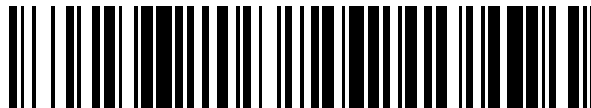


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 133**

51 Int. Cl.:

C07D 235/06 (2006.01)

C07C 205/57 (2006.01)

C07C 229/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2006** **E 06785244 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016** **EP 1904481**

54 Título: **Proceso para preparar compuestos de benzoimidazol**

30 Prioridad:

23.06.2005 US 693270 P

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

20.04.2016

73 Titular/es:

ARRAY BIOPHARMA, INC. (50.0%)
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301, US y
ASTRAZENECA AB (50.0%)

72 Inventor/es:

DEMATTEI, JOHN;
SHAKYA, SAGAR;
PISCOPIO, ANTHONY, D.;
HACHE, BRUNO, P.;
EVANS, MATTHEW;
FORD, JAMES, GAIR;
POINTON, SIMON, MARK;
PEETERS, KOEN;
LILLEY, TIMOTHY, JOHN y
LEONARD, JOHN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 567 133 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar compuestos de benzoimidazol

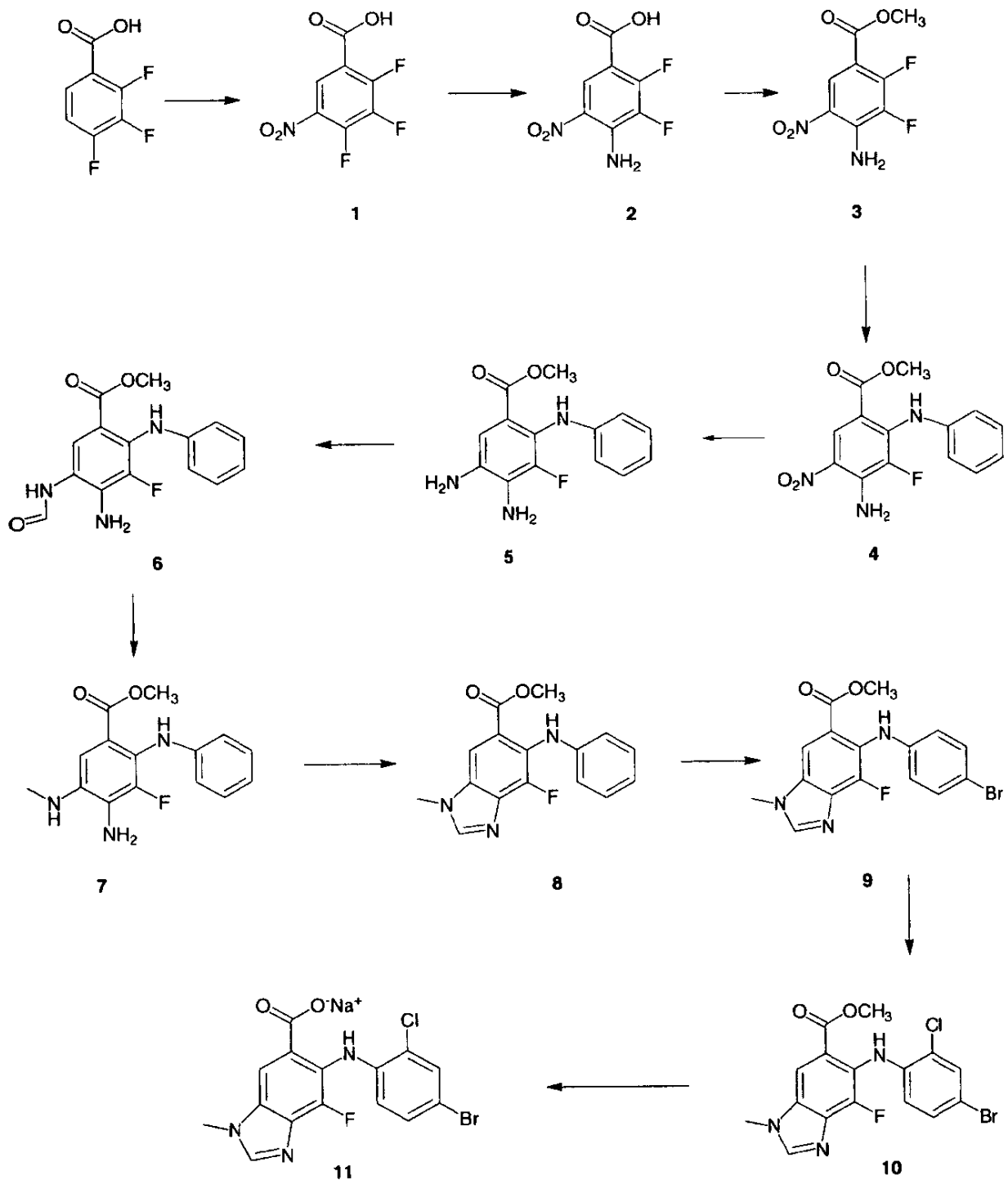
Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a procesos para la preparación de compuestos heterocíclicos. Más específicamente, esta invención se refiere a la síntesis de compuestos que pueden ser empleados para preparar agentes farmacéuticos tales como derivados de benzoimidazol. Esta invención incluye además compuestos intermedios obtenidos durante la síntesis de los compuestos heterocíclicos de acuerdo con esta invención y los métodos para la preparación de los mismos.

Descripción del estado de la técnica

10 Se han investigado derivados de benzoimidazol como agentes terapéuticos para tratar cánceres, infecciones víricas, y enfermedades y estados patológicos que acarrearán inflamación, derivados que se han descrito en diversas patentes y publicaciones en los últimos años, incluyendo las Publicaciones de Patente de EE.UU. números 2003/0232869, 2004/0116710 y 2003/0216460; la Patente de EE.UU. nº 5.525.625; y los Documentos WO 98/43960, WO 99/01421, WO 99/01426, WO 00/41505, WO 00/42002, WO 00/42003, WO 00/41994, WO 00/42022, 15 WO 00/42029, WO 00/68201, WO 01/68619, WO 02/06213, WO 03/077914 y WO 03/077855. El Documento WO 2005/009975 se refiere a derivados de benzoimidazol sustituidos con N-metilo, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de los mismos.

En particular, en el Documento WO 03/077914 se describe la síntesis de la sal sódica de un derivado 11 de benzoimidazol a partir del ácido 2,3,4-trifluorobenzoico en 11 operaciones lineales, como se ilustra en el Esquema 1. 20 Esta vía no sólo es muy larga en términos del número de operaciones sino también incluye un número de transformaciones químicas cuya realización podría ser peligrosa a escala de fabricación, y/o produce niveles de subproductos que no serían aceptables en un ingrediente farmacéutico activo (API; del inglés, active pharmaceutical ingredient) final. Los expertos en la técnica apreciarán que para que un proceso sea adecuado para una aplicación industrial debería ser (i) susceptible de ser llevado a cabo a gran escala, (ii) ejercer un mínimo impacto ambiental (por ejemplo, en términos de cantidad de materias primas requeridas y/o cantidad de desechos producidos) (iii) seguro (por ejemplo, empleándose materiales de baja toxicidad que no produzcan desechos tóxicos), y (iv) lo menos costoso posible (por ejemplo, siendo una síntesis de mayor rendimiento y más convergente). Puesto que 25 compuestos heterocíclicos tales como los benzoimidazoles son potencialmente útiles como agentes terapéuticos, existe la constante necesidad de una vía sintética más eficaz para la producción de derivados de benzoimidazol que sea más susceptible de, o más adecuada para, una fabricación a gran escala. 30

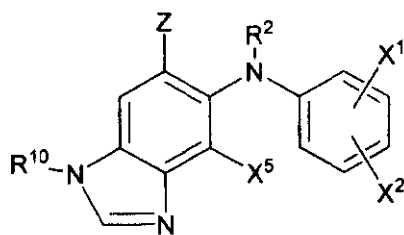
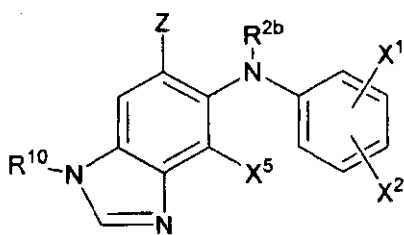
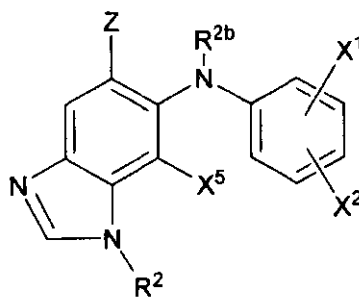


Esquema 1

Sumario de la invención

5 En general, la presente invención proporciona métodos para preparar compuestos heterocíclicos y sus compuestos intermedios sintéticos, que son útiles para la producción de compuestos terapéuticos tales como derivados de benzimidazol. El problema de la presente invención se resuelve sobre la base de las Reivindicaciones 1 a 17.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos para la preparación de compuestos de las fórmulas generales **1a-1**, **1b-1** y **1c-1** y sus compuestos intermedios sintéticos

**Ia-1****Ib-1****Ic-1**

y sales y solvatos de los mismos, en donde

Z es $-C(=O)OR^1$;

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} ;

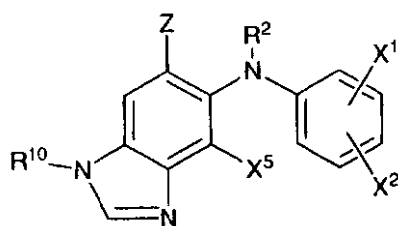
5 R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} , en donde, para la fórmula **Ic-1**, R^2 no es hidrógeno;

X^1 y X^2 son independientemente seleccionados de entre hidrógeno, F, Cl, Br e I;

X^5 es F, Cl, Br o I; y

R^{10} es alquilo C_1-C_{10} .

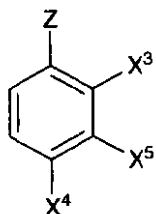
10 Más específicamente, una realización de la presente invención proporciona un proceso, al que se hace referencia en esta memoria como Método 1, para preparar compuestos de N-3-benzoimidazol representados por la fórmula **Ia-1** y sus compuestos intermedios sintéticos



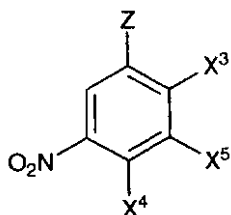
Ia-1

y sales y solvatos de los mismos, en donde Z, R², R¹⁰, X¹, X² y X⁵ son como se definen en esta memoria, método que comprende:

- 5 nitrar un compuesto que tiene la fórmula

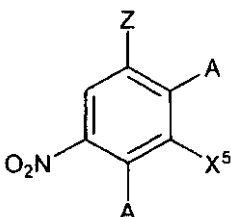


en donde X³ y X⁴ son independientemente F, Cl, Br, I o un éster de sulfonato, y Z y X⁵ son como se definen en esta memoria, para obtener un compuesto de fórmula II



II

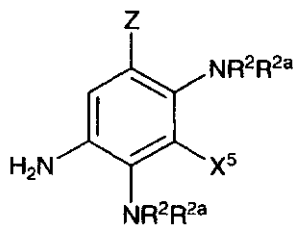
- 10 en donde X³, X⁴, X⁵ y Z son como se definen en esta memoria;
- 15 tratar dicho compuesto de fórmula II, opcionalmente a temperatura y/o presión elevadas, con dos o más equivalentes de (i) un reactivo que contiene o genera amoníaco, (ii) una amina primaria que no es una amina aromática, o (iii) un reactivo seleccionado de entre amoníaco protegido o equivalentes amídicos, agentes nucleófilos nitrogenados que tienen la fórmula MNR²R^{2a} en donde M es un metal, y silil-amiduros metálicos, para obtener un compuesto de fórmula VI-11 en donde A es -NR²R^{2a},



VI-11: A = NR²R^{2a}

en donde X⁵, R² y Z son como se definen en esta memoria, y R^{2a} es hidrógeno;

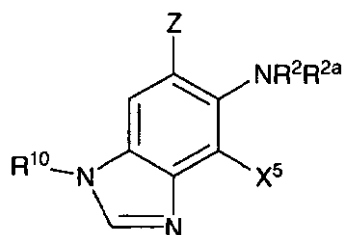
reducir dicho compuesto de fórmula **VI-11** para obtener un compuesto de fórmula **VIIa-1**



VIIa-1

en donde X^5 , R^2 , R^{2a} y Z son como se definen en esta memoria;

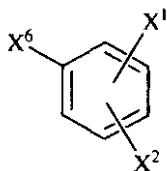
5 ciclar dicho compuesto de fórmula **VIIa-1** para obtener un compuesto de fórmula **VIIIa-1**



VIIIa-1

en donde Z , R^2 , R^{2a} , R^{10} y X^5 son como se definen en esta memoria; y

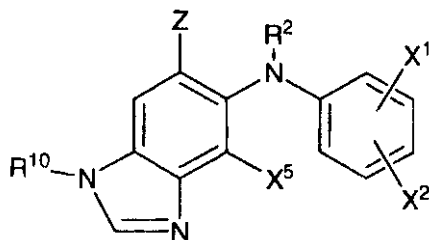
copular dicho compuesto de fórmula **VIIIa-1** con un reactivo que tiene la fórmula



10

en donde X^1 y X^2 son como se definen en esta memoria y X^6 es F, Cl, Br, I, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, sulfonato de alquilo, sulfonato de arilo, sulfonato de alquilarilo, $-\text{B}(\text{OR}^8)_2$, $-\text{BF}_3$ o $-\text{Bi}(\text{R}^1)_2$, opcionalmente (i) a temperatura elevada y opcionalmente en presencia de una base, o (ii) en presencia de un catalizador basado en metal y una base, para obtener dicho compuesto de fórmula **la-1**.

15 En una realización particular del Método 1, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula **la-1**

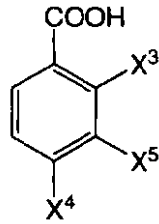


la-1

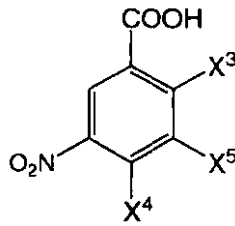
y sales y solvatos del mismo, en donde:

20 Z es $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^1$, R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, y R^2 , R^{10} , X^1 , X^2 y X^5 son como se definen en esta memoria, proceso que comprende:

i) nitrar un compuesto que tiene la fórmula



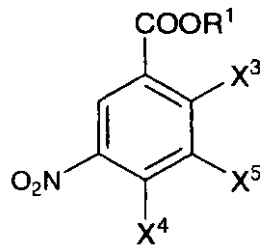
en donde X^3 y X^4 son independientemente F, Cl, Br, I o un éster de sulfonato y X^5 es como se define en esta memoria, para obtener un compuesto de fórmula **II**



II

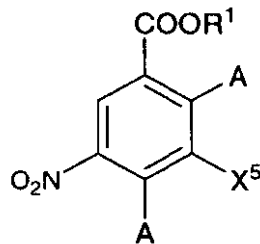
en donde X^3 , X^4 y X^5 son como se definen en esta memoria;

ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula **II** con un compuesto de fórmula R^1OH , en donde R^1 es alquilo C_1-C_{10} , para formar el correspondiente éster que tiene la fórmula



en donde R^1 es alquilo C_1-C_{10} y X^3 , X^4 y X^5 son como se definen en esta memoria;

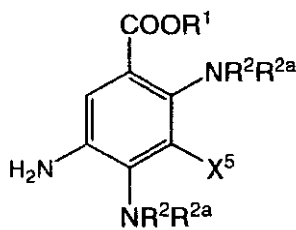
iii) hacer reaccionar el éster de la operación (ii) con dos o más equivalentes de un reactivo que genera amoniaco para formar un compuesto de fórmula **VI-11**



VI-11; $A = NR^2R^{2a}$

en donde R^{2a} es hidrógeno, R^1 es alquilo C_1-C_{10} , y R^2 y X^5 son como se definen en esta memoria;

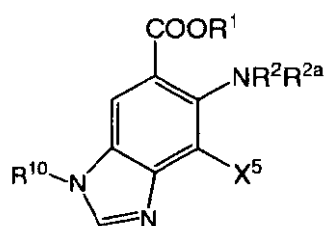
iv) reducir dicho compuesto de fórmula **VI-11** para obtener un compuesto de fórmula **VIIa-1**



VIIa-1

en donde R^{2a} es hidrógeno, R¹ es alquilo C₁-C₁₀, y R² y X⁵ son como se definen en esta memoria;

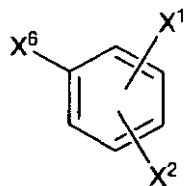
5 v) ciclar dicho compuesto de fórmula **VIIa-1** para obtener un compuesto de fórmula **VIIIa-1**



VIIIa-1

en donde R^{2a} es hidrógeno, R¹ es alquilo C₁-C₁₀, y R², R¹⁰ y X⁵ son como se definen en esta memoria; y

vi) copular dicho compuesto de fórmula **VIIIa-1** con un reactivo que tiene la fórmula

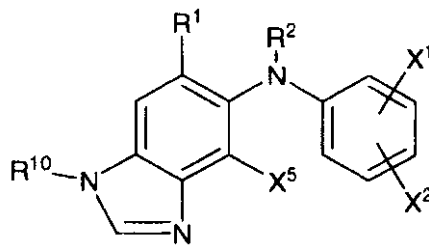


10

en donde X¹ y X² son como se definen en esta memoria y X⁶ es F, Cl, Br, I, -OSO₂CF₃, sulfonato de alquilo, sulfonato de arilo, sulfonato de alquilarilo, -B(OR⁸)₂, -BF₃ o -Bi(R¹)₂, para obtener dicho compuesto de fórmula **la-1**.

La fase de copulación de este proceso se lleva opcionalmente a cabo i) a temperatura elevada y opcionalmente en presencia de una base o ii) en presencia de un catalizador basado en metal y una base.

15 En otra realización particular del Método 1, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula **la-1**

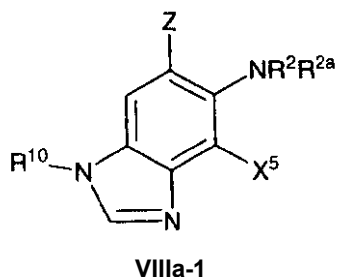


la-1

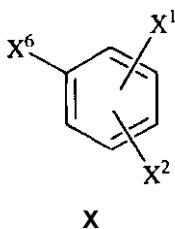
y sales y solvatos del mismo, en donde R¹, R², R¹⁰, X¹, X² y X⁵ son como se definen en esta memoria, método que comprende:

20

copular un compuesto de fórmula **VIIIa-1**



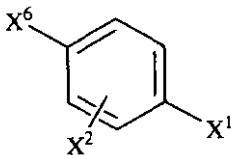
en donde R^{2a} es hidrógeno, con un reactivo que tiene la fórmula **X**



5

en donde X^1 y X^2 son como se definen en esta memoria y X^6 es F, Cl, Br, I, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, sulfonato de alquilo, sulfonato de arilo, sulfonato de alquilarilo, $-\text{B}(\text{O}-\text{R}^3)_2$, $-\text{BF}_3$ o $-\text{Bi}(\text{R}^1)_2$, en presencia de un adecuado catalizador basado en metal y una base en un disolvente apropiado.

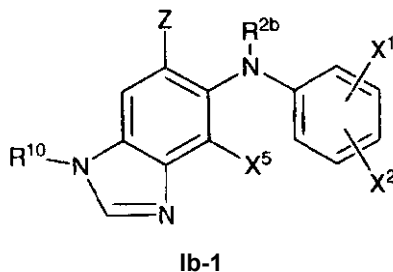
10 En una realización, el reactivo de fórmula **X** tiene la fórmula



en donde X^1 es Br, X^2 es alquilo o halógeno, y X^6 es yodo.

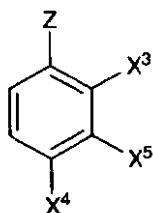
15 En una realización, el compuesto de fórmula **Ia-1** se aísla en su forma esterificada (es decir, en donde Z es COOR^1). En otra realización, se hidroliza el grupo éster COOR^1 y se aísla el compuesto en forma de un ácido libre (en donde Z es COOH) o de una sal del mismo, por ejemplo, una sal de sodio.

Aún otra realización de la presente invención proporciona un método, al que se hace referencia en esta memoria como Método 3, para preparar compuestos de N-3-benzoimidazol representados por la fórmula **Ib-1** y sus compuestos intermedios sintéticos

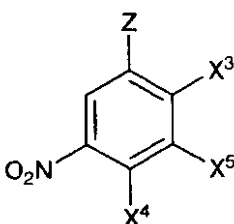


20 y sales y solvatos de los mismos, en donde Z, R^{2b} , R^{10} , X^1 , X^2 y X^5 son como se definen en esta memoria, método que comprende

nitroar un compuesto que tiene la fórmula



en donde X³, X⁴, X⁵ y Z son como se definen en esta memoria, para obtener un compuesto de fórmula II



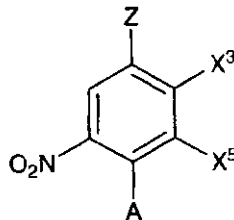
5

II

en donde X³, X⁴, X⁵ y Z son como se definen en esta memoria;

hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula II con (i) un reactivo que contiene o genera amoníaco, (ii) una amina primaria que no es una amina aromática, o (iii) un reactivo seleccionado de entre amoníaco protegido o equivalentes amídicos, agentes nucleófilos nitrogenados que tienen la fórmula MNR²R^{2a} en donde M es un metal, y silil-amiduros metálicos, bajo condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X⁴, para obtener un compuesto de fórmula III-11 en donde A es -NR²R^{2a},

10

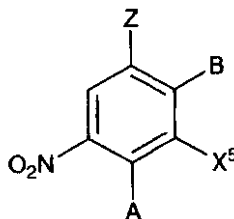


III-11; A = NR²R^{2a}

en donde X³, X⁵, R², R^{2a} y Z son como se definen en esta memoria;

hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula III-11, opcionalmente a temperaturas elevadas, con (i) un reactivo que contiene o genera amoníaco, (ii) una amina primaria que no es una amina aromática, o (iii) un reactivo seleccionado de entre amoníaco protegido o equivalentes amídicos, agentes nucleófilos nitrogenados que tienen la fórmula MNR²R^{2a} en donde M es un metal, y silil-amiduros metálicos, para obtener un compuesto que tiene la fórmula Vb-11 en donde B es -NR^{2b}R^{2c} y A es -NR²R^{2a},

15

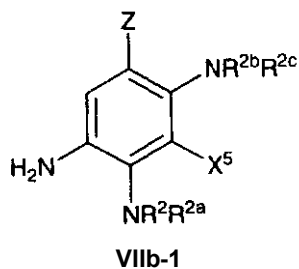


20

Vb-11; B = NR^{2b}R^{2c}, A = NR²R^{2a},

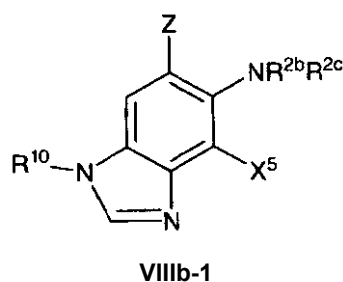
en donde Z, X⁵, R², R^{2a} y R^{2b} son como se definen en esta memoria y R^{2c} es hidrógeno;

reducir dicho compuesto de fórmula **Vb-11** para obtener un compuesto de fórmula **VIIb-1**



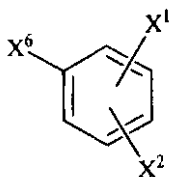
en donde Z, R², R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y X⁵ son como se definen en esta memoria;

5 ciclar dicho compuesto de fórmula **VIIb-1** para obtener un compuesto de fórmula **VIIIb-1**



en donde Z, R^{2b}, R^{2c}, R¹⁰ y X⁵ son como se definen en esta memoria; y

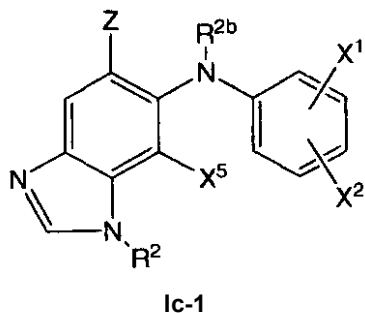
copular dicho compuesto de fórmula **VIIIb-1** con un reactivo que tiene la fórmula



10

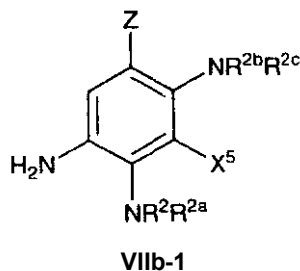
opcionalmente o (i) a temperatura elevada y opcionalmente en presencia de una base, o (ii) en presencia de un catalizador basado en metal y una base, en donde X¹, X² y X⁶ son como se definen en esta memoria, para obtener dicho compuesto de fórmula **Ib-1**.

15 Aún otra realización de la presente invención proporciona un método, al que se hace referencia en esta memoria como Método 5, para preparar compuestos de N-1-benzoimidazol representados por la fórmula **Ic-1** y sus compuestos intermedios sintéticos

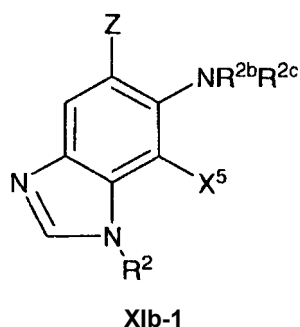


20 y sales y solvatos de los mismos, en donde Z, R^{2b}, X¹, X² y X⁵ son como se definen en esta memoria, método que comprende:

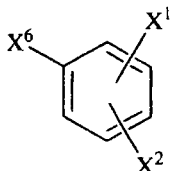
proporcionar un compuesto de fórmula **VIIb-1**



- 5 preparado del modo descrito en el Método 3, en donde R^{2a} y R^{2c} son hidrógeno; hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula **VIIb-1** con (i) ácido fórmico opcionalmente en presencia de un ácido adicional, (ii) un éster de ácido fórmico o acetato de formamida en presencia de un ácido, o (iii) dos o más equivalentes de formaldehído o un dialcoximetano en presencia de un ácido, para obtener un compuesto de fórmula **XIb-1**



- 10 en donde Z, R^{2b} , R^{2c} , R^{10} y X^5 son como se definen en esta memoria y R^2 no es hidrógeno; y copular dicho compuesto de fórmula **XIb-1** con un reactivo que tiene la fórmula



- 15 opcionalmente o (i) a temperaturas elevadas y opcionalmente en presencia de una base o (ii) en presencia de un catalizador basado en metal y una base, en donde X^1 , X^2 y X^6 son como se definen en esta memoria, para obtener dicho compuesto de fórmula **Ic-1**.

- 20 La operación de ciclación de un compuesto de fórmula **VIIa-1** o **VIIb-1** para obtener estructuras de núcleos de benzoimidazol en cualquiera de los Métodos 1-5 anteriormente descritos puede ser llevada a cabo de diversas maneras. Más adelante se describen de forma general varios métodos de ciclación, es decir, los Métodos A-E, con respecto a la ciclación de un compuesto de fórmula **VIIb-1** por sencillez de explicación; sin embargo, se ha de entender que los Métodos A-E se aplican igualmente a la ciclación de compuestos de fórmula **VIIa-1**. Los métodos de ciclación proporcionarán derivados de N-3-benzoimidazol o derivados de N-1-benzoimidazol dependiendo de los reactivos empleados y los sustituyentes de los compuestos de fórmulas **VIIa-1** y **VIIb-1**.

- 25 **Método A:** De acuerdo con el Método A, un compuesto de fórmula **VIIb-1**, en donde R^2 y R^{2a} son hidrógeno, puede ser ciclado hasta el correspondiente benzoimidazol representado por la fórmula **VIIIb-1** en donde R^{10} es hidrógeno, mediante un método en un solo reactor ("one-pot") tras el tratamiento con (i) ácido fórmico, opcionalmente en presencia de un ácido adicional, o (ii) un derivado de ácido fórmico en presencia de un ácido. El compuesto de fórmula **VIIIb-1** puede ser luego conducido a un compuesto de fórmula **Ib** del modo descrito más adelante con detalle.

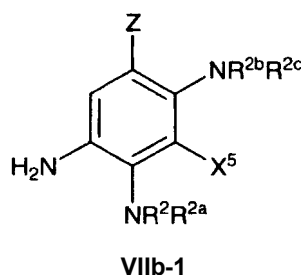
- 30 **Método B:** De acuerdo con el Método B, un compuesto de fórmula **VIIb-1**, en donde R^{2a} es hidrógeno y R^2 no es hidrógeno, puede ser ciclado hasta el correspondiente N-3-benzoimidazol representado por la fórmula **VIIIb-1** mediante un método de múltiples operaciones tras el tratamiento con (i) ácido fórmico, opcionalmente en presencia de un ácido adicional, (ii) un derivado de ácido fórmico en presencia de un ácido, o (iii) formaldehído o un derivado de formaldehído en presencia de un ácido, para obtener un compuesto de N-1-benzoimidazol intermedio representado por la fórmula **XIb-1**. El compuesto de fórmula **XIb-1** puede ser luego conducido al derivado de N-3-

benzoimidazol de fórmula **Ib-1** por alquilación de la posición N-3, seguida de eliminación del grupo R² en la posición N-1.

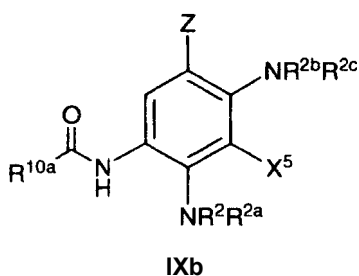
5 **Método C:** De acuerdo con el Método C, un compuesto de fórmula **VIIb-1**, en donde R² y R^{2a} son hidrógeno, puede ser ciclado hasta el correspondiente N-3-benzoimidazol representado por la fórmula **VIIIb-1** en donde R¹⁰ es metilo, mediante un método "one-pot" tras el tratamiento con dos o más equivalentes de formaldehído o un derivado de formaldehído en presencia de un ácido. El compuesto de fórmula **VIIb-1** puede ser luego conducido al compuesto de N-3-benzoimidazol representado por la fórmula **Ib-1** del modo descrito más adelante con detalle.

10 **Método D:** De acuerdo con el Método D, un compuesto de fórmula **VIIb-1**, en donde R² y R^{2a} son hidrógeno, puede ser ciclado hasta el correspondiente benzoimidazol representado por la fórmula **VIIIb-1** en donde R¹⁰ no es hidrógeno, mediante un proceso gradual que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **VIIb-1**

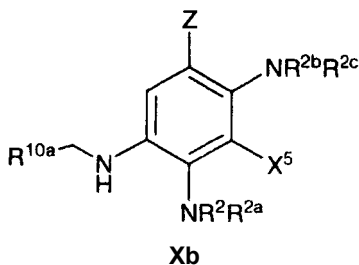


con un agente acilante adecuado para obtener un compuesto de fórmula **IXb**



15 en donde Z, R², R^{2a} y X⁵ son como se definen en esta memoria y R^{10a} es H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, arilalquilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo, en donde dichas porciones de alquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o más grupos independientemente
20 seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, -NR⁶R⁷ y -OR⁸;

(b) reducir el grupo amida de dicho compuesto de fórmula **IXb** para obtener un compuesto de fórmula **Xb**



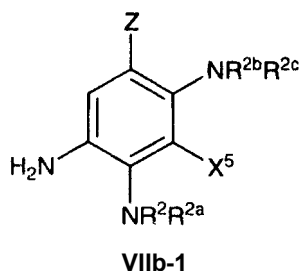
25 en donde Z, R², R^{2a}, R^{10a} y X⁵ son como se definen en esta memoria; y

(c) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula **Xb** con (i) ácido fórmico opcionalmente en presencia de un ácido adicional o (ii) un derivado de ácido fórmico en presencia de un ácido, para obtener dicho compuesto de fórmula **VIIIb-1**. Alternativamente, de acuerdo con otra realización del Método D, se puede obtener un compuesto de fórmula **Xb** por reacción de dicho compuesto de fórmula **VIIb-1** con un agente alquilante de fórmula R^{10a}CH₂L, en donde L es
30 un grupo lábil, tal como Cl, Br, I, OMs, OTs, OTf, etc.

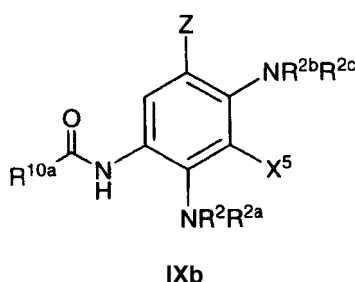
Método E: De acuerdo con el Método E, un compuesto de fórmula **VIIb-1**, en donde R^{2a} es hidrógeno y R² no es hidrógeno, puede ser ciclado hasta el correspondiente compuesto de benzoimidazol de fórmula **VIIIb-1** en donde R¹⁰

no es hidrógeno, mediante un método gradual que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **VIIb-1**

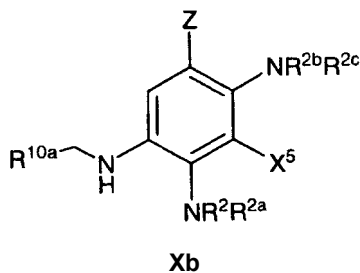


5 con un agente acilante adecuado para obtener un compuesto de fórmula **IXb**



10 en donde Z, R², R^{2a} y X⁵ son como se definen en esta memoria y R^{10a} es H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, arilalquilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo, en donde dichas porciones de alquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o más grupos independientemente seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, -NR⁶R⁷ y -OR⁸;

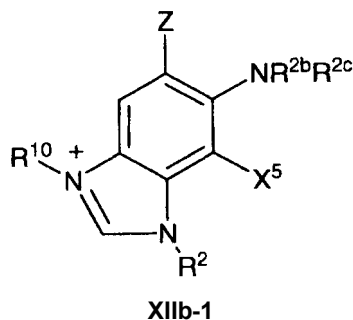
(b) reducir el grupo amida de dicho compuesto de fórmula **IXb** para obtener un compuesto de fórmula **Xb**



15

en donde Z, R², R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{10a} y X⁵ son como se definen en esta memoria;

(c) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula **Xb** con (i) ácido fórmico opcionalmente en presencia de un ácido adicional o (ii) un derivado de ácido fórmico en presencia de un ácido, para obtener dicho compuesto de fórmula **XIIb-1**



20

en donde Z, R², R^{2b}, R^{2c}, R^{10a} y X⁵ son como se definen en esta memoria; y

eliminar el grupo R² para obtener el compuesto de N-3-benzoimidazol de fórmula **Ib-1**. Alternativamente, de acuerdo con otra realización del Método E, se puede obtener un compuesto de fórmula **Xb** por reacción de un compuesto de fórmula **VIIb-1** con un agente alquilante de fórmula R^{10a}CH₂L, en donde L es un grupo lábil, tal como Cl, Br, I, OMs, OTs, OTf, etc.

5 En un aspecto más, la presente invención proporciona compuestos de fórmulas **III**, **Va-1**, **Vb-1**, **VIIa-1**, **VIIb-1**, **VIIIa-1**, **VIIIb-1** y **XIb-1** y sales y solvatos de los mismos. Los compuestos que tienen las fórmulas **III**, **Va-1**, **Vb-1**, **VIIa-1**, **VIIb-1**, **VIIIa-1**, **VIIIb-1** y **XIb-1** son útiles para la síntesis de compuestos heterocíclicos que incluyen benzoimidazoles, benzoimidazolonas, pirazinas y piperazinas.

10 Las ventajas de la invención se pueden realizar y alcanzar por medio de los instrumentos, combinaciones, composiciones y métodos particularmente señalados en la descripción detallada y en las reivindicaciones adjuntas.

Breve descripción de las figuras

Los dibujos adjuntos, que se incorporan aquí y forman parte de la memoria descriptiva, ilustran realizaciones no restrictivas de la presente invención y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención.

En las figuras:

15 En la Figura 1 se muestra un esquema de reacción (Método 1) para la síntesis de compuestos que tienen la fórmula **Ia-1**.

En la Figura 2 se muestra un esquema de reacción (Método 2) para la síntesis de compuestos que tienen la fórmula **Ia-2**.

20 En la Figura 3 se muestra un esquema de reacción (Método 3) para la síntesis de compuestos que tienen la fórmula **Ib-1**.

En la Figura 4 se muestra un esquema de reacción (Método 4) para la síntesis de compuestos que tienen la fórmula **Ib-2**.

En la Figura 5 se muestran las estructuras de ligandos organometálicos empleados en ciertas reacciones de copulación con haluros de arilo de la presente invención.

25 En la Figura 6 se muestra un método de ciclación "one-pot" (Método A) en que se usa ácido fórmico o un derivado de ácido fórmico para la preparación de estructuras de núcleos de benzoimidazol representadas por la fórmula **Ib-1**.

En la Figura 7 se muestra un método de ciclación de múltiples operaciones (Método B) en que se usa ácido fórmico o un derivado de ácido fórmico para la preparación de estructuras de núcleos de benzoimidazol representadas por la fórmula **Ib-1**.

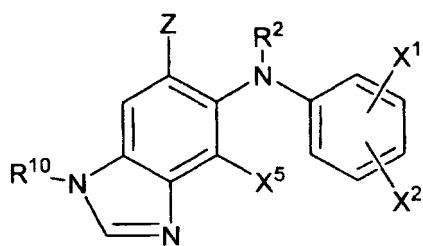
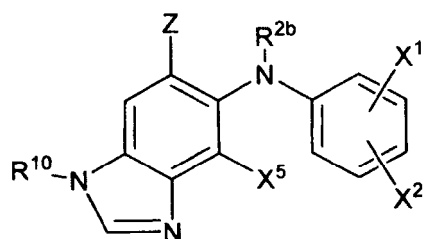
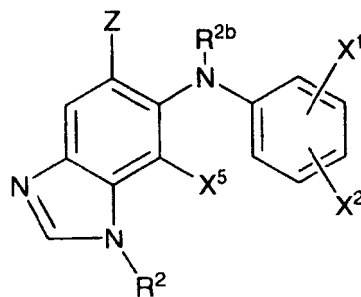
30 En la Figura 8 se muestra un método de ciclación "one-pot" (Método C) en que se usa formaldehído o un derivado de formaldehído para la preparación de estructuras de núcleos de benzoimidazol representadas por la fórmula **Ib-1**.

En la Figura 9 se muestra un método de ciclación de múltiples operaciones alternativo (Método D) para la preparación de estructuras de núcleos de benzoimidazol representadas por la fórmula **Ib-1**.

35 En la Figura 10 se muestra aún otro método de ciclación de múltiples operaciones (Método E) para la preparación de estructuras de núcleos de benzoimidazol representadas por la fórmula **Ib-1**.

Descripción detallada de la invención

Un aspecto de la presente invención proporciona métodos para la preparación de compuestos de las fórmulas generales **Ia-1**, **Ib-1** e **Ic-1** y sus compuestos intermedios sintéticos

**Ia-1****Ib-1****Ic-1**

y sales y solvatos de los mismos, en donde:

Z es $-C(=O)OR^1$;

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} ;

5 R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} , en donde, para la fórmula **Ic-1**, R^2 no es hidrógeno;

R^{2b} es hidrógeno;

X^1 y X^2 son independientemente seleccionados de entre hidrógeno, F, Cl, Br e I;

X^5 es F, Cl, Br o I; y

R^{10} es alquilo C_1-C_{10} .

10 Los métodos para preparar compuestos de N-3-benzimidazol de las fórmulas generales **Ia-1** e **Ib-1** pueden ser llevados a cabo de diversas maneras. En las Figuras 1-4 se muestran, respectivamente, cuatro métodos, es decir, los Métodos 1-4, los cuales se describen más adelante. El Método 5 describe la síntesis de los derivados de N-1-benzimidazol representados por la fórmula **Ic-1**.

En ciertas realizaciones de los Métodos 1-5, R^1 es alquilo C_1-C_{10} . En realizaciones particulares, R^1 es metilo.

15 En ciertas realizaciones de los Métodos 1-5, X^5 es F.

En ciertas realizaciones de los Métodos 1-5, X^6 es halógeno. En ciertas realizaciones, X^1 es Br. En ciertas

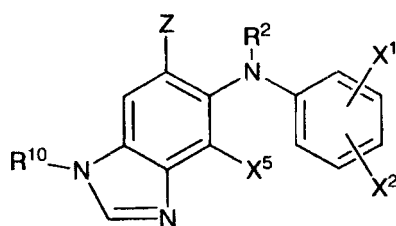
realizaciones, X^2 es Cl. En ciertas realizaciones, X^6 es yodo.

En ciertas realizaciones de los Métodos 1-5, R^{10} es metilo.

En otras realizaciones de los Métodos 1-5, R^2 y R^{2b} son hidrógeno.

5 En ciertas realizaciones, los Métodos 1-5 proporcionan métodos para preparar compuestos de las fórmulas **la-1**, **lb-1** e **lc-1**. En ciertas realizaciones, R^1 es alquilo C_1-C_{10} , X^5 es F, X^2 es Cl y R^{10} es metilo. En realizaciones particulares, Z es $COOCH_2$, X^5 es F, X^2 es Cl y R^{10} es metilo.

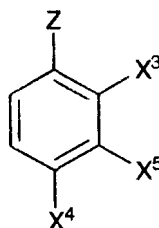
Método 1: Una realización de la presente invención proporciona un método, al que se hace referencia en esta memoria como Método 1 y que se muestra esquemáticamente en la Figura 1, para preparar compuestos de fórmula **la-1** y sus compuestos intermedios sintéticos



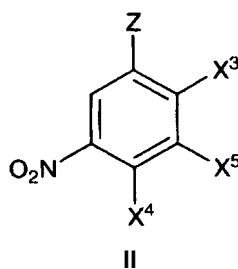
la-1

y sales y solvatos de los mismos, en donde X^1 , X^2 , X^3 , R^2 y R^{10} son como se definen en esta memoria y Z es $-C(=O)OR^1$.

Más específicamente, el Método 1 comprende nitrar un compuesto que tiene la fórmula



15 en donde X^3 y X^4 son independientemente F, Cl, Br, I, o un éster de sulfonato tal como trifluorometanosulfonato, metanosulfonato, benzenosulfonato o p-toluenosulfonato, y X^5 y Z son como se definen en esta memoria, para obtener un compuesto de fórmula **II**



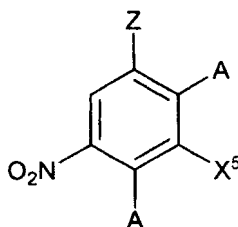
II

20 en donde X^3 , X^4 y X^5 son como se definen en esta memoria. En una realización de un compuesto de fórmula **II**, X^3 , X^4 y son F.

25 Las condiciones de la reacción de nitración, que son bien conocidas por los expertos en la técnica, pueden incluir hacer reaccionar un sistema aromático con ácido nítrico en presencia de un agente activador tal como ácido sulfúrico concentrado. Por ejemplo, en una realización se puede tratar un ácido 2,3,4-trihalo-5-nitrobenzoico con ácido nítrico fumante en H_2SO_4 para obtener un ácido 2,3,4-trihalo-5-nitrobenzoico, tal como ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitrobenzoico, con elevado rendimiento.

30 El compuesto de fórmula **II** se somete luego a una reacción de bis-aminación que comprende un desplazamiento nucleófilo de X^3 y X^4 . La sustitución nucleófila de un grupo lábil (tal como un haluro o un éster de sulfonato) en posición orto o para con respecto a un grupo nitro en un anillo aromático es un método bien conocido en la técnica para la introducción de un grupo amino en un anillo aromático. En el caso de compuestos de fórmula **II**, los grupos lábiles en posiciones orto y para con respecto al grupo nitro pueden ser sustituidos en un solo proceso bajo

condiciones adecuadas. Más adelante se ilustran en esta memoria ejemplos de bis-aminaciones para el Método 1 así como para el Método 2. Más específicamente, de acuerdo con el Método 1, se trata un compuesto de fórmula **II**, opcionalmente a temperaturas elevadas, con dos o más equivalentes de (i) un reactivo que contiene o genera amoniaco, (ii) una amina primaria que no es aromática o (iii) un reactivo que suministra un grupo que puede ser posteriormente convertido en una amina, para obtener un compuesto de fórmula **VI-11** en donde A es NR^2R^{2a}



VI-11: $\text{A} = \text{NR}^2\text{R}^{2a}$

en donde X^5 , R^2 y Z son como se definen en esta memoria y R^{2a} es hidrógeno.

En una realización particular del Método 1, se puede someter el compuesto de fórmula **II**, donde Z es COOH, a una esterificación del grupo Z y una bis-aminación en una operación. Esto puede ser llevado a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula **II**, donde Z es COOH, con un compuesto de fórmula R^1OH en donde R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, opcionalmente en presencia de un agente activador, para formar *in situ* el correspondiente éster, lo que va seguido de la reacción del éster con dos o más equivalentes de (i) un reactivo que genera amoniaco, por ejemplo, hidróxido amónico, o (ii) una amina primaria que no es aromática, para obtener un compuesto de fórmula **VI-11** en donde Z es COOR^1 , R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, y R^2 y R^{2a} son como se definen en esta memoria.

Los ejemplos de agentes activadores incluyen (a) ácidos minerales y orgánicos; (b) reactivos capaces de convertir un ácido carboxílico en un cloruro de ácido, incluyendo, pero sin limitarse a, agentes halogenantes tales como SOCl_2 o $(\text{COCl})_2$, cloroformatos de alquilo, cloroformatos de arilo y cloruros de ácido (tal como cloruro de trimetilacetilo); (c) carbodiimidas, incluyendo diciclohexilcarbodiimida (DCC); (d) haluros de trialkilsililo, incluyendo cloruro de trimetilsililo (Me_3SiCl); (e) cloroformatos tales como cloroformatos de alquilo (por ejemplo, cloroformato de isobutilo) y cloroformatos de arilo (cloroformato de fenilo); y (f) azodicarboxilatos de dialquilo tales como azodicarboxilato de dietilo (DEAD), que se emplea típicamente junto con un reactivo de fosfina tal como Ph_3P . En una realización, el agente activador es cloruro de trimetilsililo.

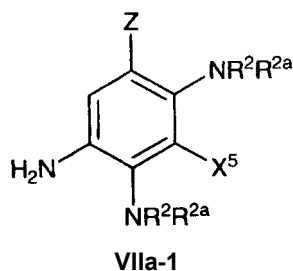
Los ejemplos de reactivos que contienen o generan amoniaco incluyen NH_3 y NH_4OH . Los ejemplos de aminas primarias adecuadas para los fines de esta invención incluyen aminas que tienen la fórmula $\text{HNR}^2\text{R}^{2a}$, en donde R^2 y R^{2a} son como se definen en esta memoria. Los ejemplos específicos de aminas primarias incluyen metilamina, bencilamina y alilamina. Los ejemplos de reactivos que suministran un grupo que puede ser posteriormente convertido en una amina incluyen amoniaco protegido o equivalentes amídicos tales como hidroxilaminas e hidrazinas, agentes nucleófilos nitrogenados que tienen la fórmula $\text{MNR}^2\text{R}^{2a}$ en donde M es un metal tal como Na, K, Li, Cs, Mg o Al, y silil-amiduros metálicos tales como (bis)(trimetilsilil)amiduro de litio, (bis)(trimetilsilil)amiduro de sodio y (bis)(trimetilsilil)amiduro de potasio. Los ejemplos de azidas metálicas incluyen azida de sodio (NaN_3), azida de potasio (KN_3) y azida de litio (LiN_3).

La reacción de bis-aminación puede ser llevada a cabo en cualquier disolvente orgánico o acuoso adecuado, incluyendo N-metilpirrolidina, THF y dioxano, a temperaturas que varían de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a $200\text{ }^\circ\text{C}$. En ciertas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a temperaturas elevadas en el intervalo de aproximadamente $50\text{ }^\circ\text{C}$ a $100\text{ }^\circ\text{C}$. Un ejemplo de un método para preparar un compuesto de fórmula **VI-11** comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula **II** con hidróxido amónico a una temperatura de entre 50 y $100\text{ }^\circ\text{C}$, en particular entre 80 y $90\text{ }^\circ\text{C}$.

Otro ejemplo de un método para preparar un compuesto de fórmula **VI-11** a partir de un compuesto de fórmula **II** comprende hacer reaccionar, por ejemplo, un compuesto de fórmula **II**, en donde $\text{Z} = \text{CO}_2\text{H}$, y X^3 y $\text{X}^4 = \text{F}$, con una disolución de hidróxido amónico en exceso en N-metilpirrolidina a una temperatura elevada, por ejemplo, de entre 80 y $90\text{ }^\circ\text{C}$, en un reactor sellado bajo una pequeña presión de amoniaco, por ejemplo, de $0\text{-}500\text{ kPa}$, para obtener un compuesto de fórmula **VI-11** en donde $\text{Z} = \text{CO}_2\text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ y $\text{R}^{2a} = \text{H}$, con elevado rendimiento.

Esta invención también proporciona compuestos de fórmula **VI-11** y sales y solvatos de los mismos, en donde Z, X^5 , A, R^2 y R^{2a} son como se definen en esta memoria. En realizaciones particulares X^5 es F.

El compuesto de fórmula **VI-11** es luego reducido para obtener el compuesto de fórmula **VIIa-1**

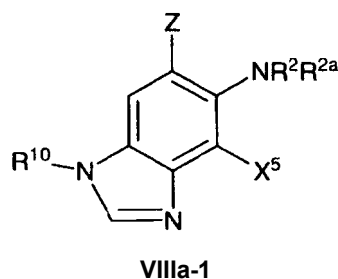


en donde X^5 , R^2 , R^{2a} y Z son como se definen en esta memoria.

- 5 La operación de reducción puede ser llevada a cabo utilizando condiciones de reacción y reactivos bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de métodos adecuados para reducir un grupo nitro aromático incluyen reducciones con metal en disolución, hidrogenaciones catalíticas y reacciones enzimáticas. Ejemplos más específicos de reducciones con metal en disolución incluyen el uso de un metal en un disolvente adecuado bajo condiciones ácidas. Los ejemplos de metales adecuados para reducciones con metal en disolución incluyen Zn, Fe y Sn. Los sistemas disolventes adecuados incluyen agua y/o disolventes orgánicos tales como alcoholes, ácidos carboxílicos, éteres y una mezcla de estos. Por ejemplo, en una realización se puede convertir un compuesto de fórmula **VI-11** en un compuesto de fórmula **VIIa-1** utilizando polvo de zinc y HCl concentrado en una mezcla de metanol y agua, a temperaturas de entre 0 y 100 °C, más típicamente a 50-70 °C. Las hidrogenaciones catalíticas se pueden llevar a cabo con hidrógeno en presencia de un catalizador metálico en un sistema disolvente adecuado bajo hidrógeno (por ejemplo, H_2 a una presión de 101-2027 kPa), típicamente a temperaturas de entre 0 y 100 °C. Los catalizadores metálicos adecuados para uso en hidrogenaciones catalíticas incluyen Pd, Pt, Rh y Ni. Los ejemplos de sistemas disolventes adecuados incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol e isopropanol), ácido acético, ésteres (por ejemplo, acetato de etilo) y éteres (por ejemplo, THF). También se emplean comúnmente disolventes mixtos, incluyendo mezclas acuosas, para las hidrogenaciones. Se halló que la hidrogenación catalítica es particularmente eficaz para la conversión de un compuesto de fórmula **VI-11** en un compuesto de fórmula **VIIa-1**. En una realización se halló que el óxido de platino es un catalizador eficaz y conveniente que proporciona un compuesto de fórmula **VIIa-1** exento de restos de carbono. En otra realización, el $Pd(OH)_2$ resultó un catalizador de hidrogenación adecuado. En una realización particular se halló que el paladio sustentado por carbono es eficaz. La reacción puede ser llevada a cabo en una diversidad de disolventes orgánicos, y se halló que una mezcla de metanol y THF es tanto eficaz como conveniente. La presión de hidrógeno en un intervalo de entre 200 y 1000 kPa resultó eficaz, y la temperatura estuvo típicamente entre 20 y 80 °C.

Esta invención proporciona además compuestos de fórmula **VIIa-1** y sales y solvatos de los mismos en donde Z , X^5 , R^2 y R^{2a} son como se definen en esta memoria. En realizaciones particulares X^5 es F.

- 30 Con referencia continuada a la Figura 1, el compuesto de fórmula **VIIa-1** puede ser ciclado hasta el derivado de benzoimidazol representado por la fórmula **VIIIa-1** cuando R^{2a} de dicho compuesto de fórmula **VIIa-1** es hidrógeno.



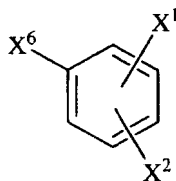
La operación de ciclación para obtener la estructura de núcleos de benzoimidazol puede ser llevada a cabo de diversas maneras, tal como mediante cualquiera de los Métodos A-E que se describen en esta memoria.

- 35 También se proporcionan en esta memoria compuestos de fórmula **VIIIa-1** y sales y solvatos de los mismos en donde Z , X^5 , R^2 , R^{2a} y R^{10} son como se definen en esta memoria. En realizaciones particulares R^1 es metilo. En realizaciones particulares X^5 es F. En otras realizaciones R^{10} es metilo.

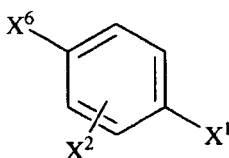
- 40 Cuando R^{2a} es hidrógeno, el compuesto de fórmula **VIIIa-1** puede ser directamente convertido en un compuesto de fórmula **Ia-1** como se muestra en la Figura 1. En la bibliografía se conocen varios métodos para la preparación de diarilaminas por copulación de una amina aromática con un halobenceno (véase, por ejemplo, la Publicación PCT n° WO 02/083622). Las sustituciones aromáticas nucleófilas y los procesos catalizados por metales de transición son métodos de copulación particularmente comunes. Sin embargo, hay muy pocos ejemplos de procesos eficaces de

copulación catalizados por metales de transición que proporcionen diarilaminas que estén muy sustituidas en ambos anillos, como es el caso para los compuestos de fórmula **la-1**. Además, muy pocos de los catalizadores que han sido presentados en la bibliografía para una reacción de copulación entre un trihalobenceno y una amina aromática proporcionan el producto deseado con alto rendimiento. Sin embargo, en esta memoria se han identificado sistemas catalíticos particulares que pueden ser empleados para obtener elevados rendimientos en la copulación de compuestos de fórmula **VIIIa-1** con haluros de arilo.

Más específicamente, una realización para la preparación de compuestos de fórmula **la-1**, como se muestra en la Figura 1, comprende una reacción de copulación entre un compuesto de fórmula **VIIIa-1**, en donde R^{2a} es hidrógeno, y un haluro de arilo en presencia de un adecuado catalizador basado en metal y una base en un disolvente apropiado. En una realización, el haluro de arilo tiene la fórmula



en donde X^1 y X^2 son como se definen en esta memoria y X^6 es F, Cl, Br, I, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, sulfonato de alquilo, sulfonato de arilo, sulfonato de alquilarilo, $-\text{B}(\text{O}-\text{R}^8)_2$, $-\text{BF}_3$ o $-\text{Bi}(\text{R}^1)_2$. En otra realización, el haluro de arilo tiene la fórmula



En ciertas realizaciones, X^1 es F, Cl, Br o I, X^2 es F, Cl, Br o I, y X^6 es F, Cl, Br o I. En ciertas realizaciones X^1 es Br. En ciertas realizaciones X^2 es Cl. En otra realización X^6 es yodo. En una realización particular se halló que el 4-bromo-2-cloroyodobenceno es una pareja eficaz y regioselectiva para la reacción de copulación en la conversión de compuestos de fórmula **VIIIa-1** en compuestos de fórmula **la-1**, en donde el grupo yodo del 4-bromo-2-cloroyodobenceno es selectivamente desplazado. Las bases adecuadas para uso en las reacciones de copulación de esta invención incluyen bases de metales del Grupo I y el Grupo II, tales como Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOH y NaOtBu , y bases orgánicas tales como trietilamina. Los disolventes adecuados para la reacción de copulación incluyen tolueno, anisol, 2-metiltetrahidrofurano y dioxano.

Los catalizadores basados en metal adecuados para esta reacción de copulación incluyen catalizadores organometálicos. La frase "catalizador organometálico" significa un catalizador que comprende un metal y un ligando orgánico. Los ejemplos de metales incluyen paladio, cobre, níquel y platino. Los ligandos preferidos para el cobre incluyen aquellos que contienen heteroátomos tales como oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo. Los ligandos que contienen grupos oxigenados son generalmente baratos y fácilmente asequibles, y el etilenglicol es un ejemplo particular de un ligando conveniente que es eficaz en el proceso. Para las reacciones de copulación catalizadas por paladio, se ha mostrado que los ligandos de fosfina son eficaces y se ha mostrado que, en ciertos casos, ligandos bidentados que contienen dos grupos fosfina o contienen un grupo fosfina y un segundo grupo que contiene heteroátomo son eficaces. Los ejemplos de dichos ligandos incluyen DPE-phos y Xantphos. Los ejemplos ilustrativos de catalizadores de organopaladio adecuados incluyen $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y Xantphos, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y DPE-phos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y Xantphos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y DPE-phos, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, y dicloruro de [bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio. Se conocen otros catalizadores de organopaladio, que se pueden hallar en "Comprehensive Organic Transformations", 2ª edición, por Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., New York, 1999. Los catalizadores preferidos incluyen $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ en combinación con Xantphos o DPE-phos. Una realización particular de la presente invención comprende hacer refluir un compuesto de fórmula **VIIIa-1**, en donde R^{2a} es hidrógeno, y un benceno halo-sustituido en tolueno en presencia de una cantidad catalítica de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y Xantphos, y una cantidad en exceso de una base adecuada tal como Cs_2CO_3 . Otra realización de la presente invención comprende hacer refluir un compuesto de fórmula **VIIIa-1**, en donde R^{2a} es hidrógeno, y un benceno halo-sustituido en tolueno en presencia de una cantidad catalítica de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y DPE-phos en presencia de una base adecuada. Una realización particular de la presente invención comprende calentar un compuesto de fórmula **VIIIa-1** y un halobenceno sustituido (por ejemplo, 2-cloro-4-yodobromobenceno) a una temperatura de entre 40 y 140 °C en anisol en presencia de una cantidad catalítica de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y Xantphos y una cantidad en exceso de una base adecuada tal como Cs_2CO_3 .

En la Tabla 1 se resume una selección de ligandos, bases y disolventes que han sido evaluados para la reacción de copulación catalizada por metal de la presente invención. En la Figura 5 se ilustran varios ligandos evaluados en

reacciones de copulación organometálicas para convertir compuestos de fórmula **VIIIa-1** en un compuesto de fórmula **Ia-1**, y en la Tabla 2 se proporcionan los nombres químicos de los ligandos.

Tabla 1

Ligando	Base	Disolvente	Conversión (%) tras 28 horas
BINAP	Cs ₂ CO ₃	Dioxano	64
BINAP	Cs ₂ CO ₃	Anisol	44
Carbeno	Cs ₂ CO ₃	Tolueno	2
Carbeno	Cs ₂ CO ₃	Dioxano	4
Cycloh_B	Cs ₂ CO ₃	Anisol	17
Cycloh_B	Cs ₂ CO ₃	Dioxano	2
^t B_A_B	Cs ₂ CO ₃	Dioxano	1
DPPF	Cs ₂ CO ₃	Tolueno	47
DPPF	K ₃ PO ₄	Anisol	17
DPPF	Cs ₂ CO ₃	Dioxano	30
DPPF	Cs ₂ CO ₃	Anisol	49
DPPF	K ₃ PO ₄	Dioxano	45
DPPF	Cs ₂ CO ₃	TFT	27
FC_B	Cs ₂ CO ₃	Anisol	89
FC_B	K ₃ PO ₄	Tolueno	14
FC_B	NaOtBu	NMP	8
tbut_B	Cs ₂ CO ₃	Dioxano	2
S Phos	Cs ₂ CO ₃	Dioxano	12
DPE-phos	Cs ₂ CO ₃	Dioxano	48
DPE-phos	Cs ₂ CO ₃	Dioxano	54
DPE-phos	Cs ₂ CO ₃	Tolueno	53
DPE-phos	Cs ₂ CO ₃	Anisol	59
Verk_B	Cs ₂ CO ₃	Dioxano	4
Xantphos	Cs ₂ CO ₃	Tolueno	73
Xantphos	Cs ₂ CO ₃	Anisol	99
Xantphos	Cs ₂ CO ₃	Dioxano	79
Xantphos	Cs ₂ CO ₃	Dioxano	60
Xantphos	Cs ₂ CO ₃	Dioxano	70
Xantphos	Cs ₂ CO ₃	Dioxano	91
Xantphos	Cs ₂ CO ₃	Dioxano	99
Xantphos	K ₃ PO ₄	Anisol	74

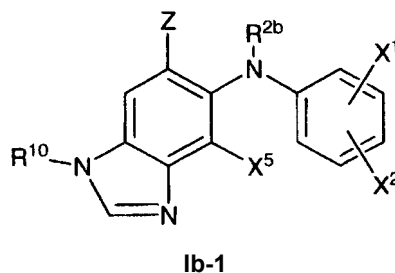
Tabla 2

S Phos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo
Cycloh_B	2-(diciclohexilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo
¹ B_A_B	2-di-t-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo
¹ But_B	2-(di-t-butilfosfino)bifenilo
VerkB	2,8,9-tri-i-butil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3.3.3]undecano
Carbeno	alilcloro[1,3-bis(2,6-di-i-propil-fenil)imidazol-2-ilidén]paladio(II)
Rac-BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico
DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
FC_B	(R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-t-butilfosfina
Xantphos	9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno
DPE-phos	bis(2-difenilfosfinofenil)-éter

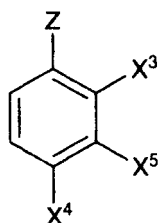
En una realización se puede emplear un agente supresor de Pd, por ejemplo, Silicycle Siliabond Si-Thiourea, para reducir el contenido de Pd de los compuestos producidos mediante el proceso de la invención.

- 5 Alternativamente, la reacción de copulación catalizada por metal puede ser llevada a cabo utilizando un catalizador de cobre (véase F. Y. Kwong, A. Kaplars y S. L. Buchwald, *Organic Letters* 2002, **4**, 581-584). Los ejemplos de catalizadores basados en cobre adecuados incluyen CuI/etilenglicol. En una realización, la reacción se lleva a cabo en un disolvente alcohólico, tal como isopropanol o 2-butanol, con un sencillo catalizador diólico quelante, tal como etilenglicol.
- 10 En una realización alternativa, la copulación de un compuesto de fórmula **VIIIa-1** con un haluro de arilo para obtener un compuesto de fórmula **Ia-1** se puede desarrollar por desplazamiento nucleófilo directo, opcionalmente en presencia de una base tal como amiduro de litio, a temperatura ambiental o temperatura elevada.

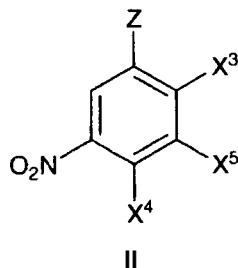
- Método 3:** En aún otra realización, la presente invención proporciona un método de aminación gradual, al que se hace referencia en esta memoria como Método 3 y que se muestra de modo general en la Figura 3, para la
15 preparación de compuestos de fórmula **Ib** y sus compuestos intermedios sintéticos



- 20 y sales y solvatos de los mismos, en donde Z, X¹, X², X⁵, R^{2b} y R¹⁰ son como se definen en esta memoria. En general, de acuerdo con una realización de la invención, un método para preparar un compuesto de fórmula **Ib-1** de acuerdo con el Método 3 comprende nitrar un compuesto que tiene la fórmula



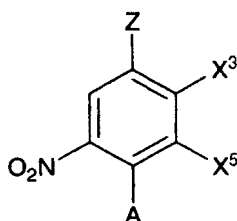
en donde X^3 , X^4 , X^5 y Z son como se definen en esta memoria, para obtener un compuesto de fórmula II



5 Las condiciones de la reacción de nitración son bien conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, en una realización se puede tratar un ácido trihalobenzoico con ácido nítrico fumante en H_2SO_4 para obtener un ácido 2,3,4-trihalo-5-nitrobenzoico.

10 Los compuestos de fórmula II son luego convertidos en compuestos de fórmula III-11 o III-12 mediante un proceso de aminación gradual. Un descubrimiento útil fue que los grupos X^3 y X^4 de los compuestos representados por la fórmula II pueden ser independientemente reemplazados. Es decir, el grupo lábil en posición orto con respecto al grupo nitro en el compuesto de fórmula II puede ser selectivamente sustituido por un agente nucleófilo nitrogenado, con alto rendimiento, bajo condiciones cuidadosamente controladas. El grupo lábil en posición para con respecto al grupo nitro puede ser luego desplazado por un segundo agente nucleófilo en una conveniente fase posterior de la vía sintética. Los ejemplos de monoaminaciones graduales selectivas se ilustran en esta memoria para el Método 3 así como en el Método 4.

15 Más específicamente, en una realización se hace reaccionar un compuesto de fórmula II con (i) un reactivo que contiene o genera amoníaco, (ii) una amina primaria que no es aromática o (iii) un reactivo que suministra un grupo que puede ser posteriormente convertido en una amina, bajo condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X^4 , para obtener un compuesto de fórmula III-11



20 III-11: $A = NR^2R^{2a}$

en donde X^3 , X^5 , R^2 , R^{2a} y Z son como se definen en esta memoria.

25 La sustitución nucleófila de un haluro o un éster de sulfonato en posición orto o para con respecto a un grupo nitro en un anillo aromático es un método bien conocido en la técnica para la introducción de un grupo amino en un anillo aromático. Las condiciones de reacción necesarias para llevar a cabo la monoaminación selectiva en posición para con respecto al grupo Z dependen del tipo de agente nucleófilo empleado en la reacción de monoaminación. Por ejemplo, si se emplea un agente nucleófilo fuerte, la reacción puede desarrollarse fácilmente a temperatura ambiental o por debajo de ella y a presión atmosférica utilizando un equivalente del agente nucleófilo para obtener el producto de monoaminación deseado. Los ejemplos de agentes nucleófilos fuertes incluyen amoníaco acuoso (al 30% en volumen/volumen) y amiduros metálicos tales como los amiduros de sodio, potasio y litio. Alternativamente, si se emplea un agente nucleófilo débil, se pueden requerir unas condiciones más enérgicas para alcanzar la monoaminación, tales como temperaturas elevadas y/o presión elevada y/o una cantidad del agente nucleófilo en exceso. Los ejemplos de agentes nucleófilos débiles incluyen, pero no se limitan a, una amina primaria o secundaria sustituida con un grupo estéricamente voluminoso, tal como t-butilo. La introducción de un grupo amino en posición orto con respecto a los grupos nitro causa que el producto de sustitución representado por la fórmula III-11 sea menos reactivo para otro ataque nucleófilo en la posición para con respecto al grupo nitro, por lo que la reacción puede ser llevada a cabo con un elevado nivel de selectividad.

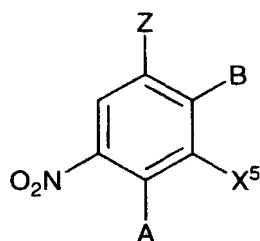
35 Por ejemplo, de acuerdo con una realización, se puede preparar un compuesto de fórmula III-11 al hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con NH_4OH a temperaturas de entre $0^\circ C$ y la temperatura ambiental en agua (con o sin un codisolvente orgánico), lo que va seguido de acidificación a un pH de entre 0 y 7. Los ejemplos de codisolventes orgánicos adecuados incluyen THF, 1,4-dioxano y N-metilpirrolidina. En ciertas realizaciones se prepara un compuesto de fórmula III-11 al hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con NH_4OH en exceso en agua a temperatura ambiental. La acidificación puede ser llevada a cabo mediante la adición de un ácido tal como, pero sin limitarse a él, un ácido mineral diluido o concentrado o un ácido carboxílico tal como ácido acético. En una

realización, la preparación anteriormente descrita de un compuesto de fórmula **III-11** se lleva a cabo sin aislamiento del compuesto intermedio. En otra realización se aísla el compuesto intermedio representado por la fórmula **II**.

Los ejemplos de reactivos que contienen o generan amoníaco para preparar un compuesto de fórmula **III-11** incluyen NH_3 y NH_4OH . Los ejemplos de aminas primarias adecuadas para los fines de esta invención incluyen aminas que tienen la fórmula $\text{HNR}^2\text{R}^{2a}$, en donde R^2 y R^{2a} son como se definen en esta memoria. Los ejemplos específicos de aminas primarias incluyen metilamina, bencilamina y alilamina. Los ejemplos de reactivos que suministran un grupo que puede ser posteriormente convertido en una amina incluyen amoníaco protegido o equivalentes amídicos tales como hidroxilaminas e hidrazinas, agentes nucleófilos nitrogenados que tienen la fórmula $\text{MNR}^{2b}\text{R}^{2c}$ en donde M es un metal tal como Na, K, Li, Cs, Mg o Al, y silil-amiduros metálicos tales como (bis)(trimetilsilil)amiduro de litio, (bis)(trimetilsilil)amiduro de sodio y (bis)(trimetilsilil)amiduro de potasio. Los ejemplos de azidas metálicas incluyen azida de sodio (NaN_3), azida de potasio (KN_3) y azida de litio (LiN_3).

Esta invención proporciona además compuestos de fórmula **III** y sales y solvatos de los mismos. En realizaciones particulares X^5 es F. En ciertas realizaciones A es $-\text{NH}_2$.

Con referencia continuada a la Figura 3, se hace reaccionar el compuesto de fórmula **III-11**, opcionalmente a temperaturas elevadas, con (i) un reactivo que contiene o genera amoníaco, (ii) una amina primaria que no es aromática o (iii) un reactivo que suministra un grupo que puede ser posteriormente convertido en una amina, para obtener un compuesto que tiene la fórmula **Vb-11** en donde B es $-\text{NR}^{2b}\text{R}^{2c}$ y A es $-\text{NR}^2\text{R}^{2a}$ o N_3



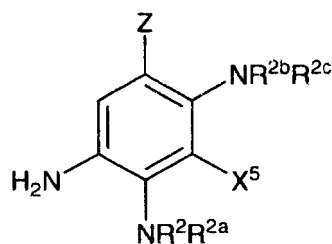
Vb-11: B = $\text{NR}^{2b}\text{R}^{2c}$

en donde Z, X^5 , R^2 , R^{2a} y R^{2b} son como se definen en esta memoria y R^{2c} es hidrógeno. En una realización particular X^5 es F.

De acuerdo con una realización, la reacción de aminación se lleva a cabo al hacer reaccionar un compuesto de fórmula **III** con un agente nucleófilo nitrogenado adecuado utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Los agentes nucleófilos nitrogenados adecuados para los fines de esta invención incluyen (i) reactivos que contienen o generan amoníaco (incluyendo NH_3 y NH_4OH); (ii) aminas primarias que tienen la fórmula $\text{HNR}^{2b}\text{R}^{2c}$, en donde R^2 y R^{2a} son como se definen en esta memoria; (iii) azidas metálicas que incluyen, pero no se limitan a, azida de sodio (NaN_3), azida de potasio (KN_3) y azida de litio (LiN_3); y (iv) reactivos que suministran un grupo que puede ser posteriormente convertido en una amina, incluyendo amoníaco protegido o equivalentes amídicos tales como hidroxilaminas e hidrazinas, (3) agentes nucleófilos nitrogenados que tienen la fórmula $\text{MNR}^{2b}\text{R}^{2c}$ en donde M es un metal tal como Na, K, Li, Cs, Mg o Al, y silil-amiduros metálicos tales como (bis)(trimetilsilil)amiduro de litio, (bis)(trimetilsilil)amiduro de sodio y (bis)(trimetilsilil)amiduro de potasio. La reacción puede ser llevada a cabo en cualquier disolvente orgánico o inorgánico adecuado a temperaturas que varían de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a $200\text{ }^\circ\text{C}$. Típicamente, la reacción se lleva a cabo a temperaturas elevadas en el intervalo de aproximadamente $30\text{ }^\circ\text{C}$ a $130\text{ }^\circ\text{C}$, más preferiblemente a temperaturas de entre 50 y $95\text{ }^\circ\text{C}$.

Por ejemplo, en una realización se puede obtener un compuesto de fórmula **Vb-11** en donde A = B = NH_2 por reacción de un compuesto de fórmula **III** con amoníaco acuoso en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, dioxano o N-metilpirrolidinona a temperatura elevada, por ejemplo, de entre 30 y $130\text{ }^\circ\text{C}$ y, como otro ejemplo, de entre 55 y $90\text{ }^\circ\text{C}$, bajo una pequeña presión de amoníaco (por ejemplo, de entre 100 y 500 kPa).

Luego se reduce el grupo nitro del compuesto de fórmula **Vb-11** para obtener un compuesto de fórmula **VIIb-1**



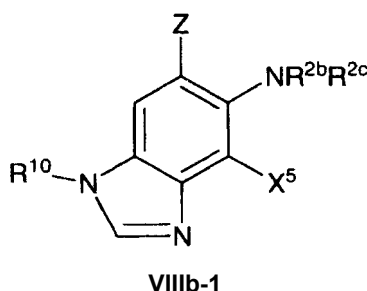
VIIb-1

40

en donde Z, R², R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y X⁵ son como se definen en esta memoria. La operación de reducción puede ser llevada a cabo utilizando condiciones de reacción y reactivos conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de métodos adecuados para reducir un grupo nitro aromático incluyen reducciones con metal en disolución, hidrogenaciones catalíticas y reacciones enzimáticas, como se describió anteriormente.

5 Esta invención proporciona además compuestos de fórmula **VIIIb-1** y sales y solvatos de los mismos.

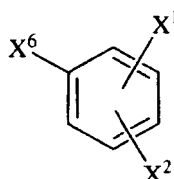
Los compuestos de fórmula **VIIIb-1** pueden ser ciclados para obtener el derivado de benzoimidazol representado por la fórmula **VIIIb-1**



10 en donde Z, R^{2b}, R^{2c}, R¹⁰ y X⁵ son como se definen en esta memoria. La operación de ciclación para obtener la estructura de núcleos de benzoimidazol puede ser llevada a cabo de diversas maneras, tal como mediante cualquiera de los Métodos A-E de ciclación que se describen en esta memoria.

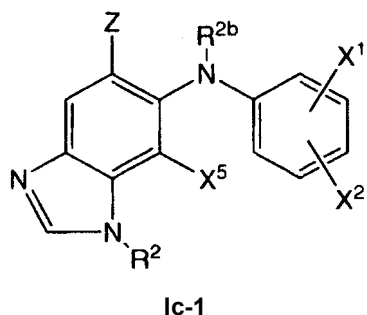
Esta invención proporciona además compuestos de fórmula **VIIIb-1** y sales y solvatos de los mismos.

15 El benzoimidazol representado por la fórmula **VIIIb-1** es opcionalmente aislado o es directamente convertido en un compuesto de fórmula **Ib-1** sin aislamiento al hacer reaccionar el compuesto de fórmula **VIIIb-1** con un compuesto que tiene la fórmula



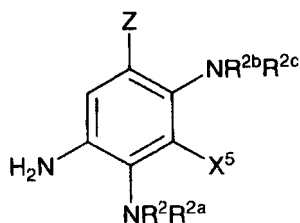
20 opcionalmente o (i) a temperatura elevada y opcionalmente en presencia de una base o (ii) en presencia de un catalizador basado en metal y una base, en donde X¹, X² y X⁶ son como se definen en esta memoria, para obtener dicho compuesto de fórmula **Ib-1**. En general, la reacción de copulación puede ser llevada a cabo del modo descrito para el Método 1 utilizando cualquier adecuado catalizador basado en metal. Los catalizadores adecuados incluyen catalizadores basados en cobre y catalizadores basados en paladio. Los ejemplos ilustrativos de catalizadores de organopaladio adecuados incluyen Pd(OAc)₂ y Xantphos, Pd(OAc)₂ y DPE-phos, Pd₂(dba)₃ y Xantphos, Pd₂(dba)₃ y DPE-phos, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, y dicloruro de [bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio. Los catalizadores preferidos incluyen catalizadores de organopaladio tales como Pd₂(dba)₃ en combinación con Xantphos o DPE-phos, y Pd(OAc)₂ en combinación con Xantphos o DPE-phos.

25 Aún otra realización de la presente invención proporciona un método, al que se hace referencia en esta memoria como Método 5, para preparar compuestos de N-1-benzoimidazol representados por la fórmula **Ic-1** y sus compuestos intermedios sintéticos



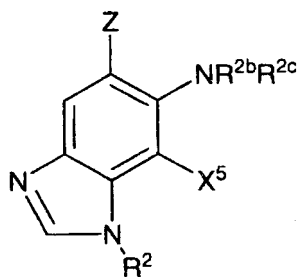
30 y sales y solvatos de los mismos, en donde Z, R², R^{2b}, X¹, X² y X⁵ son como se definen en esta memoria, método que comprende:

ciclar un compuesto de fórmula **VIIb-1**



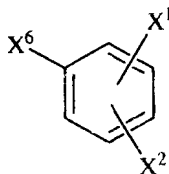
VIIb-1

5 preparado del modo descrito en el Método 3, en donde R^{2a} es hidrógeno y Z, R^{2b} , R^{2c} y X^5 son como se definen en esta memoria, para obtener un compuesto de fórmula **XIb-1**



XIb-1

en donde Z, R^2 , R^{2b} , R^{2c} , R^{10} y X^5 son como se definen en esta memoria; y copular dicho compuesto de fórmula **XIb-1** con un reactivo que tiene la fórmula



10 opcionalmente o (i) a temperaturas elevadas y opcionalmente en presencia de una base o (ii) en presencia de un catalizador basado en metal y una base, en donde X^1 , X^2 y X^6 son como se definen en esta memoria, para obtener dicho compuesto de fórmula **Ic-1**.

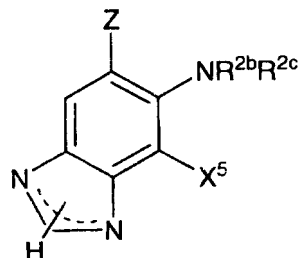
15 Los métodos 1-5 de la presente invención proporcionan un número de diferentes ventajas con respecto a los procesos convencionales para preparar compuestos de las fórmulas generales **Ia-1**, **Ib-1** e **Ic-1**. Por ejemplo, los procesos de la presente invención proporcionan compuestos de las fórmulas generales **Ia-1**, **Ib-1** e **Ic-1** con mayores rendimientos en comparación con los procesos convencionales. Además, la invención proporciona métodos para la ciclación regioselectiva y quimioselectiva de compuestos de las fórmulas **VIIa-1** y **VIIb-1** para obtener benzoimidazoles de las fórmulas **VIIIa-1** y **VIIIb-1**, respectivamente. Además, el proceso de la presente invención es más fiable y adecuado para la síntesis de benzoimidazoles a gran escala que los procesos convencionales. Por ejemplo, la conversión de un compuesto de fórmula **VIIa-1** o **VIIb-1** en un compuesto de fórmula **VIIIa-1** o **VIIIb-1**, respectivamente, de acuerdo con los métodos de la presente invención produce subproductos menos tóxicos que los métodos empleados en la técnica previa para la síntesis de sistemas anulares de benzoimidazol y es un proceso más eficaz. Los métodos sintéticos de la presente invención son selectivos, y la preparación de compuestos de esta invención puede ser llevada a cabo con alto rendimiento, lo que proporciona valor industrial. Además, se pueden sintetizar derivados de benzoimidazol representados por las fórmulas **VIIIa-1**, **VIIIb-1**, **Ia-1**, **Ib-1** e **Ic-1** a partir de ácidos trihalobenzoicos en un número relativamente pequeño de operaciones.

Ciclaciones de benzoimidazol

30 Como se mencionó, la ciclación de compuestos de las fórmulas **VIIa-1** y **VIIb-1** mediante cualquiera de los Métodos 1-5 de la presente invención para obtener estructuras de núcleos de benzoimidazol puede ser llevada a cabo de diversas maneras. Más adelante se describen, y se ilustran en las Figuras 6-10, diversos métodos, es decir, los Métodos A-E. Aunque los Métodos A-E se describen específicamente con respecto a la ciclación de un compuesto de fórmula **VIIb-1** por facilidad de explicación, se ha de entender que los Métodos A-E se aplican igualmente a la ciclación de compuestos de fórmula **VIIa-1**. Los métodos de ciclación proporcionarán derivados de N-3-

benzoimidazol o derivados de N-1-benzoimidazol dependiendo de los reactivos empleados y los particulares sustituyentes R^2 y R^{2a} en los compuestos de fórmulas **VIIa-1** y **VIIIb-1**.

5 **Método A:** De acuerdo con el Método A de ciclación que se muestra en la Figura 6, un compuesto de fórmula **VIIb-1**, en donde R^2 y R^{2a} son hidrógeno, puede ser ciclado hasta el correspondiente tautómero de benzoimidazol representado por la fórmula **VIIIb-1**



VIIIb-1

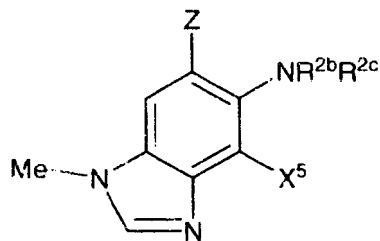
10 (es decir, en donde R^{10} es hidrógeno) de acuerdo con un proceso "one-pot" que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula **VIIb-1** con (i) ácido fórmico opcionalmente en presencia de un ácido adicional, o (ii) un derivado de ácido fórmico en presencia de un ácido bajo apropiadas condiciones conocidas por los expertos en la técnica. Como se emplea en esta memoria, la expresión "derivado de ácido fórmico" incluye ésteres de ácido fórmico tales como ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo y acetato de formamida. Por ejemplo, en una realización se convirtió un compuesto de fórmula **VIIb-1** (en donde Z es CO_2Me , y R^2 y R^{2a} son H) en un compuesto de fórmula **VIIIb-1** (en donde Z es CO_2Me) con altísimo rendimiento tras la reacción con ortoformiato de metilo y ácido sulfúrico en disolución en THF.

15 **Método B:** De acuerdo con el Método B, como se ilustra en la Figura 7, un compuesto de fórmula **VIIb-1**, en donde R^{2a} es hidrógeno y R^2 no es hidrógeno, puede ser ciclado hasta el correspondiente N-3-benzoimidazol representado por la fórmula **VIIb-1** mediante un método de múltiples operaciones tras el tratamiento con (i) ácido fórmico, opcionalmente en presencia de un ácido adicional, (ii) un derivado de ácido fórmico (por ejemplo, un éster de ácido fórmico tal como ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo o acetato de formamida) en presencia de un ácido, o (iii) formaldehído o un derivado de formaldehído en presencia de un ácido, para obtener un compuesto de N-1-benzoimidazol intermedio representado por la fórmula **XIb-1**. Como se emplea en esta memoria, la expresión "derivado de formaldehído" incluye dialcoximetanos tales como dietoximetano y dimetoximetano.

20 La alquilación del compuesto de fórmula **XIb-1** proporciona el ion benzoimidazolio representado por el compuesto de fórmula **XIIb-1**. La eliminación del sustituyente de N-1 (es decir, el sustituyente R^2) del compuesto de fórmula **XIIb-1** proporciona el compuesto de N-3-benzoimidazol representado por la fórmula **VIIIb-1**, que puede ser sometido a una reacción de arilación tal como la descrita en el Método 1 para obtener el compuesto de N-3-benzoimidazol representado por la fórmula **Ib-1**.

25 Los métodos para eliminar sustituyentes de N-1 de benzoimidazoles son bien conocidos por las personas expertas en la técnica, y los reactivos y las condiciones de reacción requeridos dependen de la naturaleza del grupo R^2 . Por ejemplo, cuando el grupo R^2 de un compuesto de fórmula **XIIb-1** es bencilo sustituido o no sustituido, alilo o COOR^6 en donde R^6 es bencilo, se puede llevar a cabo la eliminación del grupo R^2 mediante hidrogenación. También se puede eliminar un sustituyente alilo de N-1 por calentamiento de un compuesto de fórmula **XIIb-1** en presencia de un catalizador organometálico tal como $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ (también conocido como catalizador de Wilkinson).

30 **Método C:** El Método C de ciclación, como se muestra en la Figura 8, proporciona un método "one-pot" para convertir selectiva y directamente un compuesto de fórmula **VIIb-1**, donde R^2 y R^{2a} son hidrógeno, en un derivado de N-3-benzoimidazol representado por la fórmula **VIIIb-1**

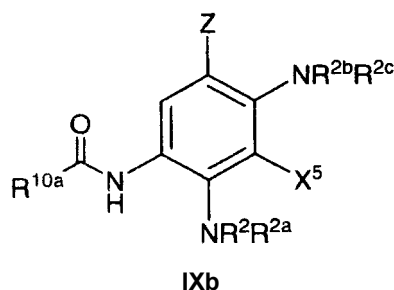


VIIIb-1

40 en donde R^{10} es metilo. El Método C comprende tratar un compuesto de fórmula **VIIb-1** con (i) dos o más equivalentes de formaldehído o un derivado de formaldehído en presencia de un ácido. Los derivados de

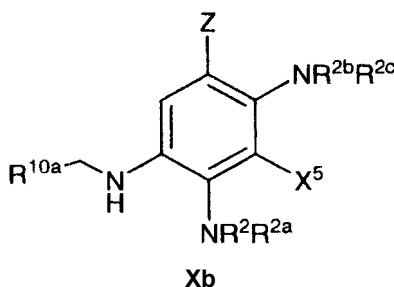
formaldehído adecuados incluyen dialcoximetanos tales como dietoximetano y dimetoximetano. Los ácidos adecuados para los fines de esta invención incluyen ácidos minerales (por ejemplo, ácido sulfúrico, HCl y HBr), ácidos sulfónicos (ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, etc.) y ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico y ácido acético. En una realización, la reacción se lleva a cabo en acetonitrilo que contiene algo de agua y dietoximetano o dimetoximetano en presencia de un ácido tal como el ácido toluenosulfónico. Esta reacción se desarrolla ventajosamente con regioselectividad completa para proporcionar N-3-metil-benzoimidazoles representados por la fórmula **VIIIb-1**. Otra característica ventajosa de este proceso es que no parece que el formaldehído reaccione con el grupo amino en posición orto con respecto al grupo Z de los compuestos representados por la fórmula **VIIIb-1**. Además, las condiciones de reacción evitan la producción de bis-clorometil-éter como un subproducto. Este subproducto es un agente carcinógeno, y su producción a escala industrial es muy indeseable.

Método D: De acuerdo con otra realización, se puede preparar un derivado de N-3-benzoimidazol representado por la fórmula **VIIIb-1**, en donde R^{10} no es hidrógeno, a partir de un compuesto de fórmula **VIIb-1** de un modo gradual como se muestra en la Figura 9. Más específicamente, el Método D comprende tratar un compuesto de fórmula **VIIb-1**, en donde R^2 y R^{2a} son hidrógeno, con un agente acilante adecuado tal como ácido fórmico, un anhídrido de ácido (por ejemplo, anhídrido acético), un haluro de ácido (por ejemplo, cloruro de acetilo) o un éster (por ejemplo, formiato de trifluoroetilo) para obtener el compuesto intermedio representado por la fórmula **IXb**

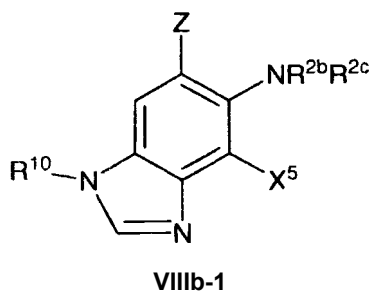


en donde Z, R^2 , R^{2a} y X^5 son como se definen en esta memoria y R^{10a} es H o alquilo C₁-C₁₀.

El grupo amida del compuesto de fórmula **IXb** es luego reducido para obtener un compuesto intermedio representado por la fórmula **Xb**



Los agentes reductores adecuados incluyen agentes reductores de tipo borano (por ejemplo, BH₃·THF) en un disolvente apropiado tal como THF. Alternativamente, se pueden formar directamente compuestos de fórmula **Xb** a partir de un compuesto de fórmula **VIIb-1** por reacción con un agente alquilante de fórmula $R^{10a}CH_2X$ en donde X es un grupo lábil tal como Cl, Br, I, OMs, OTs, OTf, etc. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen haluros de alquilo tales como yoduro de etilo. La ciclación del compuesto de fórmula **Xb** para obtener el benzoimidazol representado por la fórmula **VIIIb-1**

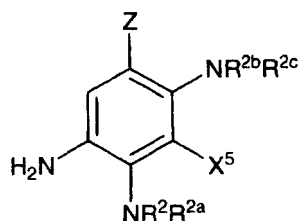


en donde R^{10} no es hidrógeno, se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula **Xb** con (i) ácido fórmico opcionalmente en presencia de un ácido adicional o (ii) un derivado de ácido fórmico (por ejemplo, ésteres de ácido

fórmico tales como ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo y acetato de formamidina) en presencia de un ácido bajo apropiadas condiciones conocidas por los expertos en la técnica, para obtener un compuesto de fórmula **VIIIb-1**. El compuesto de fórmula **VIIIb-1** puede ser hecho reaccionar con un haluro de arilo del modo descrito en el Método 1 para obtener un compuesto de N-3-benzoimidazol de fórmula **Ib-1**.

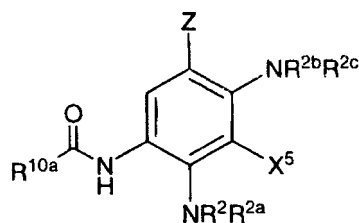
- 5 **Método E:** En un método de ciclación alternativo de múltiples operaciones, al que se hace referencia en esta memoria como Método E, como se muestra en la Figura 10, se puede ciclar un compuesto de fórmula **VIIb-1**, en donde R^{2a} es hidrógeno y R^2 no es hidrógeno, hasta el correspondiente compuesto de benzoimidazol de fórmula **VIIIb-1**, en donde R^{10} no es hidrógeno, mediante un método gradual que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **VIIb-1**



VIIb-1

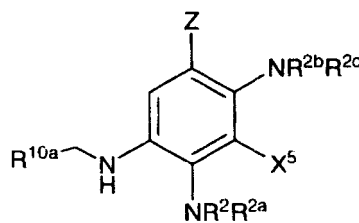
con un agente acilante adecuado para obtener un compuesto de fórmula **IXb**



IXb

- 15 en donde Z, R^2 , R^{2a} y X^5 son como se definen en esta memoria y R^{10a} es H o alquilo C₁-C₁₀;

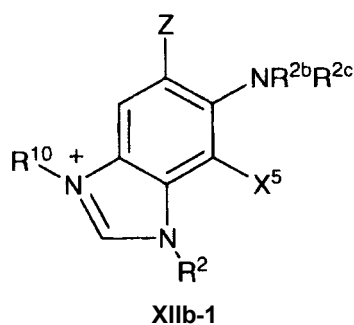
(b) reducir el grupo amida de dicho compuesto de fórmula **IXb** para obtener un compuesto de fórmula **Xb**



Xb

en donde Z, R^2 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{10a} y X^5 son como se definen en esta memoria;

- 20 (c) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula **Xb** con (i) ácido fórmico opcionalmente en presencia de un ácido adicional o (ii) un derivado de ácido fórmico (por ejemplo, ésteres de ácido fórmico tales como ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo y acetato de formamidina) en presencia de un ácido, para obtener dicho compuesto de fórmula **XIIb-1**



en donde Z, R², R^{2b}, R^{2c}, R¹⁰ y X⁵ son como se definen en esta memoria; y

5 eliminar el grupo R² utilizando métodos tales como los descritos en el Método B para obtener el compuesto de N-3-benzimidazol de fórmula **VIIIb-1**. El compuesto de fórmula **VIIIb-1** puede ser hecho reaccionar con un haluro de arilo del modo descrito en el Método 1 para obtener un compuesto de N-3-benzimidazol de fórmula **Ib-1**. Alternativamente, de acuerdo con otra realización del Método E, se puede obtener un compuesto de fórmula **Xb** por reacción de un compuesto de fórmula **VIIb-1** con un agente alquilante de fórmula R^{10a}CH₂L, en donde L es un grupo lábil, tal como Cl, Br, I, OMs, OTs, OTf, etc.

10 Los Métodos A-E de ciclación anteriormente descritos de la presente invención presentan varias ventajas con respecto a los métodos convencionales para la preparación de derivados de benzimidazol. En primer lugar, sólo hay unos pocos ejemplos bibliográficos de la conversión de un compuesto de diamino-arilo en un benzimidazol [véanse, por ejemplo, G. P. Ellis y R. T. Jones, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 1974, 903; G. T. Morgan y W. A. P. Challenor, *J. Chem. Soc. Trans.*, 1921, 1537; N. S. Zefirov, G. A. Sereda, V. P. Volkov, S. E. Tkachenko y N. V. Zyk, *ECHET98: Electronic Conference on Heterocyclic Chemistry* (1988) 406-408; y V. Milata y D. Ilavsky, *Organic Proc. and Prep. Int.* (1993), 25: 703-704]. Sin embargo, ninguno de los ejemplos presentados implicaba sustratos muy sustituidos tales como los implicados en el proceso de la presente invención. Además, en muchos de los ejemplos bibliográficos la regioselectividad es incierta (G. T. Morgan y W. A. P. Challenor, *J. Chem. Soc. Trans.*, 1921, 1537), y en ninguno de los métodos anteriores a la presente invención se utiliza un sustrato que tenga un tercer sustituyente amino en el anillo aromático, el cual tiene la posibilidad de reaccionar con el formaldehído, lo que conduciría a la formación de productos alternativos. Además, los métodos de esta invención son más adecuados para aplicaciones industriales ya que en ellos se emplean reactivos que son menos tóxicos que la mezcla de reactivos HCl/HCHO empleada en los métodos convencionales y, por lo tanto, no se generan subproductos tóxicos tales como diclorometil-éter.

25 Las expresiones "alquilo C₁-C₁₀" y "alquilo", como se emplean en esta memoria, se refieren a un radical hidrocarbonado monovalente y saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a diez átomos de carbono, en donde el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos más adelante. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo, heptilo y octilo.

30 Las expresiones "alqueno C₂-C₁₀" y "alqueno" se refieren a un radical hidrocarbonado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de dos a diez átomos de carbono y al menos un doble enlace, e incluyen etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo y 1-hex-5-enilo, en donde el radical alqueno puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en esta memoria e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o, alternativamente, orientaciones "E" y "Z".

35 Las expresiones "alquino C₂-C₁₀" y "alquino" se refieren a un radical hidrocarbonado monovalente, lineal o ramificado, de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace. Los ejemplos incluyen etinilo, propinilo, butinilo y pent-2-inilo, en donde el radical alquino puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en esta memoria.

40 Las expresiones "carbociclo", "carbociclilo", "cicloalquilo" y "cicloalquilo C₃-C₁₀" se refieren a un radical hidrocarbonado cíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene de tres a diez átomos de carbono. El término "cicloalquilo" incluye estructuras cicloalquílicas monocíclicas y policíclicas (por ejemplo, bicíclicas y tricíclicas), en donde las estructuras policíclicas incluyen opcionalmente un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado fusionado con un anillo cicloalquílico o heterocicloalquílico saturado o parcialmente insaturado o un anillo arílico o heteroarílico. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con varios grupos en una o más posiciones sustituibles. Por ejemplo, dichos grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o más grupos independientemente seleccionados de entre alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil (C₁-C₆)-amino, dialquil (C₁-C₆)-amino, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, amino-alquilo (C₁-C₆), monoalquil (C₁-C₆)-aminoalquilo (C₁-C₆) y dialquil (C₁-

C₆)-aminoalquilo (C₁-C₆).

El término "heteroalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente y saturado, de cadena lineal o ramificada, de uno a doce átomos de carbono, en donde al menos uno de los átomos de carbono está sustituido por un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S, y en donde el radical puede ser un radical carbonado o un radical heteroatómico (es decir, el heteroátomo puede aparecer en el medio o en el extremo del radical). El radical heteroalquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en esta memoria. El término "heteroalquilo abarca radicales alcoxilo y heteroalcoxilo.

Los términos "heterocicloalquilo", "heterociclo" y "heterociclilo" se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos anulares en que al menos un átomo anular es un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo C los restantes átomos anulares, en donde uno o más átomos anulares pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos más adelante. El radical puede ser un radical carbonado o un radical heteroatómico. Los términos incluyen además sistemas anulares fusionados bicíclicos y tricíclicos, que incluyen un heterociclo fusionado con uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos. "Heterocicloalquilo" también incluye radicales en que radicales heterocíclicos están fusionados con anillos aromáticos o heteroaromáticos. Los ejemplos de anillos heterocicloalquílicos incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo y quinolizino. También se incluyen componentes espiro en el alcance de esta definición. Los grupos precedentes, como derivados de los grupos anteriormente enumerados, pueden estar unidos a C o unidos a N donde esto es posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-3-ilo (unido a C). Un ejemplo de un grupo heterocíclico en donde 2 átomos de carbono anulares están sustituidos por componentes oxo (=O) es el 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterocíclicos de esta memoria están no sustituidos o, según se especifica, están sustituidos con diversos grupos en una o más posiciones sustituibles. Por ejemplo, dichos grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o más grupos independientemente seleccionados de entre alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil (C₁-C₆)-amino, dialquil (C₁-C₆)-amino, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, amino-alquilo (C₁-C₆), monoalquil (C₁-C₆)-aminoalquilo (C₁-C₆) y dialquil (C₁-C₆)-aminoalquilo (C₁-C₆).

El término "arilo" se refiere a un radical carbocíclico aromático monovalente que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo), múltiples anillos (por ejemplo, bifenilo) o múltiples anillos condensados en que al menos uno es aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y naftilo), que está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, trifluorometilo, arilo, heteroarilo e hidroxilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5, 6 o 7 miembros que incluye sistemas anulares fusionados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos de grupos heteroarilo: piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinoleinilo, isoquinoleinilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. También se incluyen componentes espiro en el alcance de esta definición. Los grupos heteroarilo están opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos con, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y heterocicloalquilo C₃-C₆.

El término "arilalquilo" significa un componente alquilo (como se definió anteriormente) sustituido con uno o más componentes arilo (también como se definió anteriormente). Los aril-alquilos C₁₋₃ son radicales arilalquilo más preferidos. Los ejemplos incluyen bencilo y feniletilo.

El término "heteroarilalquilo" significa un componente alquilo (como se definió anteriormente) sustituido con un componente heteroarilo (también como se definió anteriormente). Los heteroaril de 5 o 6 miembros-alquilos C₁₋₃ son radicales heteroarilalquilo más preferidos. Los ejemplos incluyen oxazolilmetilo y piridilmetilo.

El término "heterociclilalquilo" significa un componente alquilo (como se definió anteriormente) sustituido con un componente heterociclilo (también como se definió anteriormente). Los heterociclil de 5 o 6 miembros-alquilos C₁₋₃ son radicales heterociclilalquilo más preferidos. Los ejemplos incluyen tetrahidropiranilmetilo.

El término "cicloalquilalquilo" significa un componente alquilo (como se definió anteriormente) sustituido con un componente cicloalquilo (también como se definió anteriormente). Los cicloalquil de 5 o 6 miembros-alquilos C₁₋₃ son radicales cicloalquilalquilo más preferidos. Los ejemplos incluyen ciclopropilmetilo.

El término "Me" significa metilo. "Et" significa etilo. "Bu" significa butilo y "Ac" significa acetilo.

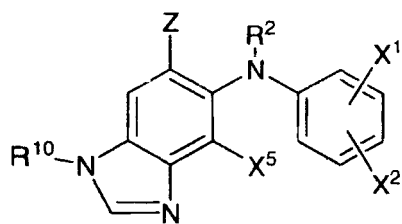
El término "halógeno" representa flúor, bromo, cloro y yodo.

En general, los diferentes componentes o grupos funcionales de cualquiera de los compuestos de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados para los fines de esta invención incluyen oxo (con la condición de que no esté en un arilo ni un heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -OR', -NR'SO₂R''', -SO₂NR'R'', -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -NR'C(O)OR''', -NR'C(O)R'', -C(O)NR'R'', -SR', -S(O)R''', -SO₂R''', -NR'R'', -NR'C(O)NR''R''', -NR'C(NCN)NR''R''', arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, donde R', R'', R''' y R'''' son independientemente alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior.

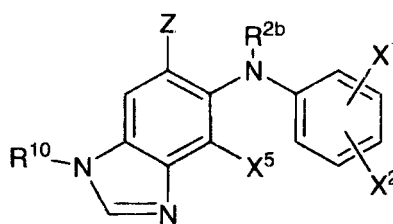
Se ha de entender que en los casos en que se usan dos o más radicales en sucesión para definir un sustituyente unido a una estructura, el primer radical nombrado se considera terminal y el último radical nombrado se considera unido a la estructura en cuestión. De esta manera, por ejemplo, el radical arilalquilo está unido a la estructura en cuestión por el grupo alquilo.

Ciertos compuestos preparados de acuerdo con un proceso de la presente invención pueden existir como dos o más formas tautoméricas. Las formas tautoméricas de los compuestos se pueden intercambiar, por ejemplo, a través de enolización/desenolización. En consecuencia, la presente invención incluye la preparación de todas las formas tautoméricas de compuestos de las fórmulas **Ia-1**, **Ib-1**, **VIIIa-1** y **VIIIb-1** en donde R¹⁰ es hidrógeno.

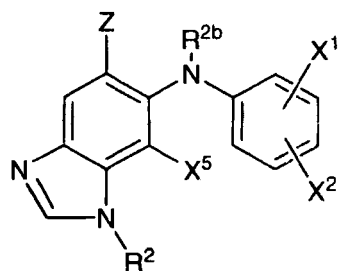
Esta invención también abarca compuestos de las fórmulas **Ia-1**, **Ib-1**, **Ic-1**, **III**, **VI**, **VIIa-1**, **VIIb-1**, **VIIIa-1**, **VIIIb-1**, **XIa** y **XIb**.



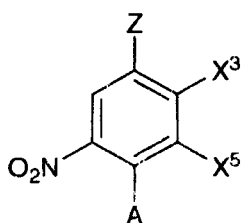
Ia-1



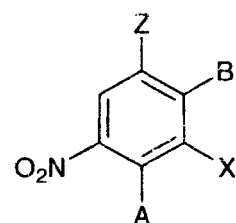
Ib-1



Ic-1

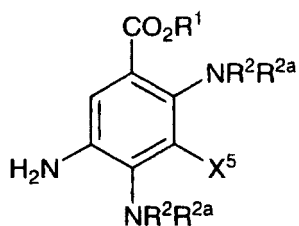


III

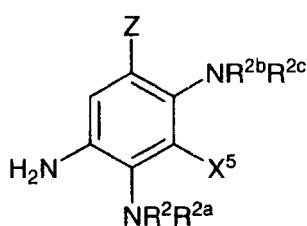


VI

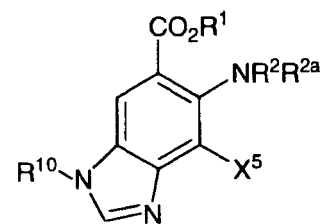
20



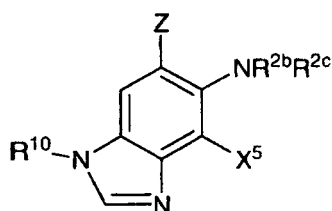
VIIa-1



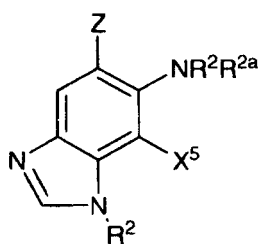
VIIb-1



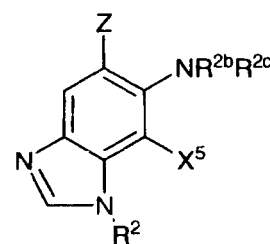
VIIIa-1



VIIIb-1



XIa



XIb

en donde Z, R¹, R², R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R¹⁰, X¹, X², X³, X⁵, A y B son como se definen en esta memoria. En ciertas realizaciones Z es -COOR¹ y R¹ es alquilo C₁-C₁₀. En realizaciones particulares R¹ es metilo.

5 En realizaciones particulares X⁵ es F. En ciertas realizaciones X¹ es H o halógeno y X² es halógeno. En ciertas realizaciones X¹ es Br y X² es Cl.

En ciertas realizaciones R¹⁰ es alquilo C₁-C₁₀. En realizaciones particulares R¹⁰ es metilo. En ciertas realizaciones R², R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son hidrógeno.

10 Esta invención incluye además solvatos de compuestos de las fórmulas **la-1**, **lb-1**, **lc-1**, **III**, **VI**, **VIIa-1**, **VIIb-1**, **VIIIa-1**, **VIIIb-1**, **XIa** y **XIb**. El término "solvato" se refiere a un agregado de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente.

15 Esta invención también abarca sales de compuestos de las fórmulas **la-1**, **lb-1**, **lc-1**, **III**, **VI**, **VIIa-1**, **VIIb-1**, **VIIIa-1**, **VIIIb-1**, **XIa** y **XIb**. Es decir, un compuesto de la invención puede poseer un grupo funcional suficientemente ácido, un grupo funcional suficientemente básico o ambos grupos funcionales y, en consecuencia, reaccionar con cualquiera de diversas bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal. Los ejemplos de sales incluyen las sales preparadas por reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, sales que incluyen sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos. Puesto que un solo compuesto de la presente invención puede incluir más de un componente ácido o básico, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono-, di- o tri-sales en un solo compuesto.

25 Si el compuesto de la invención es una base, se puede preparar la sal deseada mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un compuesto ácido, particularmente un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosídico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, o un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico.

35 Si el compuesto de la invención es un ácido, se puede preparar la sal deseada mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica. Las sales inorgánicas preferidas son las formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, bario y calcio. Las sales con bases orgánicas preferidas incluyen, por ejemplo, sales de amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-

hidroxietilamonio, bis(2-hidroxietil)amonio, feniletilbencilamina, dibenciletildiamina, y similares. Otras sales de componentes ácidos pueden incluir, por ejemplo, las sales formadas con procaína, quinina y N-metilglucosamina, más las sales formadas con aminoácidos básicos tales como glicocola, ornitina, histidina, fenilglicocola, lisina y arginina.

- 5 Los compuestos de la invención se pueden preparar usando las vías de reacción y los esquemas de síntesis que se describen en esta memoria, empleando las técnicas disponibles en este campo técnico usando materiales de partida que son fácilmente asequibles o pueden ser sintetizados usando métodos conocidos en este campo técnico.

Los compuestos representativos de la presente invención, que están abarcados por la presente invención, incluyen los compuestos de los ejemplos y las sales de los mismos por adición de ácido o base. Los ejemplos presentados más adelante están destinados a ilustrar realizaciones particulares de la invención.

Ejemplos

Los ejemplos y preparaciones proporcionados más adelante ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y los métodos para preparar dichos compuestos. Las personas expertas en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden ser fácilmente adaptadas para preparar un número de otros inhibidores de MEK de la invención, y se considera que métodos alternativos para preparar los compuestos de esta invención están dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención puede ser llevada exitosamente a cabo mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante grupos intermedios apropiadamente protectores, utilizando otros adecuados reactivos conocidos en la técnica distintos de los descritos, y/o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones descritas en esta memoria o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

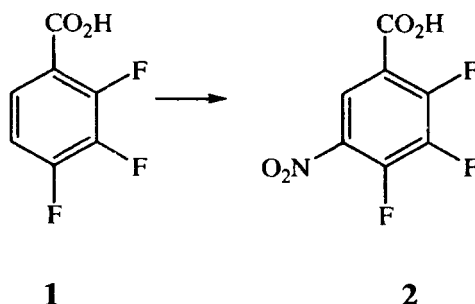
En los ejemplos descritos más adelante, a menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron a proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se emplearon sin purificación ulterior a menos que se indique otra cosa. El tetrahidrofurano (THF), la N,N-dimetilformamida (DMF), el diclorometano, el tolueno y el dioxano se adquirieron a Aldrich en botellas Sure/Seal y se usaron como se recibieron.

Las reacciones expuestas más adelante se realizaron, en general, bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo desecante (a menos que se afirme otra cosa) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción estaban típicamente provistos de tapones de goma para la introducción de sustratos y reactivos a través de una jeringa. El material de vidrio fue secado en estufa y/o secado con calor.

Los espectros de $^1\text{H-NMR}$ se registraron en un instrumento Varian que funcionaba a 400 MHz. Los espectros de $^1\text{H-NMR}$ (presentados en ppm) se obtuvieron a partir de disoluciones en CDCl_3 o $\text{d}_6\text{-DMSO}$. Si era necesario se utilizaban otros disolventes para NMR. Cuando se presentan multiplicidades de picos, se utilizan las abreviaturas siguientes: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ensanchado; del inglés, *broadened*), dd (doblete de dobletes) y dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se presentan en hercios (Hz).

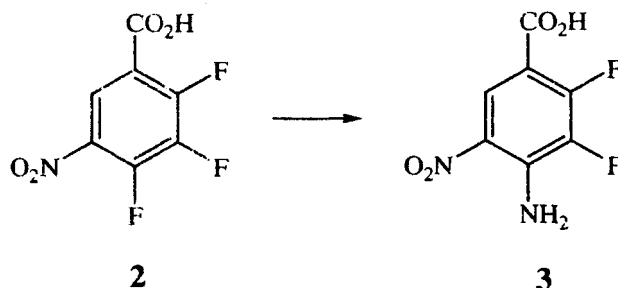
Ejemplo 1

Síntesis de ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico

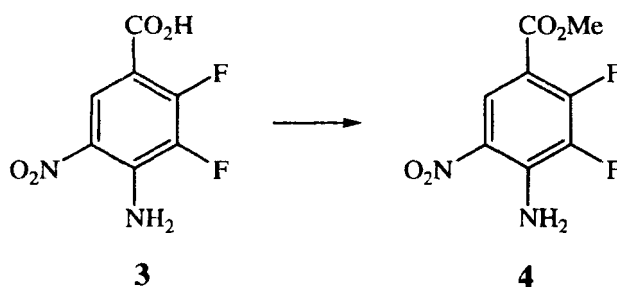


40 **Operación 1:** ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitrobenzoico (**2**): Se añadió HNO_3 fumante al 90% (549,0 g, 7,84 moles corregidos para 90% en peso, 1,26 equivalentes) a 2,0 l (3,35 kg) de H_2SO_4 concentrado a lo largo de 18 minutos con agitación. Luego se añadió la disolución de HNO_3 a una mezcla de ácido 2,3,4-trifluorobenzoico (1094 g, 6,21 moles, 1 equivalente) en 3,3 l (5,85 kg) de H_2SO_4 concentrado en un segundo matraz con refrigeración por baño de hielo-agua a lo largo de una hora. Una vez completada la adición, se dejó que la mezcla de reacción se calentara a la temperatura ambiental. Después de 5 horas se había completado la reacción (por HPLC) y se vertió la mezcla de reacción (disolución marrón) a lo largo de 10 minutos en una mezcla mecánicamente agitada de 10,6 kg de agua destilada y 11,8 kg de hielo. La suspensión amarilla fue enfriada a 14 °C, agitada durante 2 horas y luego filtrada. La

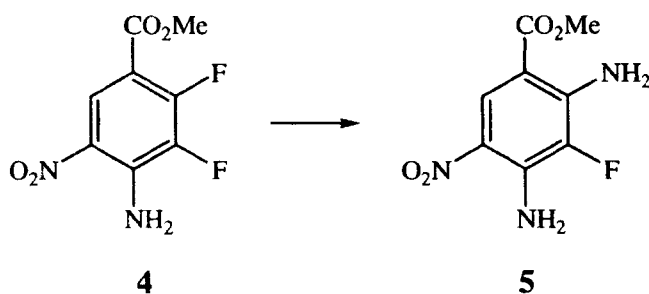
torta de filtración fue enjuagada con 4,0 l de agua destilada y luego con 5 l de heptano. La torta húmeda fue secada durante la noche en una estufa. Los sólidos crudos (1,791 kg) fueron luego agitados en 16 l de agua destilada (9 volúmenes), separados por filtración y secados a 55 °C en una estufa durante la noche, bajo un vacío elevado, para obtener 1035,9 g (75%) de compuesto **2** en forma de sólido amarillento. La HPLC resultó en 98 A% (a 220 nm) y 100% (a 254 nm). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ, 8,44 (1H, dt aparente, J = 1,9, 7, Ar-H). ¹⁹F NMR (376 MHz, d₆-DMSO): δ, -153,9, -131,5, -120,9. ¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO): δ, 117 (C, m), 124 (CH, s br), 134 (C, s), 141 (C-F, dt, J = 251, 10), 148 (C-F, dd, J = 265, 13), 154 (C-F, dd, J = 265, 10), 163 (COOH). IR: ν_{max}/cm⁻¹, 3108 (br), 1712, 1555, 1345, 1082. MS APCI (-): m/z, 220 (M-1) detectado.



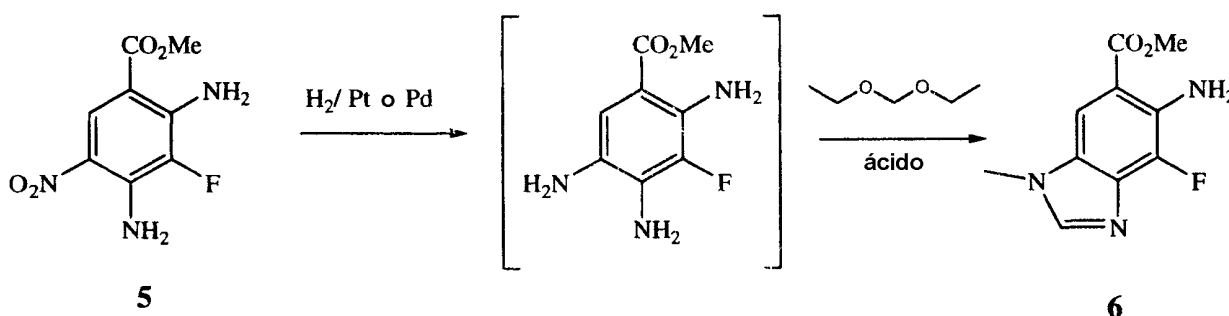
Operación 2: ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzoico (**3**): A una mezcla de ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitrobenzoico (**2**) (167,2 g, 0,756 moles, 1 equivalente) en 400 ml de agua destilada se añadió hidróxido amónico concentrado (disolución de NH₃ al 28%; 340 g, 380 ml, 4,23 moles, 5,6 equivalentes) asegurando que la temperatura interna fuera inferior a 6,0 °C, a lo largo de 2-2,5 horas. La mezcla fue agitada durante 50 minutos y fue luego calentada a la temperatura ambiental durante 3-4 horas. Una vez que la compleción de la reacción fue > 90% (por HPLC), se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo-agua y luego se añadió HCl concentrado (350 ml) gota a gota para ajustar el pH a 2. La suspensión fue agitada durante 1 hora con enfriamiento por baño de hielo y fue filtrada. La torta de filtración fue enjuagada con 1 l de agua destilada y luego con 350 ml de MTBE. La torta fue secada a 48 °C durante la noche en una estufa para obtener 134,9 g de un sólido amarillo. Una HPLC resultó en 83,6 A% (a 220 nm) y 96,96 A% (a 254 nm). El filtrado en MTBE fue concentrado en un rotavapor y fue bombeado durante la noche para obtener 9,9 g de una segunda cosecha en forma de sólido amarillo. La HPLC resultó en 81,1 A% (a 220 nm) y 95,40 A% (a 254 nm). El rendimiento combinado de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzoico (**3**) fue 144,8 g (88%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ, 8,0 (2H, s br, NH₂), 8,42 (1H, dd, J = 1,5, 7,6, Ar-H). ¹⁹F NMR (376 MHz, d₆-DMSO): δ, -153,9, -129,0. ¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO): δ, 106 (C, d, J = 10), 126 (CH), 128 (C), 140 (C-F, dd, J = 241, 16), 140,8 (C, dd, J = 12, 4), 153 (C-F, dd, J = 263, 11), 164 (COOH). IR: ν_{max}/cm⁻¹, 3494, 3383, 1697, 1641, 1280. MS APCI (-): m/z, 217 (M-1) detectado.



Operación 4: 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzoato de metilo (**4**): Se añadió TMSCl (132 g, 1,21 moles, 2,0 equivalentes) a lo largo de 5 minutos a una suspensión de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzoico (**3**) (132,3 g, 0,607 moles, 1 equivalente) en 325 ml de MeOH. La mezcla fue calentada a reflujo durante 15 horas. Una vez que se hubo completado la reacción (por HPLC), se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo-agua durante 45 minutos. Luego se filtró la mezcla de reacción y se lavó la torta de filtración con 65 ml de MeOH. La torta húmeda fue secada durante la noche a 55 °C bajo un vacío elevado para obtener 128,8 g (92%) del éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzoico (**4**). La HPLC resultó en 97,9 A% (a 220 nm) y 99,2 A% (a 254 nm). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ, 3,84 (3H, s, OMe), 8,1 (2H, s br, NH₂), 8,43 (1H, dd aparente, J = 1,9, 7,2, Ar-H). ¹⁹F NMR (376 MHz, d₆-DMSO): δ, -153,6, -129,2. ¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO): δ, 52 (CH₃O), 105 (C, d, J = 10), 125 (CH, t, J = 2,7), 128 (CH, d, J = 5), 140 (C-F, dd, J = 244, 15), 141 (C, dd, J = 14, 5), 152 (C-F, dd, J = 263, 11), 162 (COO, t, J = 3). IR ν_{max}/cm⁻¹, 3433, 3322, 1699, 1637, 1548, 1342, 1234. MS APCI (-): m/z, 231 (M-1) detectado.

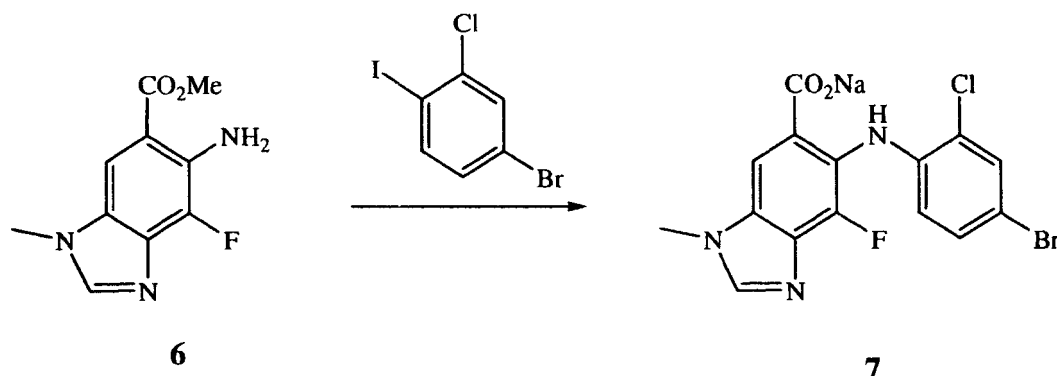


5 **Operación 5:** 2,4-diamino-3-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (**5**): Se añadió una disolución acuosa de amoníaco (39 g, 711 milimoles, 42,9 ml, 16,5 M) a una disolución agitada de 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzoato de metilo (**4**) (33,0 g, 142,15 milimoles) en 1,4-dioxano (165 ml, 1,93 moles), en un recipiente de vidrio para soportar presión de 250 ml de capacidad. Luego se calentó el recipiente en un baño de inmersión a una temperatura de baño de entre 79 y 105 °C durante 80 minutos, tiempo durante el cual la presión interna varió entre 20 y 270 kPa. Luego se liberó lentamente la presión y se trató la mezcla con agua (330 ml, 10 volúmenes). La suspensión resultante fue agitada durante 20 minutos y fue luego filtrada bajo vacío, y el sólido fue lavado con agua (33 ml, 1 volumen). El sólido fue exprimido y fue luego secado en una estufa de vacío a 50 °C para obtener 2,4-diamino-3-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (**5**) (32,6 g, 92% de rendimiento) en forma de sólido amarillo. ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ, 3,83 (3H, s, OMe), 7,20 (2H, br, NH₂), 7,37 (2H, br, NH₂), 8,47 (1H, s, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO): δ, 52 (CH₃), 101 (C), 122 (C), 126 (CH), 134 (C), 137 (C), 142 (C), 166 (C=O). ν_{max}/cm⁻¹, 3474, 3358, 1697, 1633, 1528, 1435, 1317, 1285.



15 **Operación 6:** éster metílico del ácido 6-amino-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (**6**): Se cargó paladio sobre carbono (5,53 g, 1,30 milimoles) en un recipiente para hidrogenación purgado con nitrógeno y se añadió al recipiente una disolución de 2,4-diamino-3-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (**5**) (100 g, 419 milimoles) en tetrahidrofurano (1,3 l) 15,98, seguida de metanol (700 ml). La mezcla fue luego agitada, purgada con nitrógeno y calentada a 55 °C. Luego se interrumpió la agitación mientras se purgaba el sistema con hidrógeno (400 kPa), y se reanudó después la agitación a 750 rpm. Después de 6,75 horas había cesado la incorporación observable de hidrógeno y se habían incorporado 29,1 l de hidrógeno. El sistema fue luego purgado con nitrógeno y fue dejado enfriar a 20 °C. Un análisis por HPLC indicó que todo el material de partida había reaccionado y que el rendimiento en disolución del producto triamínico deseado era aproximadamente 96%. Luego se filtró la mezcla utilizando un filtro Whatman en línea de 1 μm para separar el catalizador y se lavó el sistema con tetrahidrofurano (400 ml). Luego se separó el disolvente por destilación hasta que se hubo recogido un total de 1400 ml y se dejó que la mezcla se enfriara a la temperatura ambiental. Se añadió acetonitrilo (1,0 l) a la mezcla, lo que fue seguido de la eliminación del disolvente (1 l) por destilación, y luego se añadieron dos partes alícuotas adicionales de 500 ml de acetonitrilo, lo que fue seguido, cada vez, de la eliminación del disolvente (2 x 500 ml) por destilación.

30 Después del anterior procedimiento de intercambio de disolventes, se enfrió la mezcla agitada a 60 °C y se añadió lentamente una disolución de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (87,7 g, 461 milimoles) en acetonitrilo (175 ml) y agua (7,6 ml, 419 milimoles), seguidos de dietoximetano (95,98 g, 921,59 milimoles). Después de 3 horas, un análisis por HPLC indicó una reacción incompleta y se elevó la temperatura a 65 °C durante 1 hora adicional, tiempo tras el cual la reacción era completa mediante el análisis por HPLC. Se añadió piridina (66,3 g, 838 milimoles) a lo largo de 10 minutos y se enfrió la mezcla de reacción a 20 °C a lo largo de aproximadamente 30 minutos y se mantuvo a esta temperatura durante 2,5 horas. La suspensión resultante fue luego filtrada, y el sólido fue lavado con acetonitrilo (2 x 200 ml) y fue luego secado a 45 °C en una estufa de vacío para obtener 73,65 g de éster metílico del ácido 6-amino-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (**6**) en forma de sólido de color marrón pálido (95,3% en el ensayo); rendimiento al 100%, 75%. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ, 3,79 (3H, s, NMe), 3,87, (3H, s, OMe), 6,04 (2H, br, NH₂), 7,82 (1H, s, ArH), 8,23 (1H, s, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO): δ, 33 (NCH₃), 52 (OMe), 110 (CH, d, J = 5), 111 (C, d, J = 4), 124 (C, d, J = 5), 125 (C, d, J = 14), 136 (C, d, J = 11), 137 (CF, d, J = 242), 145 (CH), 167 (C=O). ν_{max}/cm⁻¹, 3455, 3283, 3166, 3096, 2950, 2361, 2342, 1689, 1608, 1228. MS APCI (+): m/z, 224 (M+1) detectado.

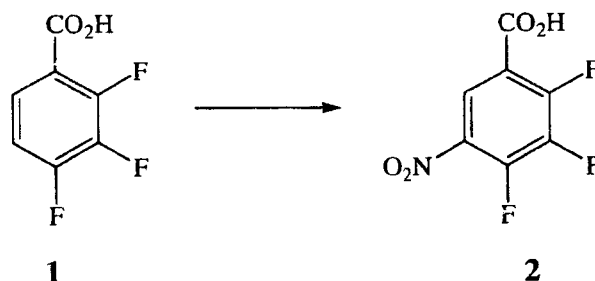


Operación 7: ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (sal de Na) (**7**): Se agitó bajo nitrógeno una mezcla de Xantphos (1,20 g, 2,05 milimoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (1,26 g, 1,37 milimoles) en anisol anhidro (76 ml), a 50° C durante 30 minutos, para obtener una disolución del catalizador de color naranja-marrón.

Se añadió 4-bromo-2-cloroyodobenceno (1,60 g, 1,10 equivalentes, 4,88 milimoles) a una mezcla agitada de éster metílico del ácido 6-amino-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (**6**) (8,00 g, 34,16 milimoles) y carbonato de cesio (22,48 g, 68,31 milimoles) en anisol anhidro (76 ml) bajo nitrógeno. Luego se añadió el catalizador previamente formado, según se preparó anteriormente, a la mezcla para obtener una suspensión de color marrón oscuro que fue calentada a 100 ± 2 °C con agitación a 350 rpm. La reacción fue controlada mediante análisis por HPLC. Después de 41 horas no quedaba éster metílico del ácido 6-amino-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (**6**). Se enfrió la mezcla de reacción a aproximadamente 80 °C y se añadió ácido sulfúrico 1 M (40,99 ml, 40,99 milimoles). Se observó desprendimiento de gas después de 10 minutos y se controló la velocidad de adición para moderar la efervescencia. Al final de la adición el pH estaba entre 7 y 8. Luego se añadió ácido sulfúrico adicional (1 M, 10,25 ml, 10,25 milimoles) para obtener una suspensión móvil con un pH de 0. Se diluyó la mezcla con anisol (20 ml) y se añadió el agente filtrante Celatom FW-14. Luego se filtró la mezcla a aproximadamente 80 °C a través de un lecho de agente filtrante Celatom FW-14 humedecido con agua y se lavó la torta de filtración con anisol (1 x 40 ml + 3 x 20 ml) y luego con agua (10 ml). La capa acuosa inferior fue separada y desechada, y la capa orgánica fue lavada con una disolución acuosa de NaCl al 10% (2 x 40 ml). Se añadió esta capa a hidróxido sódico (5,46 g, 68,3 milimoles) en metanol (24 ml) y se calentó la mezcla a 65 °C con agitación. Después de 17,5 horas, un análisis por HPLC indicó que la hidrólisis del éster era completa, y la suspensión fue enfriada a 15 °C y fue luego filtrada a través de material sinterizado. El sólido fue lavado con agua (4 x 24 ml), MTBE (24 ml) y acetonitrilo (2 x 25 ml) y fue luego secado a 45° C en una estufa de vacío para obtener 11,07 g de ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (**7**) en forma de sólido fino de color marrón pálido (93,7% en el ensayo por ¹H NMR); peso real de 10,37 g (72,2% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ, 3,85 (3H, s, NMe), 6,53 (1H, dd, J = 9, 7, Ar-H), 7,27 (1H, dd, J = 9, 2,5, Ar-H), 7,56 (1H, d, J = 9, Ar-H), 7,97 (1H, s, Ar-H), 8,20 (1H, s, Ar-H), 11,5 (1H, s, CO₂H). ¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO) δ, 31 (CH₃), 108 (CH, d, J = 2), 109 (CH), 117 (C, d, J = 6), 122 (C), 124 (C, d, J = 7), 127 (C), 130 (C), 131 (C), 132 (C, d, J = 9), 133 (C, d, J = 11), 141 (C), 145 (CF, d, J = 252), 146 (CH), 170 (C=O).

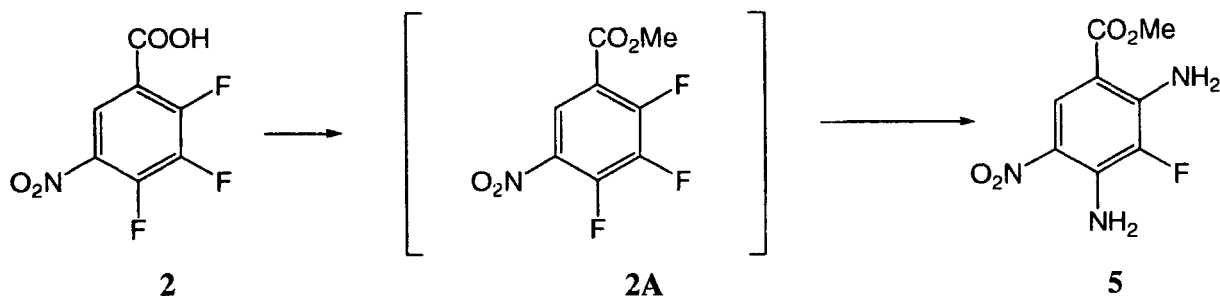
Ejemplo 1A

Síntesis de ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, sal de Na

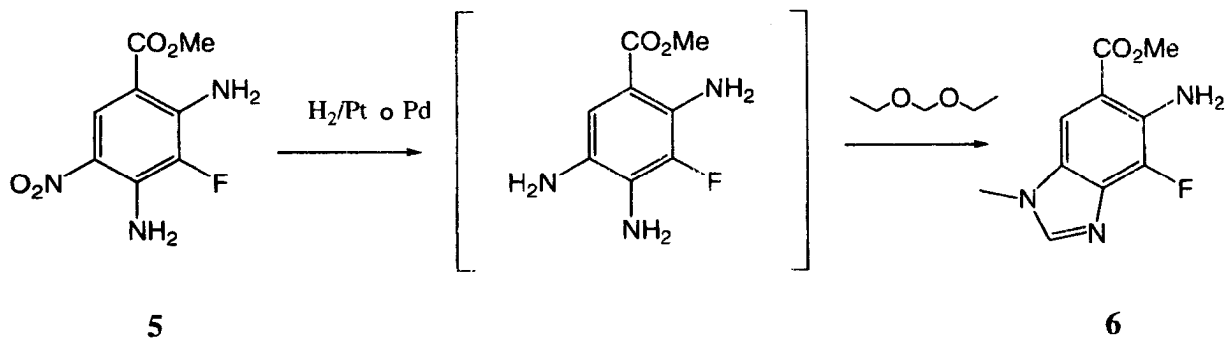


Operación 1: ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitrobenzoico (**2**): A una disolución agitada de ácido 2,3,4-trifluorobenzoico (70 kg, 398 moles) en ácido sulfúrico (al 96% en peso; 194 l) y hexametildisiloxano (6,5 kg, 40 moles), a 23 °C, se añadió una mezcla 1:1 de ácido sulfúrico (al 96% en peso) y ácido nítrico (al 98% en peso) (70,1 kg en total) a lo largo de 75 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo entre 15 y 25 °C durante la adición. La mezcla fue agitada durante otras 5 horas y fue luego vertida sobre hielo (700 kg), manteniéndose la temperatura de la mezcla de hielo por debajo de 0 °C. Se empleó agua (35 l) para enjuagar el reactor de nitración en el reactor de sofocación, y la mezcla obtenida fue agitada durante 2 horas a 0 °C y fue luego aislada en una centrifuga. Se lavó la

torta de filtración húmeda resultante con agua fría (350 l), y luego se suspendió el sólido en agua (280 l) y se agitó la suspensión durante 2 horas a 0 °C. Esta suspensión fue luego centrifugada, y la torta fue lavada con agua fría (210 l) y fue luego secada en una estufa de vacío a 45 °C durante 2 días para obtener ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitrobenzoico (69,4 kg, 74,3% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ, 8,44 (1H, dt aparente, J = 2, 7, Ar-H), ¹⁹F NMR (376 MHz, d₆-DMSO) δ, -153,9, -131,5, -120,9. ¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO) δ, 117 (C, m), 124 (CH, s br), 134 (C, s), 141 (C-F, dt, J = 251, 10), 148 (C-F, dd, J = 265, 13), 154 (C-F, dd, J = 265, 10), 163 (COOH). IR: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, 3108 (br), 1712, 1555, 1345, 1082. MS APCI (-): m/z, 220 (M-1) detectado.



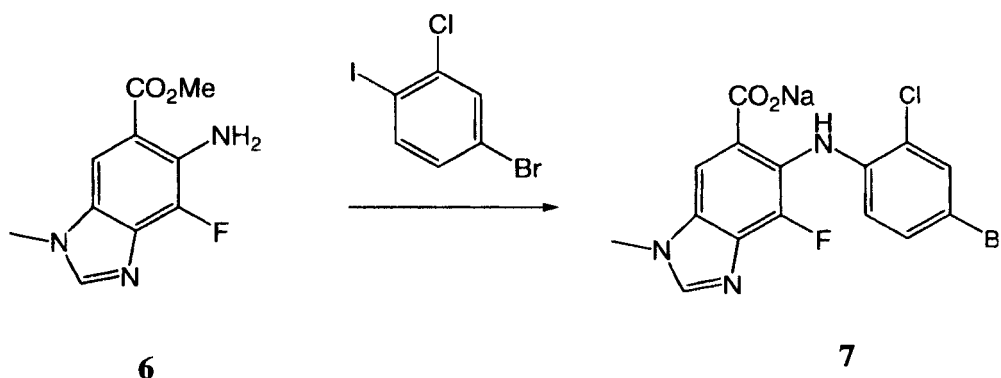
Operación 2: 2,4-diamino-3-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (5): Se disolvió ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitrobenzoico (100 g, 0,452 moles) en metanol (60 ml) a 25-30 °C. Se añadió clorotrimetilsilano (98,3 g, 0,91 moles, 2 equivalentes) a la disolución agitada resultante, a 10 °C, manteniéndose la temperatura entre 10 y 20 °C. Una vez completada la adición se calentó la mezcla a reflujo durante 5 horas. En este momento, un análisis por HPLC indicó un 99% (área) de conversión en 2,3,4-trifluoro-5-nitrobenzoato de metilo (2). Una vez enfriada la mezcla a la temperatura ambiental, se diluyó con N-metilpirrolidona (NMP, 380 ml), y se puso el recipiente de reacción en un baño de hielo. Se añadió una disolución de hidróxido amónico [al 33% en peso (d = 0,88), 164 ml, 144 g, 2,7 moles] a la mezcla enérgicamente agitada, manteniéndose la temperatura por debajo de 15 °C. Se formó un precipitado amarillo durante la adición. Luego se cerró el reactor y se calentó a 80 °C, con una presión manométrica interna de 250 kPa). Después de 5 horas, se enfrió la mezcla de reacción a 60 °C y se liberó la presión. Luego se aumentó la temperatura a 75 °C, lo que fue seguido de la adición de hidróxido amónico [al 33% en peso (d = 0,88) en agua, 53 ml, 47 g, 1,0 moles]. Luego se enfrió la mezcla a 50 °C a lo largo de 90 minutos, tiempo durante el cual se formó un precipitado amarillo. Después de 1 hora más a 50 °C se añadió agua (400 ml) a lo largo de 1 hora, y la suspensión resultante fue enfriada a 25 °C y filtrada. La torta de filtración fue lavada una vez con NMP/agua 1:1 (540 ml) y una vez con agua (540 ml) y fue luego secada en una estufa de vacío a 50 °C durante 24 horas para obtener 2,4-diamino-3-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (4) (91 g, 88% de rendimiento).



Operación 3: éster metílico del ácido 6-amino-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (6): Se cargó paladio sobre carbono (5,53 g, 1,30 milimoles) en un recipiente para hidrogenación purgado con nitrógeno y se añadió al recipiente una disolución de 2,4-diamino-3-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (5) (100 g, 419 milimoles) en tetrahidrofurano (1,3 l) 15,98, seguida de metanol (700 ml). La mezcla fue luego agitada, purgada con nitrógeno y calentada a 55 °C. Luego se interrumpió la agitación mientras se purgaba el sistema con hidrógeno (400 kPa), y se reanudó después la agitación a 750 rpm. Después de 6,75 horas había cesado la incorporación observable de hidrógeno y se habían incorporado 29,1 l de hidrógeno. El sistema fue luego purgado con nitrógeno y fue dejado enfriar a 20 °C. Un análisis por HPLC indicó que todo el material de partida había reaccionado y que el rendimiento en disolución del producto triamínico deseado era aproximadamente 96%. Luego se filtró la mezcla utilizando un filtro Whatman en línea de 1 µm para separar el catalizador y se lavó el sistema con tetrahidrofurano (400 ml). Luego se separó el disolvente por destilación hasta que se hubo recogido un total de 1400 ml y se dejó que la mezcla se enfriara a la temperatura ambiental. Se añadió acetonitrilo (1,0 l) a la mezcla, lo que fue seguido de la eliminación del disolvente (1 l) por destilación, y luego se añadieron dos partes alícuotas adicionales de 500 ml de acetonitrilo, lo que fue seguido, cada vez, de la eliminación del disolvente (2 x 500 ml) por destilación.

Después del anterior procedimiento de intercambio de disolventes, se enfrió la mezcla agitada a 60 °C y se añadió lentamente una disolución de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (87,7 g, 461 milimoles) en acetonitrilo (175

ml) y agua (7,6 ml, 419 milimoles), seguidos de dietoximetano (95,98 g, 921,59 milimoles). Después de 3 horas, un análisis por HPLC indicó una reacción incompleta y se elevó la temperatura a 65 °C durante 1 hora adicional, tiempo tras el cual la reacción era completa mediante el análisis por HPLC. Se añadió piridina (66,3 g, 838 milimoles) a lo largo de 10 minutos y se enfrió la mezcla de reacción a 20 °C a lo largo de aproximadamente 30 minutos y se mantuvo a esta temperatura durante 2,5 horas. La suspensión resultante fue luego filtrada, y el sólido fue lavado con acetonitrilo (2 x 200 ml) y fue luego secado a 45 °C en una estufa de vacío para obtener 73,65 g de éster metílico del ácido 6-amino-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (**6**) en forma de sólido de color marrón pálido (95,3% en el ensayo); rendimiento al 100%, 75%. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ, 3,79 (3H, s, NMe), 3,87, (3H, s, OMe), 6,04 (2H, br, NH₂), 7,82 (1H, s, ArH), 8,23 (1H, s, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO): δ, 33 (NCH₃), 52 (OMe), 110 (CH, d, J = 5), 111 (C, d, J = 4), 124 (C, d, J = 5), 125 (C, d, J = 14), 136 (C, d, J = 11), 137 (CF, d, J = 242), 145 (CH), 167 (C=O). ν_{max}/cm⁻¹, 3455, 3283, 3166, 3096, 2950, 2361, 2342, 1689, 1608, 1228. MS APCI (+): m/z, 224 (M+1) detectado.



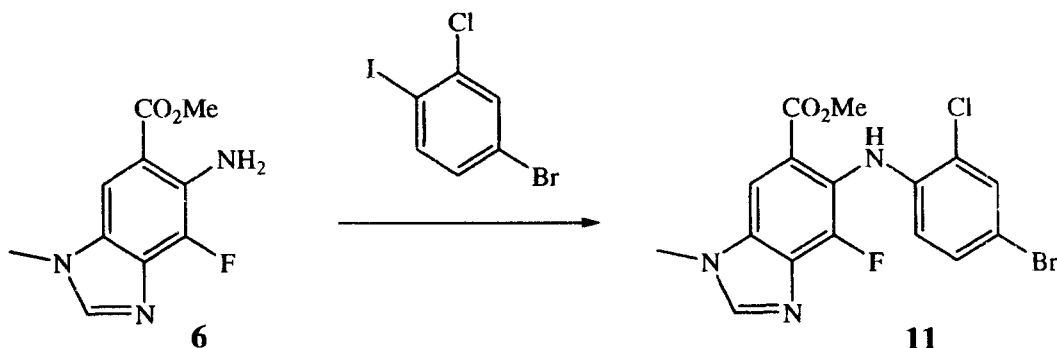
Operación 4: ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (sal de Na) (**7**): Se agitó bajo nitrógeno una mezcla de Xantphos (1,95 g, 3,36 milimoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (1,23 g, 1,34 milimoles) en anisol (135 ml), a 50 °C durante 30 minutos, para obtener una disolución marrón del catalizador.

Se añadió 4-bromo-2-cloroyodobenceno (23,5 g, 1,10 equivalentes, 74,0 milimoles) a una mezcla agitada de éster metílico del ácido 6-amino-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (**6**) (15,01 g, 67,2 milimoles) y carbonato de cesio (43,79 g, 134,4 milimoles) en anisol (150 ml) bajo nitrógeno. Luego se añadió a la mezcla el catalizador previamente formado, según se preparó anteriormente, lo que fue seguido de un lavado de conductos con anisol (15 ml), para obtener una suspensión de color marrón oscuro que fue calentada a 90 °C con agitación a 400 rpm. La reacción fue controlada mediante análisis por HPLC. Después de 14 horas no quedaba éster metílico del ácido 6-amino-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (**6**). La mezcla de reacción fue diluida con anisol (75 ml) y fue enfriada a aproximadamente 80 °C. Se añadió ácido sulfúrico acuoso 1 M (108 ml, 108 milimoles, se observó desprendimiento de gas y un proceso endotérmico, y se controló la velocidad de adición para moderar la efervescencia y mantener la temperatura por encima de 75 °C. Al final de la adición el pH era 0. Se añadió un agente filtrante Harbolite (3,75 g) a la mezcla bifásica y se agitó la mezcla durante 20 minutos. Luego se filtró a aproximadamente 80 °C a través de un lecho de agente filtrante Harbolite y se lavó la torta de filtración con anisol caliente (80 °C; 2 x 75 ml). La capa acuosa inferior fue separada y desechada, y la capa orgánica fue lavada con una disolución acuosa de NaCl al 10% (2 x 75 ml).

Se añadió Silicycle Siliabond Si-Thiourea (5,00 g) a la capa orgánica para obtener una suspensión fina que fue agitada a 80 °C. Después de 2 horas, la mezcla fue filtrada a través de papel de filtro de fibra de vidrio (GF/C) a 80 °C para obtener una disolución clara de color naranja-marrón que fue enfriada a 55 °C. Se añadieron metanol (45 ml) y agua (2,7 ml, 2,2 equivalentes) a la disolución. Se añadió una mezcla de metanol (15 ml) y metóxido sódico al 30% (peso/peso) en metanol (24,22 g, 2,0 equivalentes) a la disolución orgánica a lo largo de un periodo de 1 hora para obtener una suspensión beis. Después de 2 horas, un análisis por HPLC indicó que la hidrólisis del éster era completa y se añadió agua (75 ml) a la mezcla a lo largo de un periodo de 2 horas. La suspensión resultante fue luego filtrada y el sólido fue lavado con agua (3 x 45 ml) y fue luego secado a 45 °C en una estufa de vacío para obtener la sal sódica del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (**7**) en forma de sólido beis [22,9 g (95,0% en el ensayo por ¹H NMR; peso real de 21,8 g), 77,0% de rendimiento]. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ, 3,85 (3H, s, NMe), 6,53 (1H, dd, J = 9, 7, Ar-H), 7,27 (1H, dd, J = 9, 2,5, Ar-H), 7,56 (1H, d, J = 9, Ar-H), 7,97 (1H, s, Ar-H), 8,20 (1H, s, Ar-H), 11,5 (1H, s, CO₂H). ¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO) δ, 31 (CH₃), 108 (CH, d, J = 2), 109 (CH), 117 (C, d, J = 6), 122 (C), 124 (C, d, J = 7), 127 (C), 130 (C), 131 (C), 132 (C, d, J = 9), 133 (C, d, J = 11), 141 (C), 145 (CF, d, J = 252), 146 (CH), 170 (C=O).

Ejemplo 2

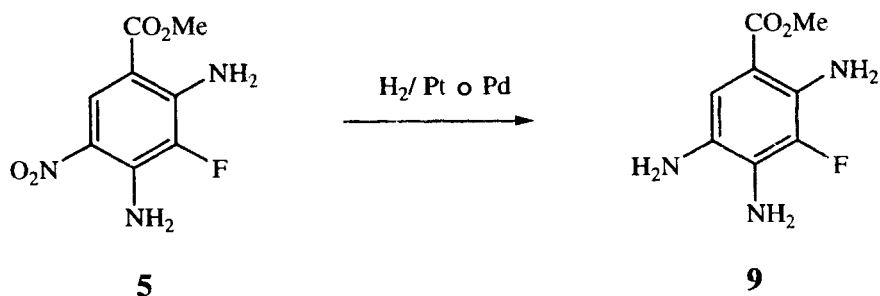
Síntesis de éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11)



- 5 Una disolución de Pd(OAc)₂ (0,777 g, 3,46 milimoles, 0,04 equivalentes) y Xantphos (3,0 g, 5,19 milimoles, 0,06 equivalentes) en tolueno (300 ml), bajo N₂, fue agitada durante 20 minutos y fue luego añadida a una suspensión de éster metílico del ácido 6-amino-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (6) (19,3 g, 86,5 milimoles, 1 equivalente), bromocloroyodobenceno (30,2 g, 95,1 milimoles, 1,1 equivalentes) y Cs₂CO₃ (tamaño de partícula = 20 μm o menos; 51 g, 156 milimoles, 1,8 equivalentes) en tolueno (200 ml) a lo largo de 15 minutos a aproximadamente 50 °C. La mezcla fue luego calentada a reflujo durante 29 horas, después de lo cual no quedó material de partida alguno según análisis por HPLC. Una vez dejada enfriar a la temperatura ambiental, la mezcla fue filtrada a través de un vidrio sinterizado M, y el sólido fue lavado con tolueno (95 ml) y fue luego secado en una estufa de vacío a 50 °C durante la noche. Luego se suspendió el sólido en agua (784 ml) y se añadió lentamente HCl acuoso 2 N (174 ml) a lo largo de aproximadamente 15 minutos para controlar la efervescencia. La suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiental durante 2 horas y fue luego filtrada a través de un embudo de vidrio sinterizado M (150 ml). El producto sólido fue lavado con agua (3 x 87 ml) y fue secado en una estufa de vacío a 45 °C para obtener 25,6 g del éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11) (92% en peso por HPLC, masa corregida = 23,6 g, rendimiento de 66%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ, 3,84 (3H, s, NMe), 3,93 (3H, s, OMe), 6,44 (1H, dd, J = 8,8, 5,1, Ar-H), 7,28 (1H, dd, J = 2, 9,8, Ar-H), 7,64 (1H, d, J = 2,1, Ar-H), 8,1 (1H, s, NH), 8,14 (1H, s, Ar-H), 8,5 (1H, s, Ar-H); δ ¹⁹F (376 MHz, d₆-DMSO) -133; ¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO) δ, 32 (MeN), 52 (MeO), 109,4 (C), 109,7 (CH), 115,7 (CH), 119,1 (C), 120,7 (C), 122,5 (C, d, J = 10), 130,4 (CH), 131,0 (CH), 133,4 (C, d, J = 10), 135,5 (C, d, J = 16), 140,8 (C), 146,0 (C-F, d, J = 252), 148,6 (CH), 166,7 (COO); ν_{max}/cm⁻¹, 3401, 1700, 1506, 1274; m/z 412 y 414 (M⁺ y M+2) detectados con MS APCI (+).

Ejemplo 3

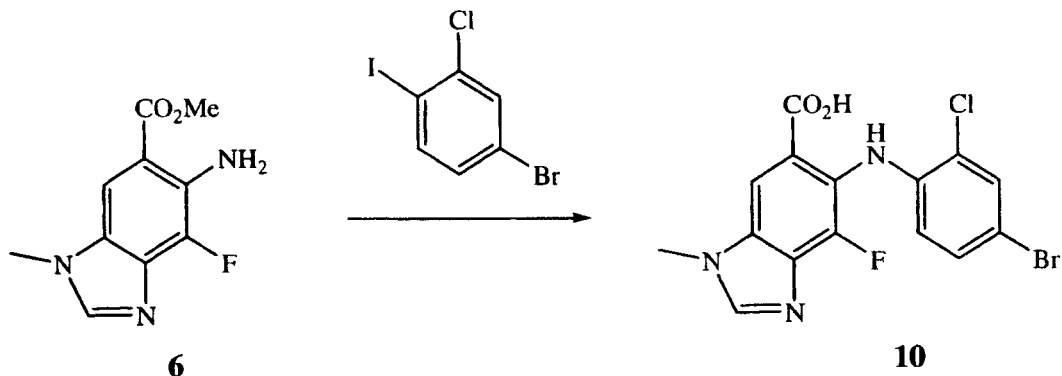
- 25 2,4,5-triamino-3-fluorobenzoato de metilo (9)



- Una mezcla de 2,4-diamino-3-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (5) (40,0 g, 173,7 milimoles) y Pd al 5%/C (3,0 g, Tipo 487; 0,4% en moles de Pd con respecto al material de partida) en metanol (300,0 ml) y tetrahydrofurano (300,0 ml) fue agitada a 2000 rpm bajo hidrógeno (~ 350 kPa), a 50 °C, en un recipiente para hidrogenación de 1,5 l de capacidad. Después de 6 horas se purgó el recipiente con nitrógeno, y un análisis por HPLC indicó que no quedaba material de partida alguno. Luego se filtró la mezcla bajo presión de nitrógeno y se lavó el filtro a fondo con THF (160 ml) para obtener una disolución amarilla clara. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotativa para obtener 37,5 g de 2,4,5-triamino-3-fluorobenzoato de metilo (9) (93,3% en peso/peso por NMR) en forma sólida; rendimiento de ~ 100%. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ, 3,69 (3H, s, NMe), 4,20 (2H, s br, NH₂), 5,24 (2H, s br, NH₂), 5,70 (2H, s br, NH₂), 6,83 (1H, d, J = 1, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO) δ, 51 (CH₃), 98 (C, d, J = 5), 110 (CH, d, J = 2), 125 (C, d, J = 6), 131 (C, d, J = 12), 133 (C, d, J = 12), 139 (CF, d, J = 225), 166 (C=O). ν_{max}/cm⁻¹, 3480, 3461, 3373, 3356, 3280, 3163, 1679, 1655, 1314. MS APCI (+): m/z 200 (M+1) detectado.

Ejemplo 4

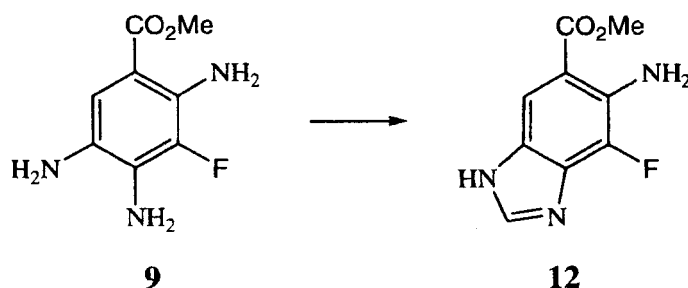
Síntesis de ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (**10**) (método de copulación arílica catalizada por cobre)



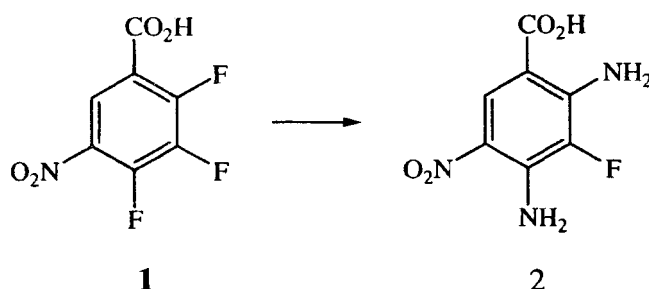
- 5 Se agitó a 40 °C, durante 15 minutos, una mezcla de 6-amino-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo (**6**) (1,0 g, 4,4 milimoles), yoduro de cobre (85,3 mg, 443,5 micromoles) e isopropanol (10,0 ml, 130,8 milimoles). Luego se añadieron carbonato de potasio (1,2 g, 8,9 milimoles) y etilenglicol (551 mg, 8,9 milimoles) y se calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora bajo un colector Dean-Stark. Se añadió una carga adicional de isopropanol (1,5 ml), seguido de 4-bromo-2-cloroyodobenceno (1,5 g, 4,4 milimoles) en isopropanol (2 ml) a lo largo de 1 hora.
- 10 Después de 26 horas, un análisis por HPLC mostró que el 81% del sustrato de benzimidazol se había convertido en ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (**10**).

Ejemplo 5

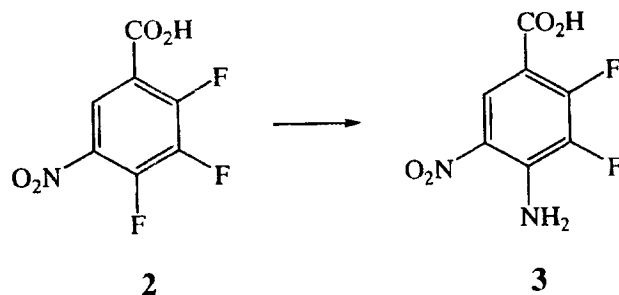
Síntesis del éster metílico del ácido 6-amino-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (**12**)



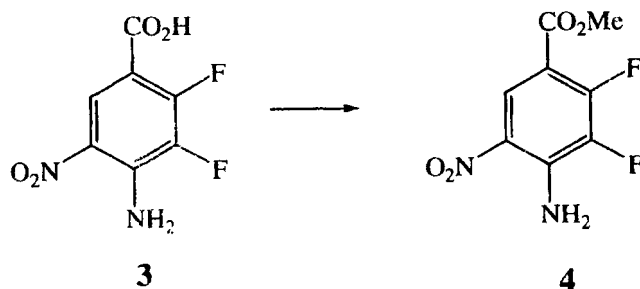
- 15 Se añadió ortoformiato de trietilo (20,3 g, 22,8 ml, 137,0 milimoles) a una disolución agitada de 2,4,5-triamino-3-fluorobenzoato de metilo (**9**) (7,58 g, 38,1 milimoles) en THF (152 ml, 20 volúmenes), lo que fue seguido de la adición gota a gota de H₂SO₄ (9,33 g, 18 M, 94,1 milimoles). La mezcla fue luego calentada a 60 °C durante 6 horas, momento en el que no se detectó material de partida alguno mediante análisis por HPLC. El producto sólido fue separado por filtración y enjuagado con THF (150 ml, 20 volúmenes) y fue luego transferido a un recipiente de reacción y suspendido en agua (150 ml), y se neutralizó la mezcla resultante hasta un pH de aproximadamente 7,5 con NaOH 2 N. Después de una agitación durante 30 minutos, se filtró la suspensión y se secó el producto sólido en una estufa de vacío a 55 °C durante la noche para obtener 7,5 g de éster metílico del ácido 6-amino-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (**12**) con un rendimiento de 94% (área de 100% por HPLC). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ, 3,53 (1H, s br, NH), 3,85 (3H, s, OMe), 6,10 (2H, s br, NH₂), 7,90 (1H, s, Ar-H), 7,20 (1H, s, Ar-H). MS APCI (+): m/z 210 (M+1) detectado con MS APCI (+).
- 20
- 25

Ejemplo 6Síntesis de ácido 2,4-diamino-3-fluoro-5-nitrobenzoico (**13**)

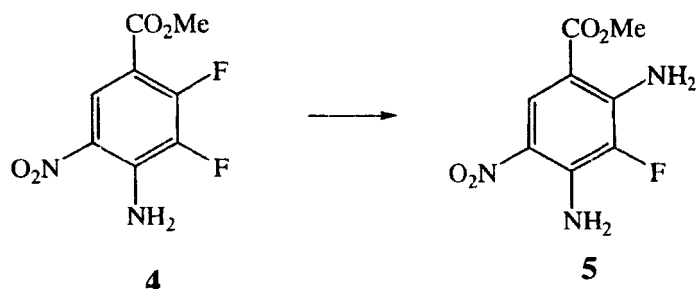
5 Se calentó a 80-90 °C, en un reactor herméticamente cerrado, una suspensión de ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitrobenzoico (**1**) (5 g) e hidróxido amónico (7,7 g, NH₃ al 25% en peso en H₂O, 4,9 equivalentes) en N-metilpirrolidinona (12,5 ml). Durante la reacción la mezcla se volvió homogénea y la presión ascendió a 40 kPa. Después de 1,75 horas, un análisis por HPLC mostró una conversión incompleta y se añadió otra carga de hidróxido amónico (2 g, NH₃ al 25% en peso en H₂O), lo que fue seguido de calentamiento a 80-90 °C en el reactor herméticamente cerrado durante 1,5 horas adicionales. Después de este tiempo, el análisis por HPLC indicó una conversión > 99% y se dejó que la mezcla se enfriara a la temperatura ambiental durante la noche. Luego se añadió el contenido del reactor a agua (100 ml), produciéndose una disolución marrón homogénea con un pH de 9,4. Luego se añadió ácido acético a la mezcla hasta que el pH fue 6. Después de un enfriamiento a 0 °C, el producto fue aislado por filtración y lavado con una mezcla de agua (10 ml) y MeOH (10 ml) y fue luego secado en una estufa de vacío a 50 °C para obtener 4,4 g (86% de rendimiento) de ácido 2,4-diamino-3-fluoro-5-nitrobenzoico (**2**) (pureza de 99,7 A% por HPLC). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ, 7,27 (2H, s br, NH₂), 7,31 (2H, s br, NH₂), 8,46, (1H, s, Ar-H), 13,10 (1H, br, CO₂H). ¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO) δ, 102 (C), 123 (C), 127 (CH), 136 (d, J = 229, CF), 138 (C), 143 (CF), 168 (C=O).

Ejemplo 7Síntesis de 2,4-diamino-3-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (**5**)

20 **Operación 1:** ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzoico (**3**): A una mezcla de ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitrobenzoico (**2**) (167,2 g, 0,756 moles, 1 equivalente) en 400 ml de agua destilada se añadió hidróxido amónico concentrado (disolución de NH₃ al 28%; 340 g, 380 ml, 4,23 moles, 5,6 equivalentes) a lo largo de 2-2,5 horas asegurando que la temperatura interna estuviera por debajo de 6,0 °C. La mezcla fue agitada durante 50 minutos y fue luego calentada a la temperatura ambiental durante 3-4 horas. Cuando la reacción se hubo completado en > 90% por HPLC, se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo-agua y luego se añadió gota a gota HCl concentrado (350 ml) para ajustar el pH en un valor = 2. La suspensión fue agitada durante 1 hora con enfriamiento por baño de hielo y fue filtrada. La torta de filtración fue enjuagada con 1 l de agua destilada y luego con 350 ml de MTBE. La torta fue secada en una estufa a 48 °C durante la noche para obtener 134,9 g de un sólido amarillo. Una HPLC resultó en 83,6 A% (a 220 nm) y 96,96 A% (a 254 nm). El filtrado en MTBE fue concentrado en un rotavapor y fue bombeado durante la noche para obtener 9,9 g de una segunda cosecha en forma de sólido amarillo. La HPLC resultó en 81,1 A% (a 220 nm) y 95,40 A% (a 254 nm). El rendimiento combinado de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzoico (**3**) fue 144,8 g (88%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ, 8,0 (2H, s br, NH₂) 8,42 (1H, dd, J = 1,5, 7,6, Ar-H). ¹⁹F NMR (376 MHz, d₆-DMSO) δ, -153,9, -129,0. ¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO) δ, 106 (C, d, J = 10), 126 (CH), 128 (C), 140 (C-F, dd, J = 241, 16), 140,8 (C, dd, J = 12, 4), 153 (C-F, dd, J = 263, 11), 164 (COOH). IR ν_{max}/cm⁻¹, 3494, 3383, 1697, 1641, 1280. MS APCI (-): m/z 217 (M-1) detectado.



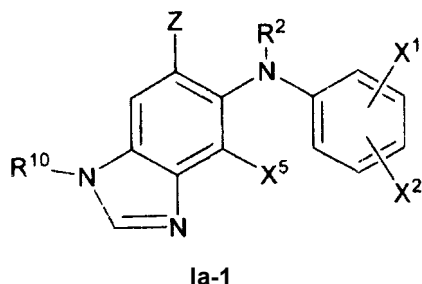
Operación 2: 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzoato de metilo (**4**): Se añadió TMSCI (132 g, 1,21 moles, 2,0 equivalentes) a lo largo de 5 minutos a una suspensión de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzoico (**3**) (132,3 g, 0,607 moles, 1 equivalente) en 325 ml de MeOH. Se calentó la mezcla a reflujo durante 15 horas. Una vez completada la reacción según una HPLC, se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo-agua durante 45 minutos. Luego se filtró la mezcla de reacción y se lavó la torta de filtración con 65 ml de MeOH. La torta húmeda fue secada durante la noche a 55 °C bajo alto vacío para obtener 128,8 g (92%) de éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzoico (**4**). Una HPLC resultó en 97,9 A% (a 220 nm) y 99,2 A% (a 254 nm). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ, 3,84 (3H, s, OMe), 8,1 (2H, s br, NH₂), 8,43 (1H, dd aparente, J = 1,9, 7,2, Ar-H). ¹⁹F NMR (376 MHz, d₆-DMSO) δ, -153,6, -129,2. ¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO) δ, 52 (CH₃O), 105 (C, d, J = 10), 125 (CH, t, J = 2,7), 128 (CH, d, J = 5), 140 (C-F, dd, J = 244, 15), 141 (C, dd, J = 14, 5), 152 (C-F, dd, J = 263, 11), 162 (COO, t, J = 3). IR ν_{max}/cm⁻¹, 3433, 3322, 1699, 1637, 1548, 1342, 1234. MS APCI (-) m/z 231 (M-1) detectado.



Operación 3: 2,4-diamino-3-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (**5**): Se añadió una disolución acuosa de amoníaco (39 g, 711 milimoles, 42,9 ml, 16,5 M) a una disolución agitada de 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzoato de metilo (**4**) (33,0 g, 142,15 milimoles) en 1,4-dioxano (165 ml, 1,93 moles) en un recipiente de vidrio para soportar presión de 250 ml de capacidad. Luego se calentó el recipiente en un baño de inmersión a una temperatura de baño de entre 79 y 105 °C durante 80 minutos, tiempo durante el cual la presión interna varió entre 20 y 270 kPa. Luego se liberó lentamente la presión y se trató la mezcla con agua (330 ml, 10 volúmenes). La suspensión resultante fue agitada durante 20 minutos y fue luego filtrada bajo vacío, y el sólido fue lavado con agua (33 ml, 1 volumen). El sólido fue exprimido y fue luego secado en una estufa de vacío a 50 °C para obtener 2,4-diamino-3-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (**5**) (32,6 g, 92% de rendimiento) en forma de sólido amarillo. ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ, 3,83 (3H, s, OMe), 7,20 (2H, br, NH₂), 7,37 (2H, br, NH₂), 8,47 (1H, s, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO): δ, 52 (CH₃), 101 (C), 122 (C), 126 (CH), 134 (C), 137 (C), 142 (C), 166 (C=O). ν_{max}/cm⁻¹, 3474, 3358, 1697, 1633, 1528, 1435, 1317, 1285.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula Ia-1



5 y sales y solvatos del mismo, en donde

Z es -C(=O)OR¹;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀;

R² es hidrógeno;

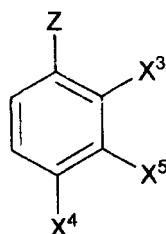
X¹ y X² son independientemente seleccionados de entre hidrógeno, F, Cl, Br e I;

10 X⁵ es F, Cl, Br o I; y

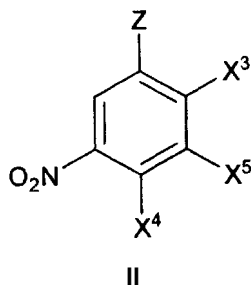
R¹⁰ es alquilo C₁-C₁₀;

método que comprende:

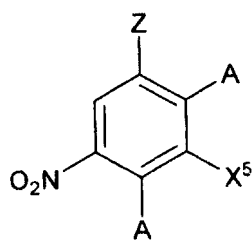
nitroar un compuesto que tiene la fórmula



15 en donde X³ y X⁴ son independientemente F, Cl, Br, I o un éster de sulfonato, para obtener un compuesto de fórmula II



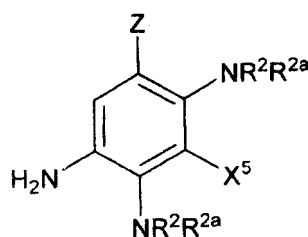
20 tratar dicho compuesto de fórmula II, opcionalmente a temperaturas y/o presión elevadas, con dos o más equivalentes de (i) un reactivo que contiene o genera amoníaco, o (ii) una amina primaria que no es una amina aromática, o (iii) un reactivo seleccionado de entre amoníaco protegido o equivalentes amídicos, agentes nucleófilos nitrogenados que tienen la fórmula MNR²R^{2a} en donde M es un metal, y silil-amiduros metálicos, para obtener un compuesto de fórmula VI-11 en donde A es -NR²R^{2a},



VI-11: A = NR²R^{2a}

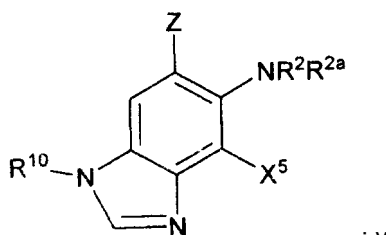
en donde R^{2a} es hidrógeno;

reducir dicho compuesto de fórmula VI-11 para obtener un compuesto de fórmula VIIa-1



VIIa-1

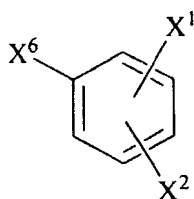
ciclar dicho compuesto de fórmula VIIa-1 para obtener un compuesto de fórmula VIIIa-1



VIIIa-1

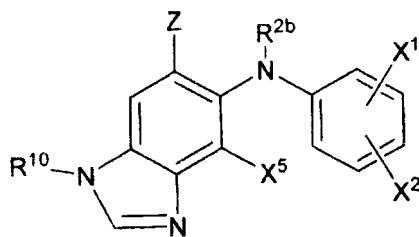
; y

10 copular dicho compuesto de fórmula VIIIa-1 con un reactivo que tiene la fórmula



en donde X⁶ es F, Cl, Br, I, -OSO₂CF₃, sulfonato de alquilo, sulfonato de arilo, sulfonato de alquilarilo, -B(OR⁸)₂, -BF₃ o -Bi(R¹)₂, opcionalmente (i) a temperatura elevada y opcionalmente en presencia de una base, o (ii) en presencia de un catalizador organometálico y una base, para obtener dicho compuesto de fórmula Ia-1.

15 2. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula Ib-1



Ib-1

y sales y solvatos del mismo, en donde

Z es $-C(=O)OR^1$;

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} ;

R^{2b} es hidrógeno;

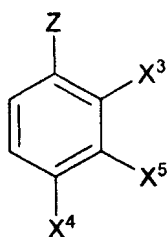
5 X^1 y X^2 son independientemente seleccionados de entre hidrógeno, F, Cl, Br e I;

X^5 es F, Cl, Br o I; y

R^{10} es alquilo C_1-C_{10} ;

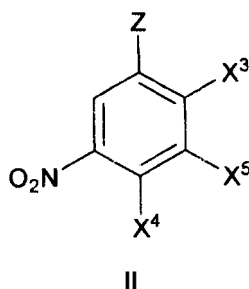
método que comprende:

nitrar un compuesto que tiene la fórmula



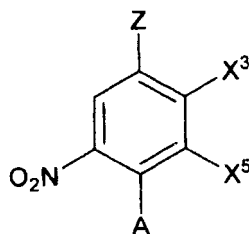
10

en donde X^3 y X^4 son independientemente F, Cl, Br, I o un éster de sulfonato, para obtener un compuesto de fórmula II



15

hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula II con (i) un reactivo que contiene o genera amoníaco, o (ii) una amina primaria que no es una amina aromática, o (iii) un reactivo seleccionado de entre amoníaco protegido o equivalentes amídicos, agentes nucleófilos nitrogenados que tienen la fórmula MNR^2R^{2a} en donde M es un metal, y silil-amiduros metálicos, bajo unas condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X^4 , para obtener un compuesto de fórmula III-11 en donde A es NR^2R^{2a} ,



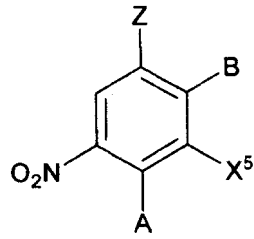
20

III-11: A = NR^2R^{2a}

en donde R^{2a} es hidrógeno y R^2 es hidrógeno;

25

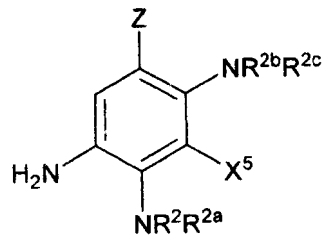
hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula III-11, opcionalmente a temperaturas elevadas, con (i) un reactivo que contiene o genera amoníaco, o (ii) una amina primaria que no es una amina aromática, o (iii) un reactivo seleccionado de entre amoníaco protegido o equivalentes amídicos, agentes nucleófilos nitrogenados que tienen la fórmula MNR^2R^{2a} en donde M es un metal, y silil-amiduros metálicos, para obtener un compuesto que tiene la fórmula Vb-11 en donde B es $-NR^{2b}R^{2c}$ y A es $-NR^2R^{2a}$,



Vb-11: B = NR^{2b}R^{2c}, A = NR²R^{2a}

en donde R^{2c} es hidrógeno;

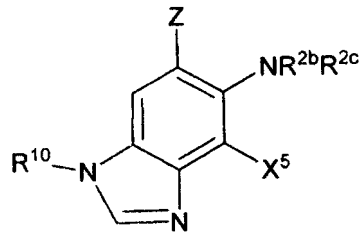
reducir dicho compuesto de fórmula **Vb-11** para obtener un compuesto de fórmula **VIIb-1**



VIIb-1

5

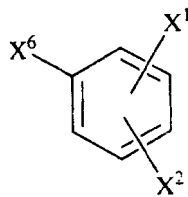
ciclar dicho compuesto de fórmula **VIIb-1** para obtener un compuesto de fórmula **VIIIb-1**



VIIIb-1

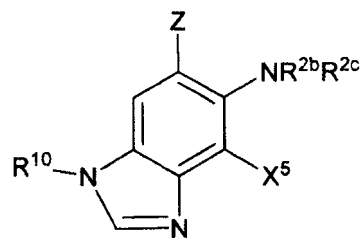
; y

10 copular dicho compuesto de fórmula **VIIIb-1** con un compuesto que tiene la fórmula



en donde X⁶ es F, Cl, Br, I, -OSO₂CF₃, sulfonato de alquilo, sulfonato de arilo, sulfonato de alquilarilo, -B(OR⁸)₂, -BF₃ o -Bi(R¹)₂, opcionalmente (i) a temperatura elevada y opcionalmente en presencia de una base, o (ii) en presencia de un catalizador organometálico y una base, para obtener dicho compuesto de fórmula **Ib-1**.

15 3. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula **VIIIb-1**



VIIIb-1

y sales y solvatos del mismo, en donde

Z es -C(=O)OR¹;

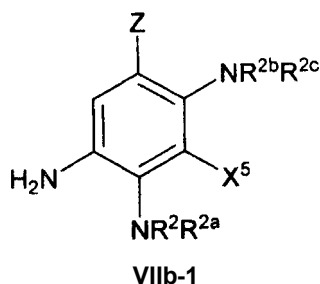
X⁵ es F, Cl, Br o I;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀;

5 R^{2b} y R^{2c} son hidrógeno; y

R¹⁰ es alquilo C₁-C₁₀;

método que comprende ciclar un compuesto de fórmula **VIIb-1**



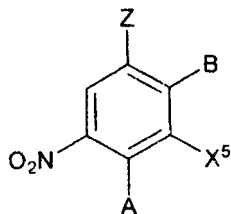
10 en donde R² es hidrógeno, y

R^{2a} es hidrógeno,

para obtener dicho compuesto de fórmula **VIIIb-1**.

4. El proceso según la Reivindicación 3, que comprende:

proporcionar un compuesto de fórmula **Vb-11** en donde B es -NR^{2b}R^{2c} y A es -NR²R^{2a},

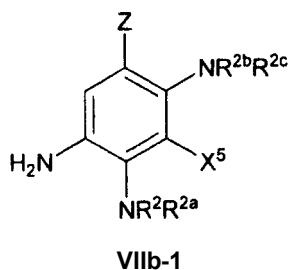


15

Vb-11: B = NR^{2b}R^{2c}, A = NR²R^{2a}

en donde R² es hidrógeno y R^{2a} es hidrógeno;

reducir dicho compuesto de fórmula **Vb-11** para obtener un compuesto de fórmula **VIIb-1**



20

y

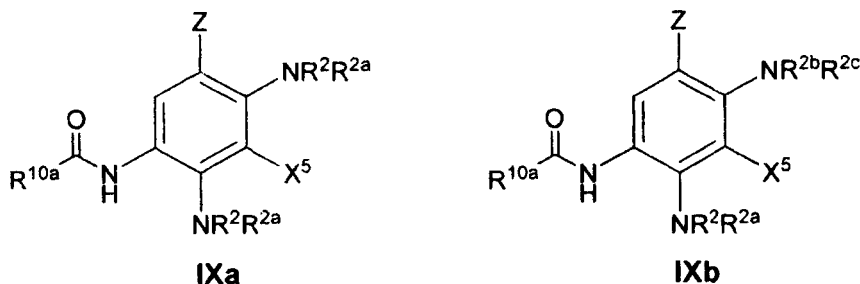
ciclar dicho compuesto de fórmula **VIIb-1** para obtener dicho compuesto de fórmula **VIIIb-1**.

5. El proceso según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde dicha ciclación comprende tratar dicho compuesto de fórmula **VIIa-1** o **VIIb-1** con dos o más equivalentes de formaldehído o un dialcoximetano en presencia de un ácido para obtener dicho compuesto de fórmula **VIIIa-1** o **VIIIb-1** en donde R¹⁰ es metilo.

25

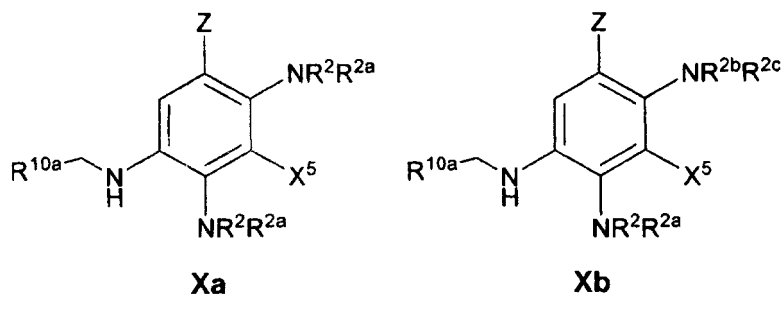
6. El proceso según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde dicha ciclación comprende:

(a) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula **VIIa-1** o **VIIb-1** con un agente acilante para obtener un compuesto de fórmula **IXa** o **IXb**



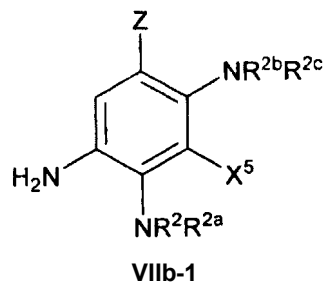
en donde R^{10a} es H o alquilo C_1-C_{10} ;

5 (b) reducir el grupo amida de dicho compuesto de fórmula **IXa** o **IXb** para obtener un compuesto de fórmula **Xa** o **Xb**



(c) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula **Xa** o **Xb** con (i) ácido fórmico opcionalmente en presencia de un ácido adicional o (ii) un éster de ácido fórmico o acetato de formamidina en presencia de un ácido, para obtener dicho compuesto de fórmula **VIIIa-1** o **VIIIb-1**.

10 7. Un compuesto, incluyendo sales y solvatos del mismo, que tiene la fórmula **VIIb-1**



en donde:

Z es $-C(=O)OR^1$;

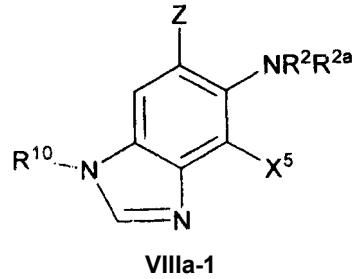
15 R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} ;

R^2 y R^{2b} son hidrógeno;

R^{2a} y R^{2c} son hidrógeno; y

X^5 es F, Cl, Br o I.

8. Un compuesto que tiene la fórmula **VIIIa-1**



y sales y solvatos del mismo, en donde

5 Z es $-C(=O)OR^1$;

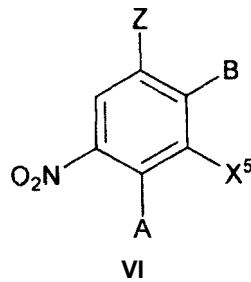
R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} ;

R^2 y R^{2a} son hidrógeno;

X^5 es F, Cl, Br o I; y

R^{10} es alquilo C_1-C_{10} .

10 9. Un compuesto que tiene la fórmula **VI**



en donde:

Z es $-C(=O)OR^1$;

15 A es NR^2R^{2a} ;

B es $NR^{2b}R^{2c}$;

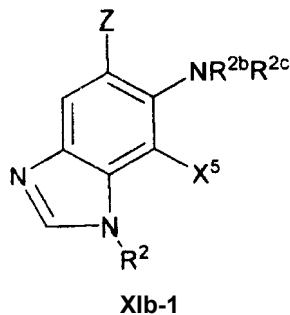
R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} ;

R^2 y R^{2b} son hidrógeno;

R^{2a} y R^{2c} son hidrógeno; y

20 X^5 es F, Cl, Br o I.

10. Un compuesto que tiene la fórmula **XIb-1**



en donde :

Z es -C(=O)OR¹;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀;

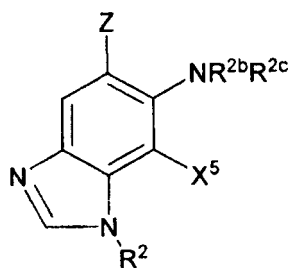
R^{2b} y R^{2c} son hidrógeno;

5 R² es alquilo C₁-C₁₀; y

X⁵ es F, Cl, Br o I.

11. El uso de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 7, 8, 9 y 10 en la fabricación de compuestos heterocíclicos.

12. un método para preparar un compuesto de fórmula **XIb-1**



10

XIb-1

en donde:

Z es -C(=O)OR¹;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀;

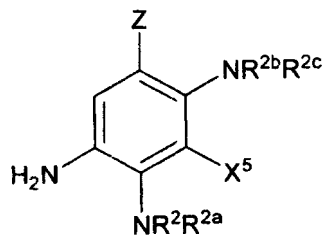
15 R² es alquilo C₁-C₁₀;

R^{2b} y R^{2c} son hidrógeno; y

X⁵ es F, Cl, Br o I;

método que comprende:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula **VIIb-1**



20

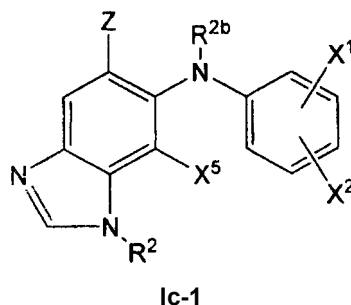
VIIb-1

en donde R^{2a} es hidrógeno; y

(b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula **VIIb-1** con (i) ácido fórmico, opcionalmente en presencia de un ácido adicional, (ii) un éster de ácido fórmico o acetato de formamidina en presencia de un ácido, o (iii) dos o más equivalentes de formaldehído o un dialcoximetano en presencia de un ácido, para obtener dicho compuesto de fórmula **XIb-1**.

25

13. Un método para preparar un compuesto de fórmula **Ic-1**



en donde:

5 Z es -C(=O)OR¹;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀;

R² es alquilo C₁-C₁₀;

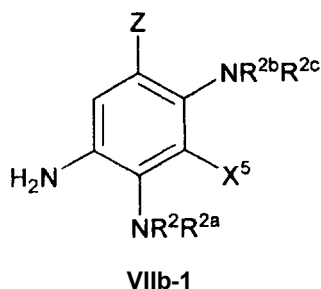
R^{2b} es hidrógeno;

X¹ y X² son independientemente seleccionados de entre hidrógeno, F, Cl, Br e I; y

10 X⁵ es F, Cl, Br o I;

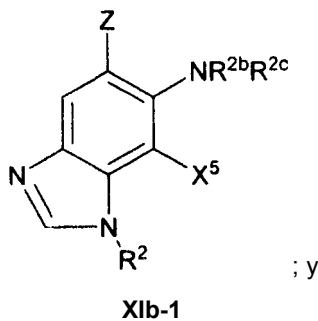
método que comprende:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula **VIIb-1**



15 en donde R^{2a} y R^{2c} son hidrógeno;

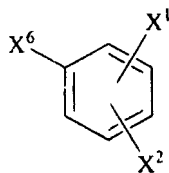
(b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula **VIIb-1** con (i) ácido fórmico opcionalmente en presencia de un ácido adicional, (ii) un éster de ácido fórmico o acetato de formamidina en presencia de un ácido, o (iii) dos o más equivalentes de formaldehído o un dialcoximetano en presencia de un ácido, para obtener un compuesto de fórmula **XIb-1**



20

; y

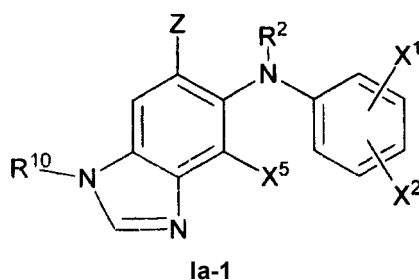
(c) copular dicho compuesto de fórmula **XIb-1** con un reactivo que tiene la fórmula



5 en donde X⁶ es F, Cl, Br, I, -OSO₂CF₃, sulfonato de alquilo, sulfonato de arilo, sulfonato de alquilarilo, -B(OR⁸)₂, -BF₃ o -Bi(R¹)₂, opcionalmente (i) a temperatura elevada y opcionalmente en presencia de una base, o (ii) en presencia de un catalizador organometálico y una base, para obtener dicho compuesto de fórmula **Ic-1**.

14. Un proceso según la Reivindicación 1, en donde R¹ es alquilo C₁-C₁₀.

15. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula **Ia-1**



10 y sales y solvatos del mismo, en donde:

Z es -C(=O)OR¹;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀;

R² es hidrógeno;

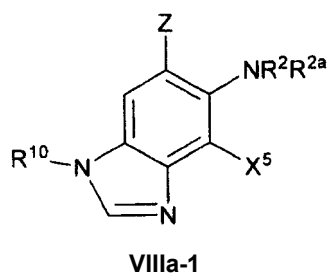
X¹ y X² son independientemente seleccionados de entre hidrógeno, F, Cl, Br e I;

15 X⁵ es F, Cl, Br o I; y

R¹⁰ es alquilo C₁-C₁₀;

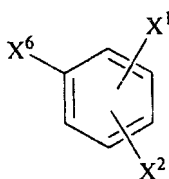
método que comprende:

copular un compuesto de fórmula **VIIIa-1**



20

en donde R^{2a} es hidrógeno, con un reactivo que tiene la fórmula **X**



X

en donde X^6 es F, Cl, Br, I, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, sulfonato de alquilo, sulfonato de arilo, sulfonato de alquilarilo, $-\text{B}(\text{OR}^8)_2$, $-\text{BF}_3$ o $-\text{Bi}(\text{R}^1)_2$, en presencia de un catalizador organometálico y una base en un disolvente apropiado.

16. El compuesto de la Reivindicación 7 u 8, en donde R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$.

17. El compuesto de la Reivindicación 16, en donde R^1 es metilo.

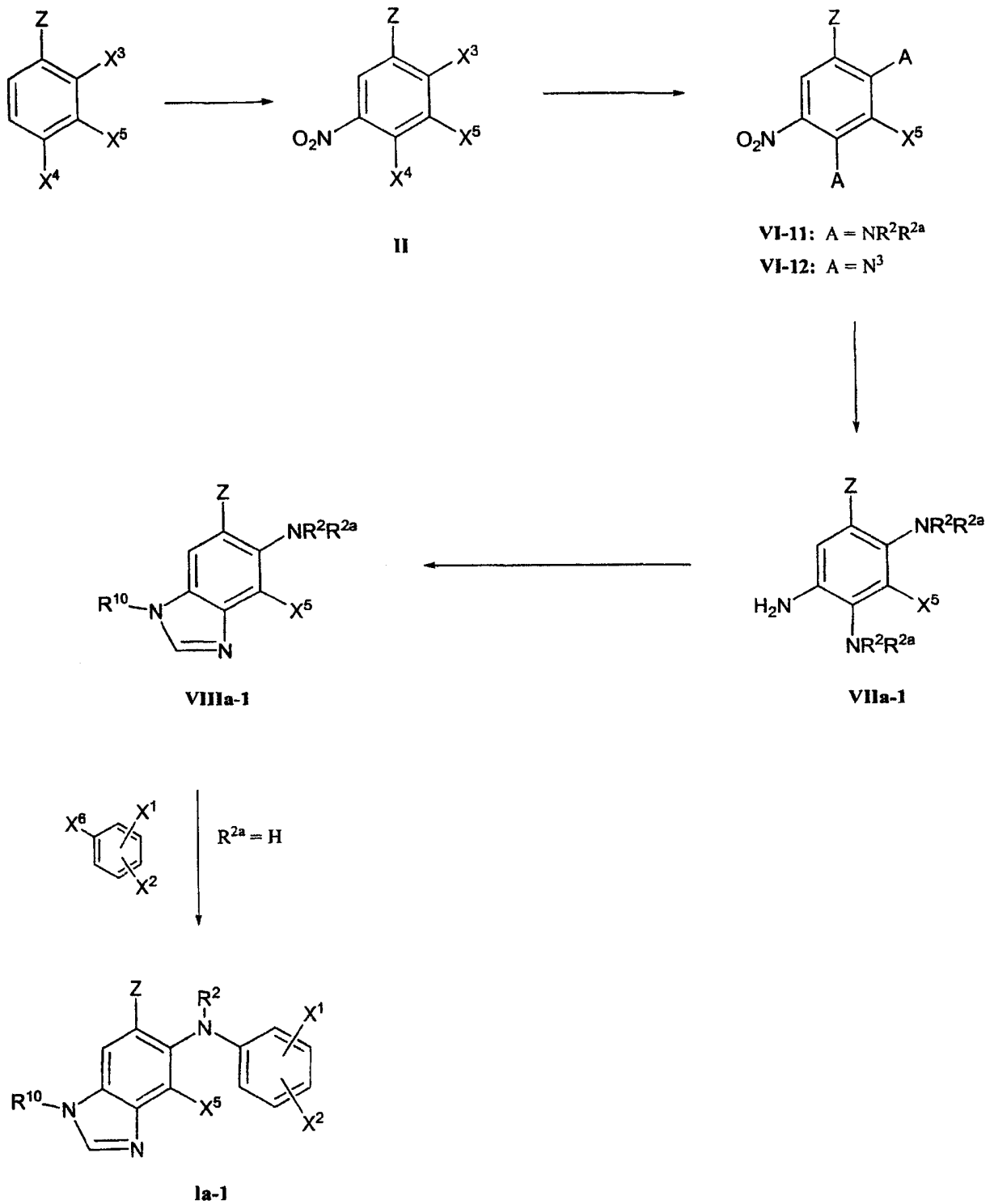


FIG. 1

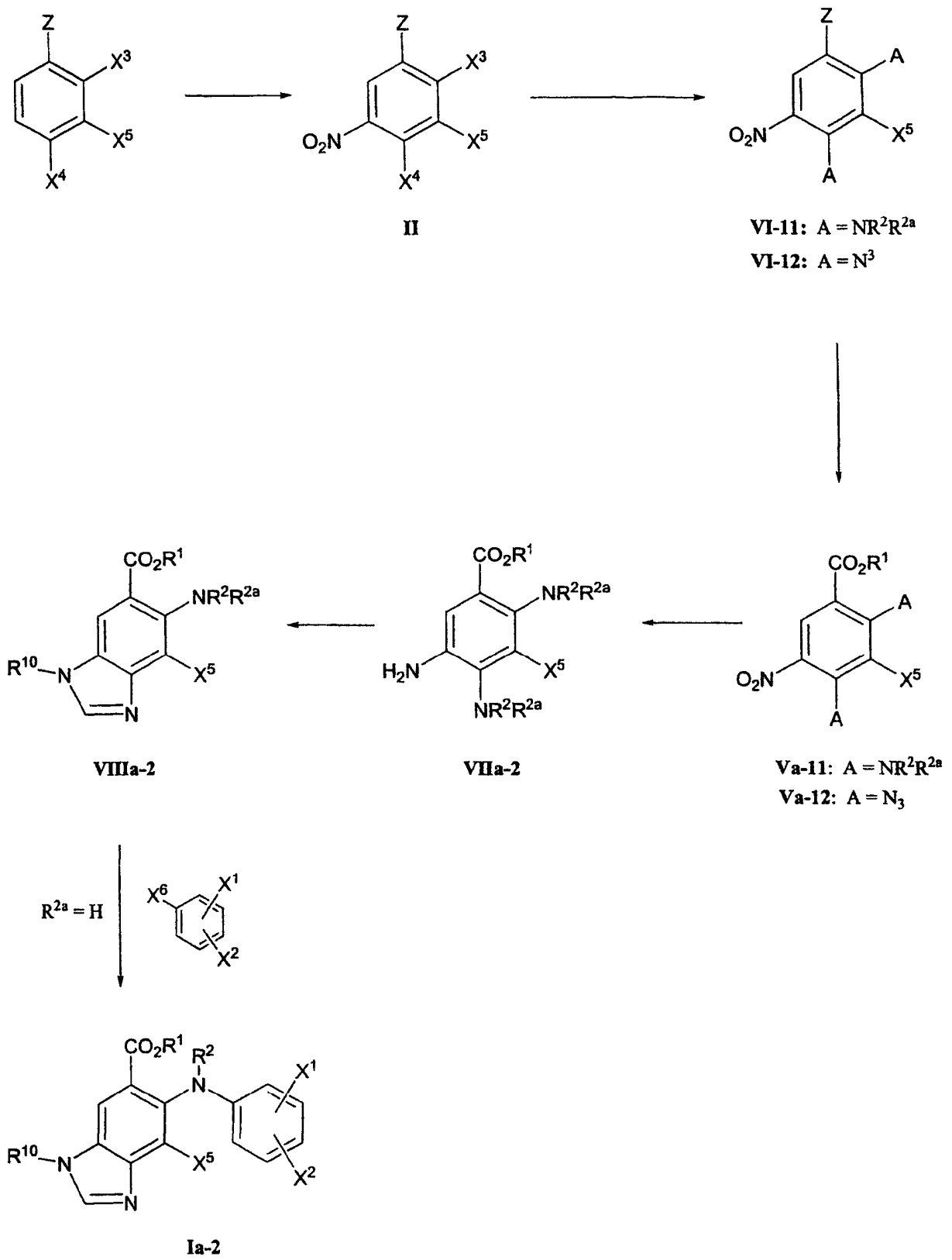


FIG. 2

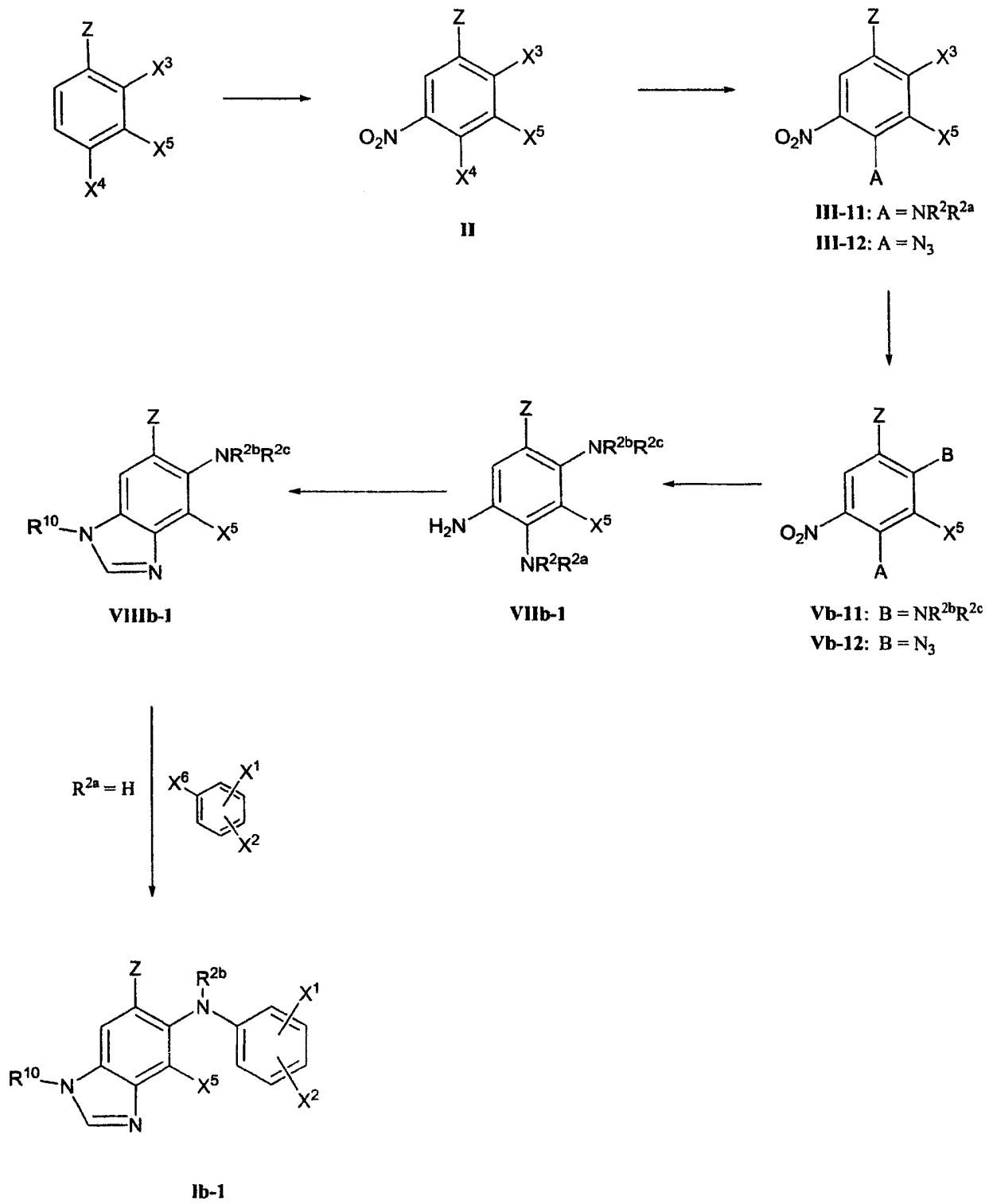


FIG. 3

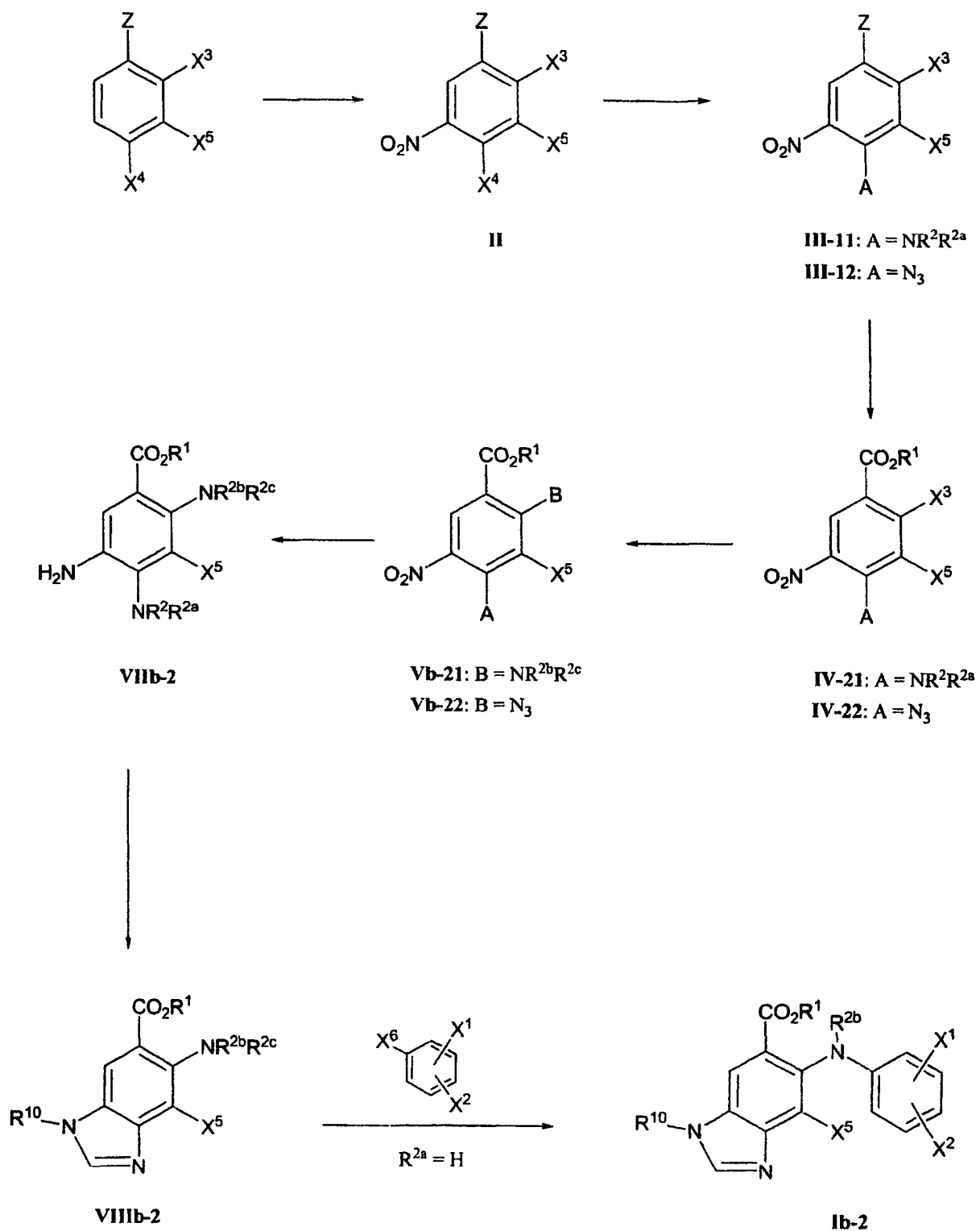
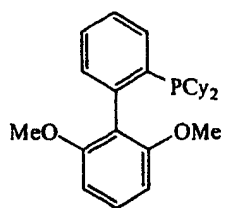
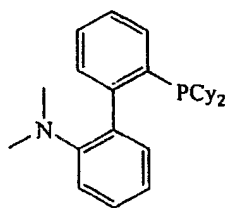


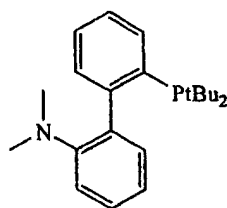
FIG. 4



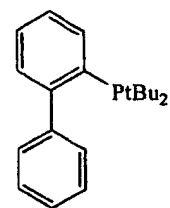
S Phos



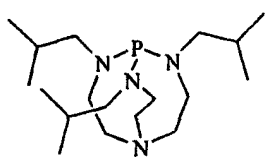
Cycloh_B



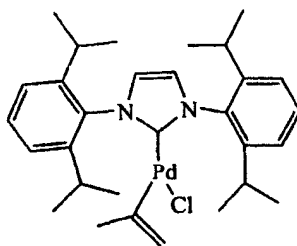
'B_A_B



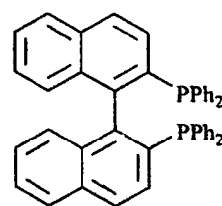
'But_B



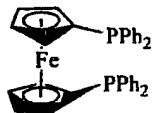
VerK B



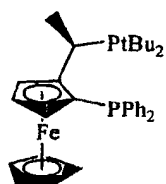
Carbeno



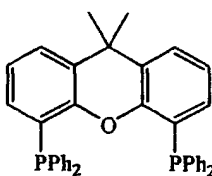
Rac-BINAP



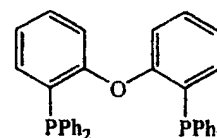
DPPF



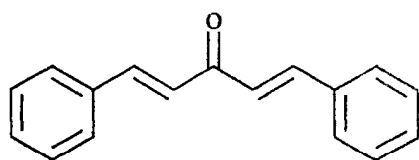
FC_B



XANTPHOS



DPE-PHOS

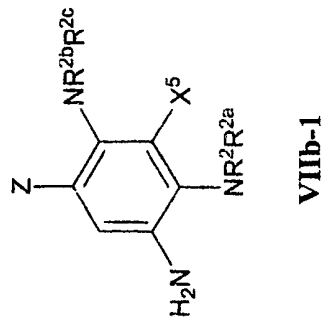


dba
(dibenzilidenacetona)

Fig. 5

Método A

$R^2, R^{2a} = H$



$\xrightarrow[\text{O}]{\text{Ácido fórmico con o sin 2° ácido}}$
 Derivado de ácido fórmico + 2° ácido

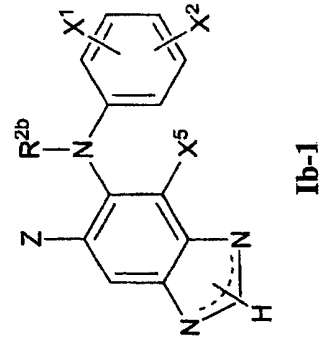
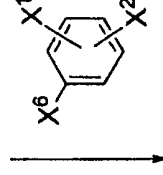
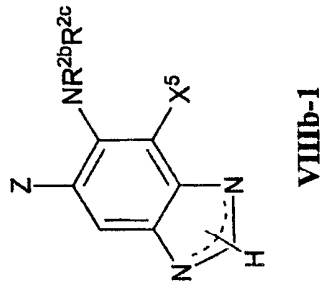
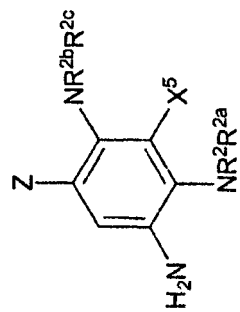


FIG. 6

Método B

$R^2 \neq H$
 $R^{2a} = H$



(i) ácido fórmico, opc. 2º ácido

(ii) derivado de ácido fórmico + 2º ácido

(iii) ≥ 2 eq. de formaldehído o derivado de formaldehído + ácido

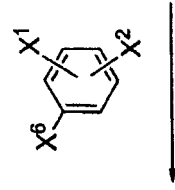
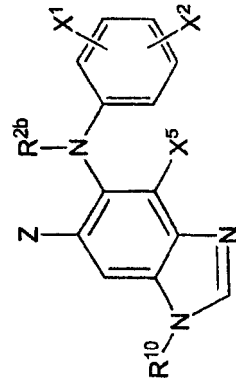
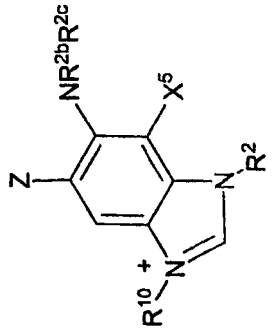
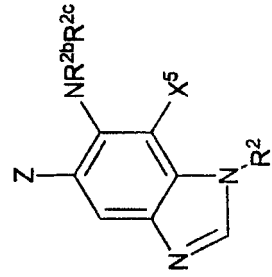


FIG. 7

Método C
 $R^2, R^{2a} = H$

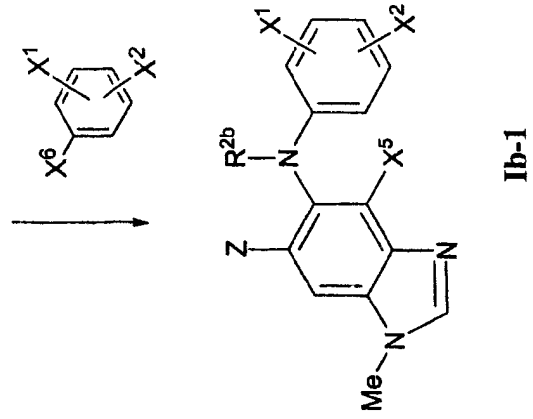
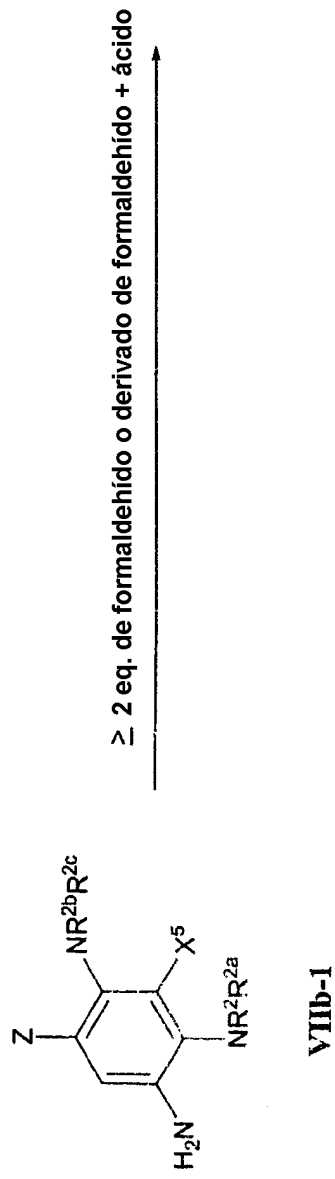


FIG. 8

Método D
 $R^2, R^{2a} = H$

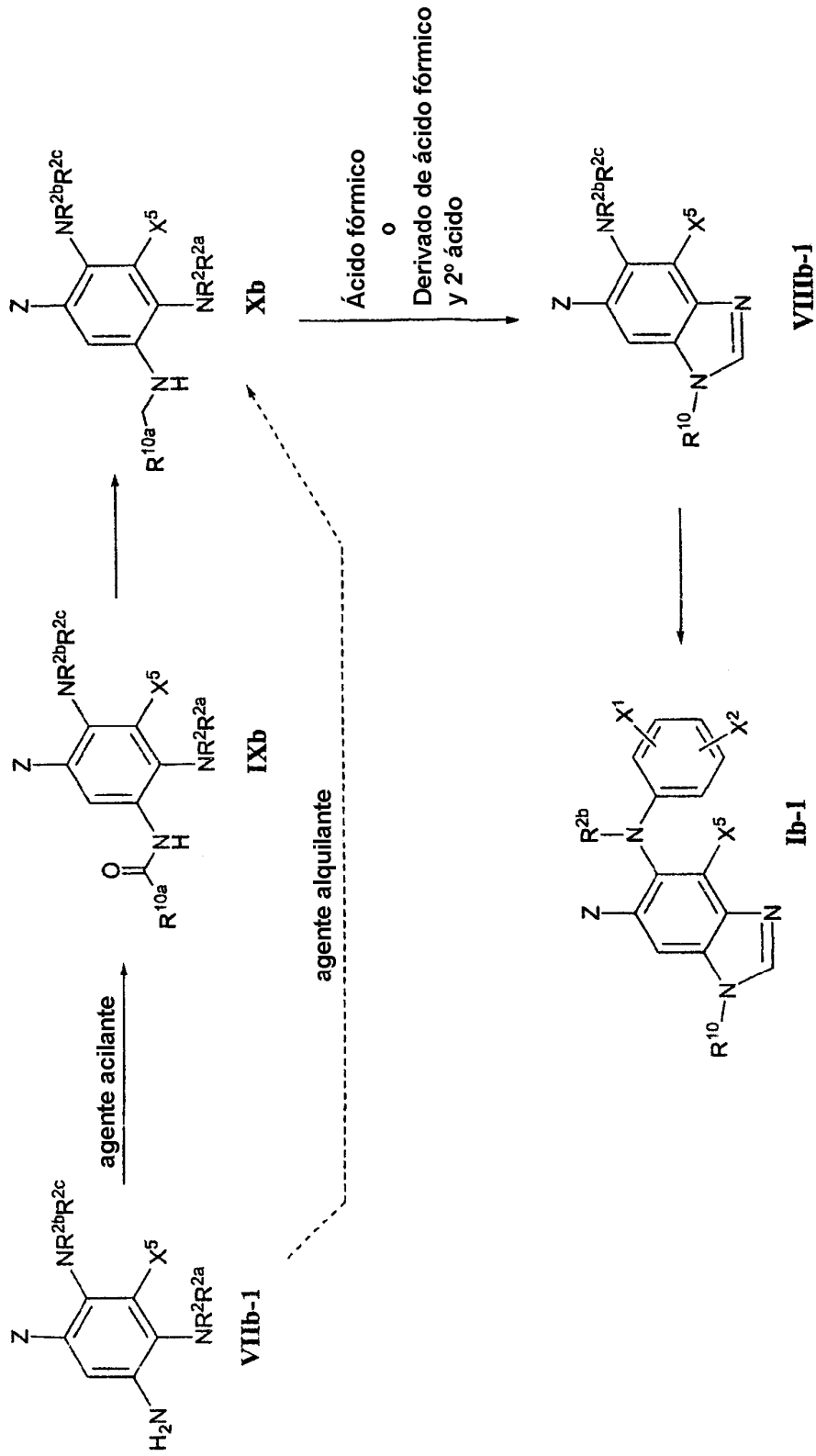


FIG. 9

Método E

$R^2 \neq H$
 $R^{2a} = H$

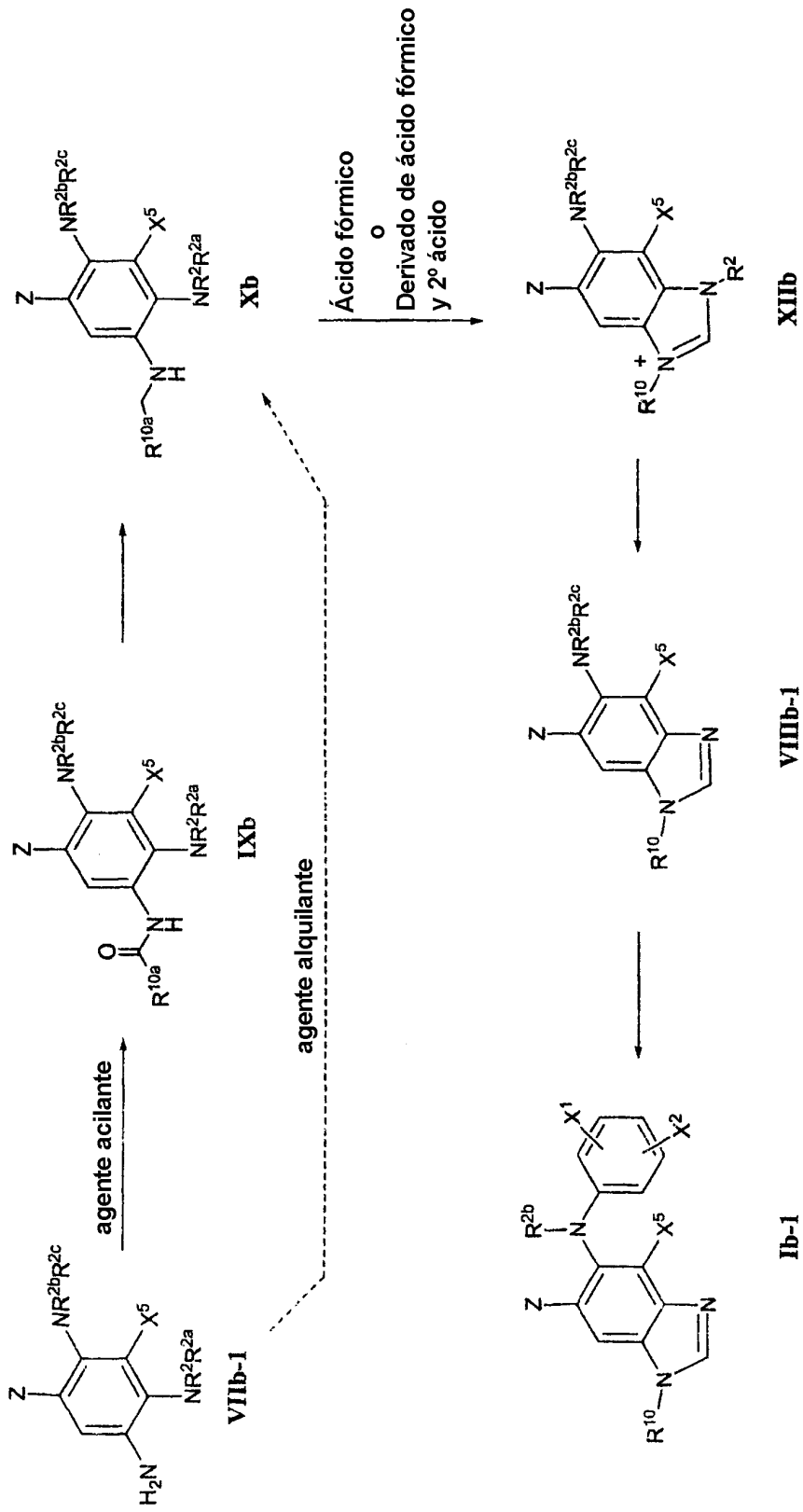


FIG. 10