Y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de nitro, amino, formilamino, nitrógeno/un conjugado equivalente de carbono, y equivalente del grupo funcional amino;
- (b) R₄ se selecciona del grupo que consiste de ácido carboxílico, ciano, equivalente del grupo funcional ácido carboxílico, y equivalente del grupo funcional ciano;
- (c) Q₅ se selecciona de hidrógeno o equivalente del grupo funcional hidrógeno;
- 10 (d) R₆ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, amino, nitro, y equivalente del grupo funcional amino;
- (e) R₇ se selecciona de metilo o equivalente del grupo funcional metilo;
- (f) a condición de que X e Y no son ambos amino; y
- (g) a condición de que X e Y no son ambos nitrógeno/un conjugado equivalente de carbono;
- 15 b) ciclizar el compuesto de fórmula (I) en un único recipiente al utilizar un catalizador de hidrogenación de metal no ferroso, en la presencia de hidrógeno o un donante de hidrógeno, y opcionalmente un agente de ciclización, proporcionando el compuesto de fórmula (II).
8. El método de la realización específica 7, en donde el donante de hidrógeno y agente de ciclación son ambos ácido fórmico y el catalizador de hidrogenación de metal no ferroso es platino sobre carbono sulfurado.
9. El método de acuerdo con la realización específicas 7 u 8, en donde:
- 20 (a) el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de N'-(6-Ciano-3-metil-2,4-dinitro-fenil)-N,N-dimetil-metanimidamida; 2-Amino-4-metil-3,5-dinitro-benzonitrilo; 2-Amino-4-metil-3,5-dinitro-benzamida; Ácido 6-Bromo-3-formilamino-4-metil-2-nitro-benzoico; Ácido 3-amino-4-metil-2-nitro-benzoico; y Ácido 3-Fomilamino-4-metil-2-nitro-benzoico; y
- 25 (b) el compuesto de fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste de ácido 6-Formilamino-7-metil-1H-bencimidazol-4-carboxílico; 6-Amino-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo; 6-Formilamino-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo; 6-Formilamino-7-metil-1H-bencimidazol-4-carboxamida; y ácido 7-Metil-1 H bencimidazol-4-carboxílico.
10. El método de acuerdo con las realizaciones específicas 7, 8, o 9, en donde el compuesto de fórmula (II) es de menos de 2 partes por millón libre de un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:
- 30 2,3,7-tri(formilamino)-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo; 7-amino-2,3-di(formilamino)-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo; 3-amino-2,7-di(formilamino)-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo; 2-amino-3,7-di(formilamino)-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo; 2,3-diamino-7-(formilamino)-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo; 2,7-diamino-3-(formilamino)-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo; 3,7-diamino-2-(formilamino)4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo; y 2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparación de un compuesto de fórmula (II) o tautómero del mismo:

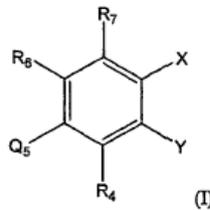


en donde:

- 5 (a) Q₁ y Q₃ son cada uno independientemente hidrógeno
 (b) Q₂ es hidrógeno;
 (c) R₄ se selecciona del grupo que consiste de amida, ácido carboxílico, y ciano
 (d) Q₅ es hidrógeno;
 (e) R₆ se selecciona del grupo que consiste de amino, nitro and formilamino; y
 10 (f) R₇ es metilo;
 (g) o tautómero del mismo;

que comprende:

a) proveer un compuesto de fórmula (I):



15 en donde:

- (a) X e Y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de nitro, amino and formilamino;
 (b) R₄ se selecciona del grupo que consiste de ácido carboxílico y ciano;
 (c) Q₅ es hidrógeno;
 (d) R₆ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, amino y nitro;
 20 (e) R₇ es metilo;
 (f) a condición de que uno de X o Y es formilamino; y

b) ciclar el compuesto de fórmula (I) en un solo recipiente utilizando un catalizador de hidrogenación de metal no ferroso, en la presencia de hidrógeno o un donante de hidrógeno, y opcionalmente un agente de ciclización, dando el compuesto de fórmula (II) sustancialmente libre de derivados de fenazina.

25 2. El método de la reivindicación 1, en donde el donante de hidrógeno y el agente de ciclización son ambos ácido fórmico y el catalizador de hidrogenación de metal no ferroso es platino sobre carbono sulfurado.

3. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde

(a) el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de ácido 3-Formilamino-4-metil-2-nitrobenzoico; y

(b) el compuesto de fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste de 6-Amino-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo; y ácido 7-Metil-1H-bencimidazol-4-carboxílico.

5 4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, o 3, en donde el compuesto de fórmula (II) comprende menos de 2 partes por millón de un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

10 2,3,7-tri(formilamino)-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo; 7-amino-2,3-di(formilamino)-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo; 3-amino-2,7-di(formilamino)-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo; 2-amino-3,7-di(formilamino)-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo; 2,3-diamino-7-(formilamino)-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo; 2,7-diamino-3-(formilamino)-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo; 3,7-diamino-2-(formilamino)-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo; y 2,3,7-triamino-4,6-dimetil-1,9-fenazinadicarbonitrilo.

15 5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 que comprende el acoplamiento del intermediario 6-amino-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo de Fórmula II con metil éster del ácido 4,5-dihidro-2-(metiltio)-1H-imidazol-1-carboxílico de cadena lateral para producir el metil éster del ácido 2-(7-ciano-4-metil-1H-bencimidazol-5-il-imino)-imidazolina-1-carboxílico y a continuación desprotección del mismo para producir 6-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amino-]-7-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo, seguido por la purificación y el secado para formar su sal de monoacetato anhídrico, o tautómero del mismo.