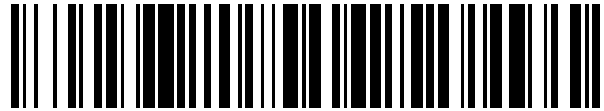


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 464**

51 Int. Cl.:

**C07D 235/18** (2006.01)

**C07D 401/10** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2011 E 11829549 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2621915**

54 Título: **Procedimiento novedoso de preparación de derivados de benzoimidazol**

30 Prioridad:

**28.09.2010 KR 20100093818**

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

**13.09.2016**

73 Titular/es:

**DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD  
(100.0%)**

**223-23 Sangdaewon-dong Jungwon-gu  
Seongnam Si, Gyeonggi-Do 462-120, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, IN WOO;  
KIM, JI DUCK;  
YOON, HONG CHUL;  
YOON, HEE KYOON;  
LEE, BYUNG GOO;  
LEE, JOON HWAN;  
LIM, YOUNG MOOK y  
CHOI, SOO JIN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 582 464 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

Procedimiento novedoso de preparación de derivados de benzoimidazol

## [Campo técnico]

5 La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso de preparación de un derivado de benzoimidazol que presenta eficacia como antagonista de un receptor vaniloide (un receptor de capsaicina; canal de potencial de receptor transitorio, miembro de la subfamilia de vaniloides 1; TRPV-1; receptor vaniloide 1; VR-1), y a un intermedio del mismo y un procedimiento de preparación del intermedio.

## [Técnica anterior]

10 Siempre se ha supuesto que un receptor vaniloide que es un derivado de benzoimidazol de acuerdo con la presente invención es un receptor de la capsaicina (trans-8-metil-N-vanilil-6-nonenoamida) que es el componente activo de las guindillas. Por Caterina *et al.* en 1997, se clonó el receptor anterior, que se llama el receptor vaniloide subtipo 1 (a continuación en el presente documento denominado "VR-1") (Caterina *et al.*, Nature, 1997, 389, 816). El VR-1 que se distribuye en las neuronas amielínicas finas (fibras C) y neuronas mielínicas finas (fibras A) en el cuerpo humano se activa a partir de estímulos externos o internos de modo que se introduzcan intensamente cationes tales como calcio, sodio, etc., en las terminaciones de las fibras nerviosas, y por tanto, se sabe que es un canal iónico que puede responder a estímulos de dolor. Se informa de que los estímulos externos que activan el VR-1 incluyen estímulos térmicos o estímulos nocivos por ácidos, así como compuestos vaniloides (Tominaga *et al.*, Neuron, 1998, 21, 531), y se sabe que los estímulos internos son metabolitos de leucotrienos tales como ácidos 12-hidroperoxieicosatetraenoico (12-HPETE) (Hwang *et al.*, PNAS, 2000, 97, 3655) y derivados del ácido araquidónico tales como la anandamida (Premkumar *et al.*, Nature, 2000, 408, 985).

20 Basándose en dichas acciones fisiológicas, el VR-1 ha recibido atención como regulador integrado que desempeña un papel importante en la transmisión de una variedad de estímulos nocivos externos en células nerviosas *in vivo*. Recientemente, se produjo un ratón con genes inactivados del que se eliminaron los genes de VR-1 (Caterina *et al.*, Science, 2000, 288, 306), y su reacción al dolor no era muy diferente de la de un ratón normal con respecto a los estímulos generales, pero se redujo considerablemente con respecto a estímulos térmicos, hiperalgesia térmica, etc., confirmando de este modo la importancia de VR-1 con respecto a estímulos nocivos.

25 El VR-1 se expresa principalmente en neuronas sensoriales primarias *in vivo* (Caterina *et al.*, Nature, 1997, 389, 816), y estas neuronas sensoriales son esenciales para regular las funciones de los órganos internos del cuerpo humano, incluyendo la piel, tejido óseo, vejiga, tubo digestivo, pulmón, etc. Además, se considera que el VR-1 es importante en la regulación de la división celular o de las señales celulares mientras se distribuye por todo el cuerpo o las otras células nerviosas incluyendo el sistema nervioso central, riñón, estómago, o linfocitos T (Nozawa *et al.*, Neuroscience Letter, 2001, 309, 33; Yiangou *et al.*, Lancet (North America Edition), 2001, 357, 1338; Birder *et al.*, PNAS, 2001, 98, 13396).

30 Con respecto a esto, las enfermedades basadas en la regulación de la actividad VR-1 incluyen dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor después de operaciones, migraña, artralgia, neuropatía, lesión nerviosa, neuropatía diabética, enfermedad neuropática, neurodermatitis, apoplejía, vejiga hiperactiva, síndrome del intestino irritable, un problema respiratorio tal como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc., estímulos de la piel, ojos y membrana mucosa, prurito, fiebre, úlcera gástrica duodenal, enteropatía inflamatoria o enfermedad inflamatoria e incontinencia urinaria con tenesmo (publicación de patente KR N° 10-2004-0034804), efectos antiobesidad (Pharmacol. Rev., 1986, 38, 179), etc.

35 Se pueden usar tanto el agonista como el antagonista de VR-1 en términos de mecanismos farmacéuticos para tratar las enfermedades como se menciona anteriormente. El mecanismo farmacéutico responsable del efecto de alivio del dolor por el agonista de VR1 se basa en la desensibilización de las neuronas sensoriales sensibles a la capsaicina. Específicamente, el dolor y la estimulación de la neurona sensorial desensibilizan la célula nerviosa, evitando de este modo que se produzca dolor debido a otros estímulos nocivos. Debido al dolor inicial, el agonista de VR-1 se desarrolla de forma limitada ahora como un agente terapéutico tópico. Por el contrario, el antagonista de VR-1 tiene un mecanismo que bloquea el reconocimiento de una señal de dolor de la neurona sensorial y por tanto, no provoca ningún dolor inicial y no provoca ninguna estimulación, y de este modo se estudia principalmente como tratamiento destinado a tratar la enfermedad sistémica.

40 45 50 55 Mientras tanto, como procedimiento conocido de preparación de un derivado de benzoimidazol, la publicación de patente coreana n° 10-2007-0113207 divulga una variedad de benzoimidazoles como antagonista de VR-1 y un procedimiento de preparación de los mismos, en el que un derivado de ácido benzoico se sintetiza y se somete a amidación con un derivado de diamina y a continuación a ciclación a benzoimidazol. Sin embargo, este procedimiento es problemático porque incrementa de forma no deseable la cantidad de impurezas y el coste y disminuye la pureza, haciendo que sea difícil aplicarlo a la producción debido a que el proceso de preparación incluye una ciclación en dos etapas.

El documento WO2004/016611 divulga derivados de imidazopiridina como inhibidores de la cinasa I $\kappa$ k, y el/los

procedimiento(s) de preparación de los mismos.

Park *et al.* (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 15 (2005) p 631-634) divulga benzaldehídos como reactivos, que se usan para la preparación de derivados de biarilcarboxibenzamida.

- 5 Por lo tanto, los autores de la presente invención han estudiado procedimientos convencionales de preparación de derivados de benzoimidazol y han descubierto que cuando se usa benzaldehído como intermedio en lugar de un derivado de ácido benzoico usado convencionalmente, la reacción puede llegar a ser simple, se puede evitar la necesidad de usar un reactivo caro, puede incrementar el rendimiento y puede disminuir la cantidad de impurezas, culminando de este modo en la presente invención.

**[Divulgación]**

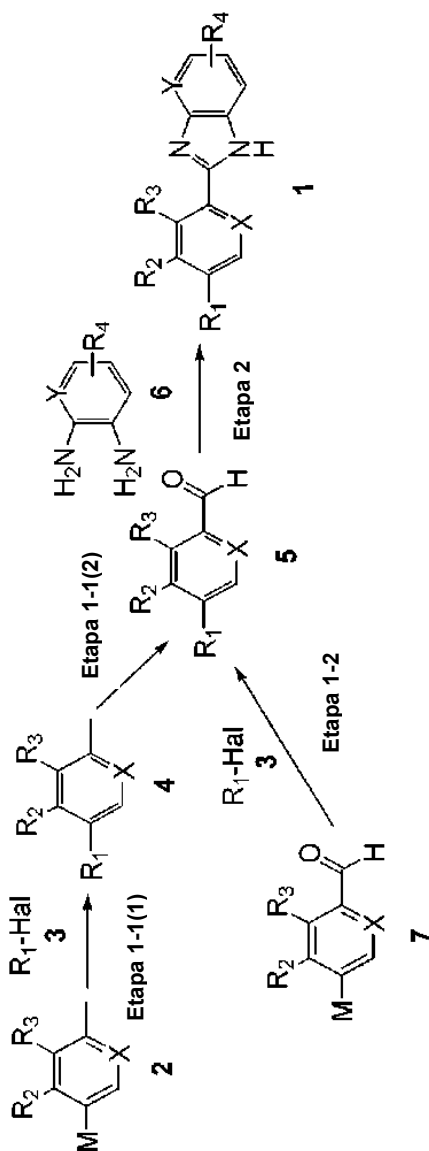
10 **[Problema técnico]**

En consecuencia, la presente invención pretende proporcionar un procedimiento novedoso de preparación de un derivado de benzoimidazol, en el que la reacción es simple, se evita la necesidad de usar un reactivo caro, en el que puede incrementar el rendimiento y puede disminuir la cantidad de impurezas, y también proporcionar un intermedio novedoso.

15 [Solución técnica]

Un aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto representado por la fórmula química 1 como se muestra en el esquema 1 a continuación.

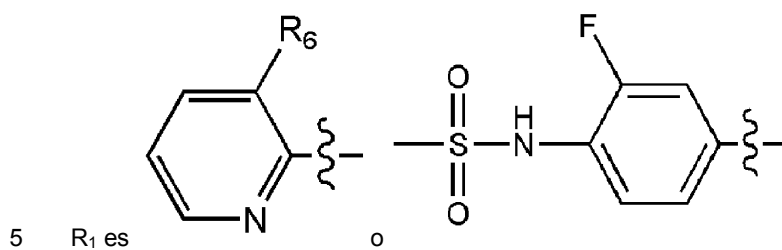
[Esquema 1]



en la que M es B(OH)<sub>2</sub>, B(*i*-Pr)<sub>2</sub>, Sn(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o SnBu<sub>3</sub>,

X es CH o N,

Y es CR<sub>5</sub> o N,



R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> cada uno son hidrógeno o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> juntos forman un anillo benceno,

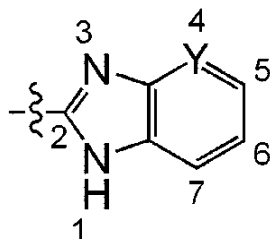
R<sub>4</sub> es halógeno, alquilo C<sub>1-5</sub> no sustituido o sustituido con halógeno, o morfolino, y preferentemente Br, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> o morfolino,

R<sub>5</sub> es hidrógeno, halógeno, o alquilo C<sub>1-3</sub> no sustituido o sustituido con halógeno, y preferentemente hidrógeno, Br,

Cl o CF<sub>3</sub>, y

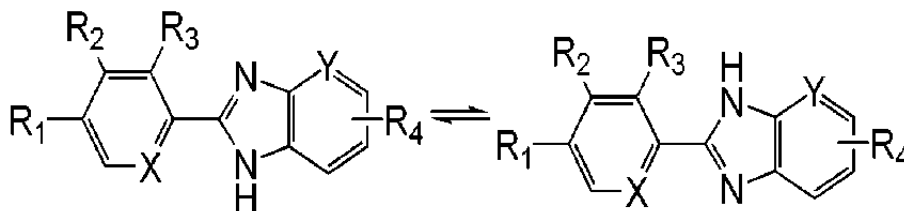
R<sub>6</sub> es hidrógeno, halógeno, o alquilo C<sub>1-3</sub> no sustituido o sustituido con halógeno, y preferentemente Cl o CF<sub>3</sub>.

En la fórmula química 1, R<sub>4</sub> está sustituido en la posición 5, 6 o 7 de una estructura de bencimidazol como se muestra a continuación.



5

Además, ya que bencimidazol puede estar presente como tautómero dependiendo de la posición de sustitución de hidrógeno en las posiciones 1 y 3, se puede proporcionar la fórmula química 1 en forma de un tautómero como se representa a continuación.



10 Específicamente, el compuesto representado por la fórmula química 1 es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en:

- 1) 6-terc-butil-2-(4-(3-cloropiridin-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol,
- 2) 6-terc-butil-2-(4-(3-cloropiridin-2-il)naftalen-1-il)-1H-benzo[d]imidazol,
- 3) N-(4'-(4,6-bis (trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-fluorobifenil-4-il)metanosulfonamida,

15

- 4) 4-bromo-6-(trifluorometil)-2-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol,
- 5) 6-bromo-2-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina,
- 6) 6-(trifluorometil)-2-(3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6'-il)-1H-benzo[d]imidazol,
- 7) 6-bromo-2-(3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6'-il)-1H-benzo[d]imidazol,
- 8) 6-bromo-2-(3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6'-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridina,

20

- 9) 4-(2-(3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6'-il)-3H-benzo[d]imidazol-5-il)morfolina,
- 10) 4-cloro-2-(3-cloro-2,3'-bipiridin-6'-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol, y
- 11) 2-(3-cloro-2,3'-bipiridin-6'-il)-4,6-bis(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol.

Además, el compuesto representado por la fórmula química 5 es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en:

25

- 1) 4-(3-cloropiridin-2-il)benzaldehído,
- 2) 4-(3-cloropiridin-2-il)-1-naftaldehído,
- 3) N-(3-fluoro-4'-formilbifenil-4-il)metanosulfonamida,
- 4) 4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)benzaldehído,
- 5) 3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-6'-carbaldehído, y

30

- 6) 3-cloro-2,3'-bipiridina-6'-carbaldehído.

Específicamente, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación del compuesto representado por la fórmula química 1, que comprende las etapas de 1-1(1), 1-1(2) y 2 en el esquema 1:

5 Etapa 1-1(1): hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 2 con un compuesto representado por la fórmula química 3 en presencia de un catalizador de paladio para preparar un compuesto representado por la fórmula química 4;

Etapa 1-1(2): hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula química 4 con un oxidante para preparar un compuesto representado por la fórmula química 5; y

Etapa 2: hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula química 5 con un compuesto representado por la fórmula química 6, para proporcionar el compuesto de fórmula química 1.

10 Además, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto representado por la fórmula química 1, que incluye las etapas 1-2 y 2 en el esquema 1:

Etapa 1-2: hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 7 con un compuesto representado por la fórmula química 3 en presencia de un catalizador de paladio para preparar un compuesto representado por la fórmula química 5; y

15 Etapa 2: hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula química 5 con un compuesto representado por la fórmula química 6, para proporcionar el compuesto de fórmula química 1.

En el esquema 1, etapa 1-1(1) es una reacción en la que M se sustituye en R<sub>1</sub> en presencia de un catalizador de paladio. El catalizador de paladio puede ser uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

20 Además, la reacción anterior se puede realizar además en presencia de una base. La base puede incluir una base inorgánica o una base orgánica, y los ejemplos de la base inorgánica pueden incluir carbonato de calcio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de cesio, terc-butóxido de potasio (t-BuOK) e hidróxido de litio, y los ejemplos de la base orgánica pueden incluir trietilamina, terc-butilamina y diisopropiletilamina. Teniendo en cuenta el rendimiento de la reacción, es preferente el uso de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador de paladio y carbonato de sodio como base.

25 Además, la reacción anterior se realiza preferentemente usando un disolvente tal como etanol, tolueno, 1,2-dimetoxietano, una mezcla de agua y etanol, una mezcla de agua y tolueno, o una mezcla de agua y 1,2-dimetoxietano. En la mezcla de agua y etanol, la mezcla de agua y tolueno, o la mezcla de agua y 1,2-dimetoxietano, la proporción de agua y etanol, agua y tolueno, y agua y 1,2-dimetoxietano puede ser de 100:1 ~ 1:100.

Además, la reacción se realiza preferentemente a 60 ~ 150 °C, y más preferentemente a 80 °C ~ 100 °C.

35 En el esquema 1, la etapa 1-1(2) es una reacción de oxidación, que usa oxidantes para oxidar a benzaldehído. El oxidante puede incluir dióxido de selenio o nitrato cérico amónico. Es preferente que la reacción se pueda realizar usando cualquier disolvente seleccionado del grupo que consiste en 1,4-dioxano, dimetilformamida, tetrahydrofurano, metanol y acetonitrilo.

La reacción se puede realizar además en presencia de un ácido para activar el oxidante. Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido p-toluensulfónico (p-TSA), y ácido canforsulfónico (CSA). Se puede añadir el ácido en una cantidad de 0,01 ~ 1,0 equivalentes.

Además, la reacción anterior se puede realizar a 60 °C ~ 150 °C, y en particular a 80 °C ~ 100 °C.

40 En el esquema 1, la etapa 1-2 es una reacción en la que M se sustituye en R<sub>1</sub> en presencia de un catalizador de paladio. El catalizador de paladio puede ser uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

45 Además, la reacción anterior se puede realizar además en presencia de una base. La base incluye una base inorgánica o una base orgánica, y los ejemplos de la base inorgánica pueden incluir carbonato de calcio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de cesio, terc-butóxido de potasio (t-BuOK) e hidróxido de litio, y los ejemplos de la base orgánica incluyen trietilamina, terc-butilamina y diisopropiletilamina. En consideración con el rendimiento de la reacción, es preferente el uso de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador de paladio y carbonato de sodio como base.

50 Además, la reacción se realiza preferentemente usando un disolvente tal como etanol, tolueno, 1,2-dimetoxietano, una mezcla de agua y etanol, una mezcla de agua y tolueno, o una mezcla de agua y 1,2-dimetoxietano. En la mezcla de agua y etanol, la mezcla de agua y tolueno, o la mezcla de agua y 1,2-dimetoxietano, la proporción de agua y etanol, agua y tolueno, y agua y 1,2-dimetoxietano puede ser de 100:1 ~ 1:100.

Además, la reacción se realiza preferentemente a 60 °C ~ 150 °C, y más preferentemente a 80 °C ~ 100 °C.

Por las etapas 1-1(1) y 1-1(2), o etapa 1-2, se puede preparar benzaldehído, que es un intermedio del procedimiento de acuerdo con la presente invención. Como se describe a continuación, en el caso en el que se prepara el compuesto representado por la fórmula química 1 usando benzaldehído, se evita la necesidad de usar el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio caro que se usa convencionalmente, a diferencia de los procedimientos convencionales, y como el proceso de preparación se puede llevar a cabo simplemente sin destilación a alta temperatura, puede haber menos impurezas incrementando así la pureza y el rendimiento.

En el esquema 1, la etapa 2 es una reacción para preparar el compuesto representado por la fórmula química 1 que es un compuesto objetivo de la presente invención usando benzaldehído como intermedio.

En esta reacción, se puede realizar la reacción de ciclación usando benzoquinona como aditivo. En el caso en el que se usa benzoquinona como aditivo, es preferente que la reacción se lleve a cabo usando cualquier disolvente seleccionado del grupo que consiste en 1,4-dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano y dimetilacetamida. En este caso, la reacción se puede realizar a 60 °C ~ 150 °C, y preferentemente a 80 °C ~ 100 °C.

De forma alternativa, la reacción de ciclación se puede llevar a cabo sin usar benzoquinona como aditivo. En este caso, la reacción se puede realizar usando cualquier disolvente seleccionado del grupo que consiste en xileno, tolueno, nitrobeneno y benceno. Además, es preferente que la reacción se realice a 150 °C ~ 250 °C.

Como se muestra en la etapa 2 del esquema 1, el procedimiento de acuerdo con la presente invención es ventajoso porque se usa benzaldehído como intermedio, y de este modo se evita la necesidad de usar un reactivo caro y puede dar como resultado un alto rendimiento y pureza. Un resultado de la comparación del rendimiento de un procedimiento de acuerdo con la presente invención con el del procedimiento convencional mostró que el rendimiento se había mejorado notablemente en la presente invención. Por lo tanto, en comparación con el procedimiento convencional, el procedimiento de acuerdo con la presente invención es muy superior en términos de eficacia.

#### [Efectos ventajosos]

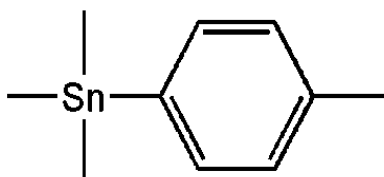
De acuerdo con la presente invención, un procedimiento novedoso de preparación de un derivado de benzoimidazol es ventajoso porque se obtiene un derivado de benzaldehído usando un disolvente óptimo y por medio de calentamiento en el proceso de preparación, de modo que se minimiza la cantidad de impurezas y al mismo tiempo se maximiza la reactividad, acortando así el tiempo de reacción, lo que da como resultado una alta pureza y un alto rendimiento. Por tanto, se puede sintetizar benzoimidazol a través de una única reacción en lugar de una pluralidad de reacciones convencionales que incluyen condensación y ciclación. Además, el procedimiento de acuerdo con la presente invención es simple por las impurezas minimizadas, no requiere condiciones de reacción rigurosas, y es muy reproducible, proporcionando de ese modo un derivado de benzoimidazol altamente puro con un alto rendimiento en un período de tiempo corto.

#### [Modo para la invención]

Los siguientes ejemplos, que se exponen para ilustrar, pero no se deben interpretar como limitantes de la presente invención, pueden mejorar la comprensión de la presente invención.

#### Ejemplo de preparación: Preparación de trimetil(p-tolil)estaño

Se disolvieron 100 g (0,585 mol) de 1-bromo-4-metilbenceno en 500 ml de éter anhidro en una atmósfera de argón, y a continuación se enfrió a -78 °C. Se añadieron lentamente gota a gota 252 ml (2,5 M en hexano, 0,615 mol) de una solución de n-butilitio. Se agitó la mezcla durante 15 minutos, y se añadió una solución de 122,6 g (0,615 mol) de cloruro de trimetilestaño en 500 ml de éter. Se agitó la mezcla durante 2 horas mientras que se incrementó gradualmente la temperatura hasta la temperatura ambiente, seguido de la adición de 700 ml de agua destilada y a continuación agitación. Se separó la capa orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando trimetil(p-tolil)estaño como se representa a continuación con un rendimiento de un 77 %.

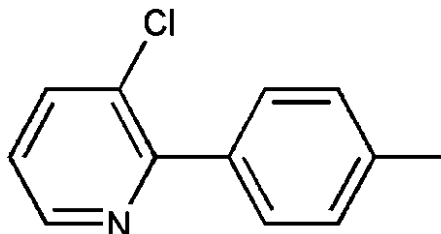


#### Ejemplo 1: Preparación de 6-terc-butil-2-(4-(3-cloropiridin-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol

##### 1) Ejemplo 1-1

## Etapa 1-1(1): Preparación de 3-cloro-2-para-tolilpiridina

- Se disolvieron 66,7 g (0,451 mol) de 2,3-dicloropiridina y 115 g (0,451 mol) de trimetil(p-tolil)estaño en 1 l de tolueno, después de esto se añadieron 52,1 g (0,045 mol) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y se calentó la mezcla a reflujo durante 6 ~ 7 horas. Después de la finalización de la reacción, se concentró la solución de reacción a presión reducida y al residuo de concentración se le añadieron 700 ml de agua destilada, seguido de agitación. Se separó la capa orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando 3-cloro-2-para-tolilpiridina como se representa a continuación con un rendimiento de un 82 %.

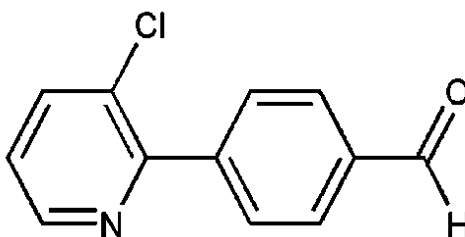


## Etapa 1-1(2): Preparación de 4-(3-cloropiridin-2-il)benzaldehído

- Se preparó el compuesto del título por medio de los dos procedimientos siguientes usando diferentes disolventes y diferentes oxidantes.

- ① Se disolvieron 100 g (0,49 mol) de 3-cloro-2-para-tolilpiridina en 1 l de 1,4-dioxano en un reactor. Se añadieron 163,4 g (1,47 mol) de dióxido de selenio, y se mantuvo a reflujo la mezcla durante 4 a 6 horas. Se enfrió la solución de reacción a 25 °C, y separó por filtración la materia flotante con celite. Se añadió una solución de bicarbonato de sodio al 10 %, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida, proporcionando 4-(3-cloropiridin-2-il)benzaldehído como se representa a continuación con un rendimiento de un 85 %.

- ② Se disolvieron 100 g (0,49 mol) de 3-cloro-2-para-tolilpiridina en 0,5 l de metanol en un reactor. Se añadió gota a gota una solución de 537 g (0,98 mol) de nitrato cérico amónico en 1 l de metanol, y se sometió a reflujo la mezcla durante 4 a 6 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió una solución de bicarbonato de sodio al 10 %, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida, proporcionando 4-(3-cloropiridin-2-il)benzaldehído como se representa a continuación con un rendimiento de un 60 %.



- RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,10 (s, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H)

## Etapa 2: Preparación de 6-terc-butil-2-(4-(3-cloropiridin-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol

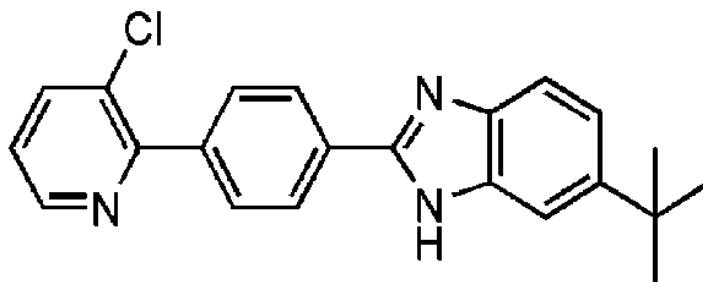
Se preparó el compuesto del título por medio de los tres procedimientos siguientes usando diferentes disolventes en presencia o ausencia de benzoquinona.

- ① Se dispusieron secuencialmente 84,4 g (0,39 mol) de 4-(3-cloropiridin-2-il)benzaldehído y 840 ml de nitrobenzono en un reactor. Se añadieron 63,7 g (0,39 mol) de 4-terc-butilbenzono-1,2-diamina. Se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron 340 ml de acetonitrilo, y se calentó a reflujo la mezcla para que estuviera completamente disuelta, se enfrió lentamente a 0 ~ 5 °C, se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, se filtró y se secó a vacío a 50 °C, proporcionando el siguiente compuesto con un rendimiento de un 88,7 %.

- ② Se dispusieron secuencialmente 84,4 g (0,39 mol) de 4-(3-cloropiridin-2-il)benzaldehído y 840 ml de acetonitrilo en un reactor. Se añadieron 63,7 g (0,39 mol) de 4-terc-butilbenzono-1,2-diamina y 42,1 g (0,39 mol) de 1,4-1,4-benzoquinona. Se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron 340 ml de acetonitrilo al residuo, y se calentó a reflujo la mezcla para que estuviera completamente disuelta, se enfrió lentamente a 0 ~ 5 °C, se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, se filtró y se secó a vacío a 50 °C, proporcionando el siguiente compuesto con un rendimiento de un 91 %.



③ Se obtuvo el siguiente compuesto con un rendimiento de un 90 % de la misma manera que en ②, con la excepción de que se usó 1,4-dioxano como disolvente en lugar de acetonitrilo.



5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,57 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 1,27 (s, 9H)

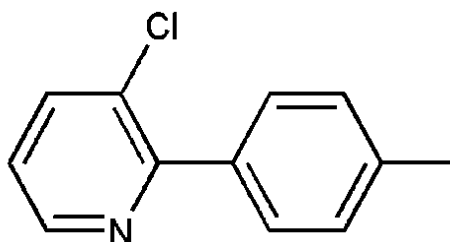
## 2) Ejemplo 1-2

Etapa 1-1(1): Preparación de 3-cloro-2-para-tolilpiridina

Se preparó el compuesto del título por medio de los dos procedimientos siguientes usando diferentes disolventes.

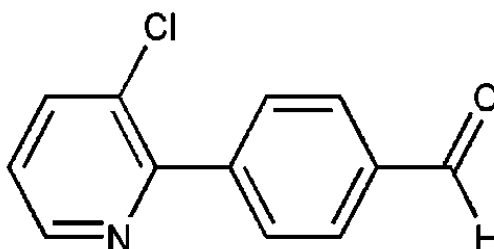
10 ① Se disolvieron 100 g (0,676 mol) de 2,3-dicloropiridina, 91,87 g (0,676 mol) de ácido p-tolilborónico, y 86 g (0,811 mol) de carbonato de sodio en 500 ml de 1,2-dimetoxietano y 500 ml de agua destilada, después de esto se añadieron 78 g (0,0676 mol) de Pd ( $\text{PPh}_3$ )<sub>4</sub>. Se calentó la mezcla a reflujo durante 18 horas de modo que se permitiera que reaccionara. Después de la finalización de la reacción, se concentró la solución de reacción a presión reducida para retirar el 1,2-dimetoxietano, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Se trató el extracto se trató con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando 3-cloro-2-para-tolilpiridina como se representa a continuación con un rendimiento de un 84 %.

20 ② Se disolvieron 100 g (0,676 mol) de 2,3-dicloropiridina en 500 ml de etanol y se añadieron secuencialmente 91,87 g (0,676 mol) de ácido p-tolilborónico y 78 g (0,0676 mol) de Pd( $\text{PPh}_3$ )<sub>4</sub>. Se dispuso una solución de 86 g (0,811 mol) de carbonato de sodio en 500 ml de agua destilada en el reactor, y se calentó a reflujo la mezcla durante 4 a 6 horas para permitir que reaccionara. Después de la finalización de la reacción, se concentró la solución de reacción a presión reducida para retirar el etanol, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Se trató el extracto se trató con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando 3-cloro-2-para-tolilpiridina como se representa a continuación con un rendimiento de un 87 %.



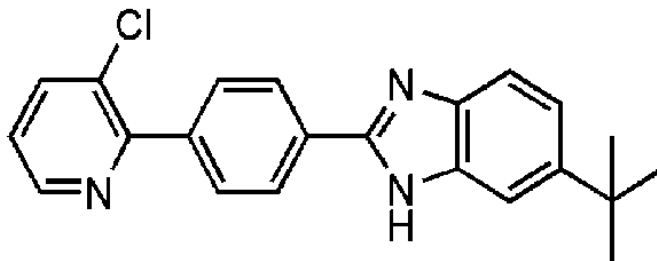
Etapa 1-1(2): Preparación de 4-(3-cloropiridin-2-il)benzaldehído

25 Se disolvieron 100 g (0,49 mol) de 3-cloro-2-para-tolilpiridina en 1 l de 1,4-dioxano en un reactor. Se añadieron 163,4 g (1,47 mol) de dióxido de selenio, y se mantuvo a reflujo la mezcla durante 4 a 6 horas. Se enfrió la solución de reacción a 25 °C, y separó por filtración la materia flotante con celite. Se añadió una solución de bicarbonato de sodio al 10 %, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida, proporcionando 4-(3-cloropiridin-2-il)benzaldehído como se representa a continuación con un rendimiento de un 85 %.



Etapa 2: Preparación de 6-terc-butil-2-(4-(3-cloropiridin-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol

Se obtuvo 6-terc-butil-2-(4-(3-cloropiridin-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol como se representa a continuación con un rendimiento de un 88 ~ 91 % de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1-1.



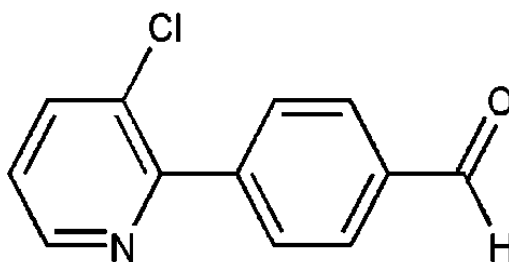
### 5 3) Ejemplo 1-3

Etapa 1-2: Preparación de 4-(3-cloropiridin-2-il)benzaldehído

Se preparó el compuesto del título por medio de los dos procedimientos siguientes usando diferentes disolventes.

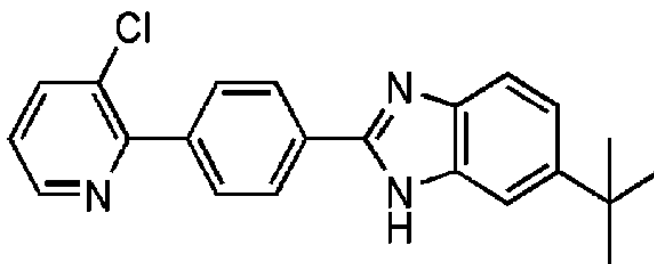
10 ① Se disolvieron 100 g (0,676 mol) de 2,3-dicloropiridina, 101,4 g (0,676 mol) de ácido (4-formilfenil)borónico y 86 g (0,811 mol) de carbonato de sodio en 500 ml de 1,2-dimetoxietano y se añadieron 500 ml de agua destilada, y 78 g (0,0676 mol) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Se calentó la mezcla a reflujo durante 18 horas de modo que se permitiera que reaccionara. Después de la finalización de la reacción, se concentró la solución de reacción a presión reducida para retirar el 1,2-dimetoxietano, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Se trató el extracto con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando 4-(3-cloropiridin-2-il)benzaldehído como se representa a continuación con un rendimiento de un 81 %.

15 ② Se disolvieron 100 g (0,676 mol) de 2,3-dicloropiridina en 500 ml de etanol, y se añadieron secuencialmente 101,4 g (0,676 mol) de ácido (4-formilfenil)borónico y 78 g (0,0676 mol) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Se dispuso una solución de 86 g (0,811 mol) de carbonato de sodio en 500 ml de agua destilada en el reactor, y se calentó a reflujo la mezcla durante 4 a 6 horas para permitir que reaccionara. Después de la finalización de la reacción, se concentró la solución de reacción a presión reducida para retirar el etanol, y se extrajo con acetato de etilo. Se trató el extracto con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando 4-(3-cloropiridin-2-il)benzaldehído como se representa a continuación con un rendimiento de un 83 %.



Etapa 2: Preparación de 6-terc-butil-2-(4-(3-cloropiridin-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol

25 Se obtuvo 6-terc-butil-2-(4-(3-cloropiridin-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol como se representa a continuación con un rendimiento de un 88 ~ 91 % de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1-1.

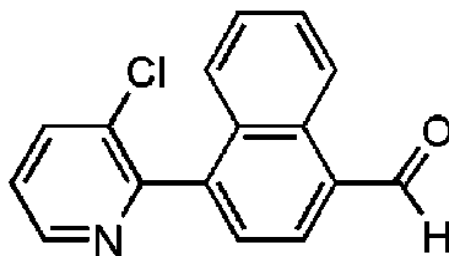


**Ejemplo 2: Preparación de 6-terc-butil-2-(4-(3-cloropiridin-2-il)naftalen-1-il)-1H-benzo[d]imidazol**

Etapa 1: Preparación de 4-(3-cloropiridin-2-il)-1-naftaldehído

Se preparó el compuesto del título por medio de los dos procedimientos siguientes.

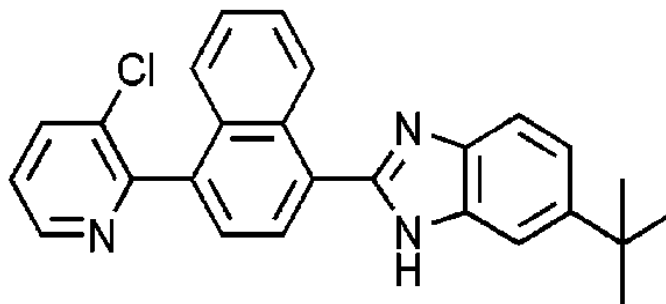
- ① Se obtuvo 4-(3-cloropiridin-2-il)-1-naftaldehído como se representa a continuación con un rendimiento de un 81 % de la misma manera que en la etapa 1-1(1) y la etapa 1-1(2) del ejemplo 1-2, con la excepción de que se usó ácido 4-metilnaftalen-1-ilborónico en lugar de ácido p-tolilborónico.
- 5 ② Se obtuvo 4-(3-cloropiridin-2-il)-1-naftaldehído como se representa a continuación con un rendimiento de un 80 % de la misma manera que en la etapa 1-2 del ejemplo 1-3, con la excepción de que se usó ácido 4-formilnaftalen-1-ilborónico en lugar de ácido (4-formilfenil)borónico.



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,11 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,80-7,74 (m, 5H)

10 Etapa 2: Preparación de 6-terc-butil-2-(4-(3-cloropiridin-2-il)naftalen-1-il)-1H-benzo[d]imidazol

Se obtuvo 6-terc-butil-2-(4-(3-cloropiridin-2-il) naftalen-1-il)-1H-benzo[d]imidazol como se representa a continuación con un rendimiento de un 97 % de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1-1.



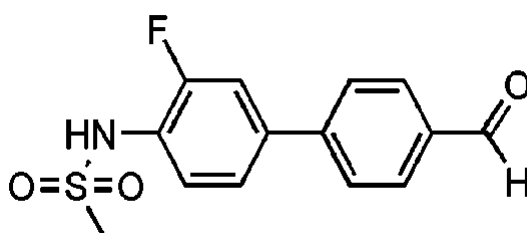
15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,66 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64-7,58 (m, 5H), 7,47-7,44 (m, 2H), 1,44 (s, 9H)

**Ejemplo 3: Preparación de N-(4'-(4,6-bis(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-fluorobifenil-4-il) metanosulfonamida**

Etapa 1: Preparación de N-(3-fluoro-4'-formilbifenil-4-il)metanosulfonamida

Se preparó el compuesto del título por medio de los dos procedimientos siguientes.

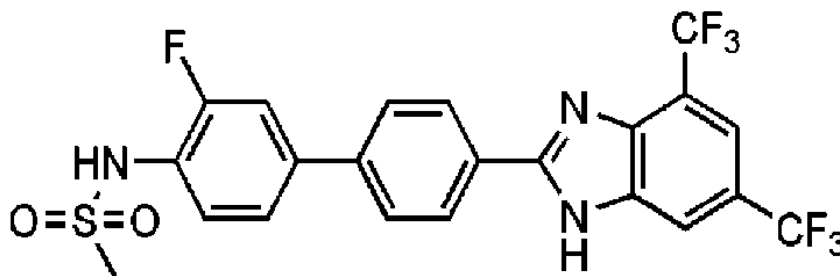
- 20 ① Se obtuvo N-(3-fluoro-4'-formilbifenil-4-il)metanosulfonamida como se representa a continuación con un rendimiento de un 80 % de la misma manera que en la etapa 1-1(1) y la etapa 1-1(2) del ejemplo 1-2, con la excepción de que se usó N-(4-cloro-2-fluorofenil)metanosulfonamida en lugar de 2,3-dicloropiridina.
- 25 ② Se obtuvo N-(3-fluoro-4'-formilbifenil-4-il)metanosulfonamida como se representa a continuación con un rendimiento de un 79 % de la misma manera que en la etapa 1-2 del ejemplo 1-3, con la excepción de que se usó N-(4-cloro-2-fluorofenil)metanosulfonamida en lugar de 2,3-dicloropiridina.



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,07 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,71 (d, 3H), 7,67-7,42 (m, 2H), 6,59 (a, 1H), 3,09 (s, 3H)

Etapa 2: Preparación de N-(4'-(4,6-bis(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-fluorobifenil-4-il)metanosulfonamina

5 Se obtuvo N-(4'-(4,6-bis(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-fluorobifenil-4-il)metanosulfonamida como se representa a continuación con un rendimiento de un 76 % de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1-1, con la excepción de que se usó 3,5-bis (trifluorometil)benceno-1,2-diamina en lugar de 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina.



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,13 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 2H), 3,07 (s, 3H)

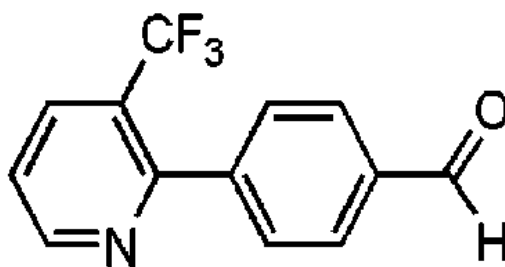
10 **Ejemplo 4: Preparación de 4-bromo-6-(trifluorometil)-2-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol**

Etapa 1: Preparación de 4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)benzaldehído

Se preparó el compuesto del título por medio de los dos procedimientos siguientes.

15 ① Se obtuvo 4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)benzaldehído como se representa a continuación con un rendimiento de un 85 % de la misma manera que en la etapa 1-1(1) y la etapa 1-1(2) del ejemplo 1-2, con la excepción de que se usó 2-cloro-3-(trifluorometil)piridina en lugar de 2,3-dicloropiridina.

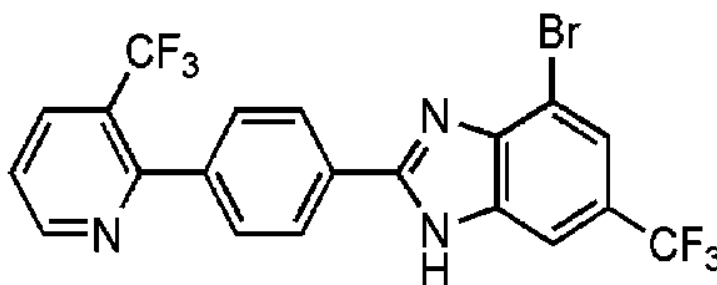
② Se obtuvo 4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)benzaldehído como se representa a continuación con un rendimiento de un 82 % de la misma manera que en la etapa 1-2 del ejemplo 1-3, con la excepción de que se usó 2-cloro-3-(trifluorometil)piridina en lugar de 2,3-dicloropiridina.



20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,09 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,49 (dd, 1H)

Etapa 2: Preparación de 4-bromo-6-(trifluorometil)-2-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol

25 Se obtuvo 4-bromo-6-(trifluorometil)-2-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol como se representa a continuación con un rendimiento de un 84 % de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1-1, con la excepción de que se usó 3-bromo-5-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina en lugar de 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina.



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,95 (d, 1H), 8,19 a 8,12 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,57-7,53 (m, 1H)

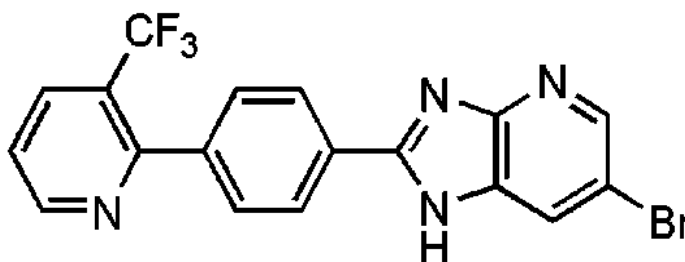
**Ejemplo 5: Preparación de 6-bromo-2-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina**

Etapa 1: Preparación de 4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)benzaldehído

- 5 Se obtuvo 4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)benzaldehído con un rendimiento de un 85 % de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 4.

Etapa 2: Preparación de 6-bromo-2-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina

- 10 Se obtuvo 6-bromo-2-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina como se representa a continuación con un rendimiento de un 75 % de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1-1, con la excepción de que se usó 5-bromopiridina-2,3-diamina en lugar de 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina.

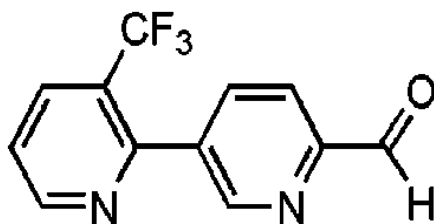


RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,93 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,29 (d, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,52 (dd, 1H)

**Ejemplo 6: Preparación de 6-(trifluorometil)-2-(3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6'-il)-1H-benzo[d]imidazol**

Etapa 1: Preparación de 3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-6'-carbaldehído

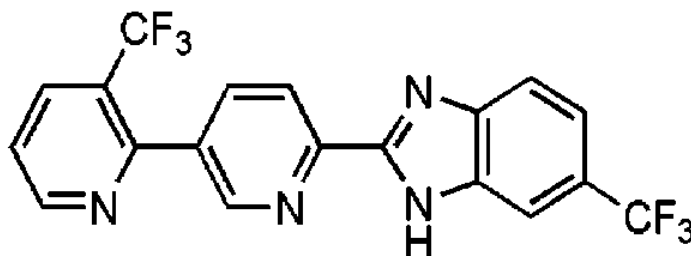
- 15 Se preparó el compuesto del título por medio de los tres procedimientos siguientes.
- ① Se obtuvo 3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-6'-carbaldehído como se representa a continuación con un rendimiento de un 83 % de la misma manera que en la etapa 1-1(1) y la etapa 1-1(2) del ejemplo 1-1, con la excepción de que se usaron 2-metil-5-(trimetilestenil)piridina y 2-cloro-3-(trifluorometil)piridina en lugar de trimetil(p-tolil)estaño y 2,3-dicloropiridina, respectivamente.
- 20 ② Se obtuvo 3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-6'-carbaldehído como se representa a continuación con un rendimiento de un 84 % de la misma manera que en la etapa 1-1(1) y la etapa 1-1(2) del ejemplo 1-2, con la excepción de que se usó 2-cloro-3-(trifluorometil)piridina y ácido 6-metilpiridin-3-ilborónico en lugar de 2,3-dicloropiridina y ácido p-tolilborónico, respectivamente.
- 25 ③ Se obtuvo 3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-6'-carbaldehído como se representa a continuación con un rendimiento de un 81 % de la misma manera que en la etapa 1-2 del ejemplo 1-3, con la excepción de que se usaron 2-cloro-3-(trifluorometil)piridina y ácido 6-formilpiridin-3-ilborónico en lugar de 2,3-dicloropiridina y ácido (4-formilfenil)borónico, respectivamente, y se añadieron 0,2 equivalentes de ácido nítrico (60 ~ 62%).



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,16 (s, 1H), 8,92 (d, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,09-8,04 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H)

Etapa 2: Preparación de 6-(trifluorometil)-2-(3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6'-il)-1H-benzo[d]imidazol

- 5 Se obtuvo 6-(trifluorometil)-2-(3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6'-il)-1H-benzo[d]imidazol con un rendimiento de un 95 % de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1-1, con la excepción de que se usó 4-(trifluorometil) benceno-1,2-diamina en lugar de 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina.



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,94 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H)

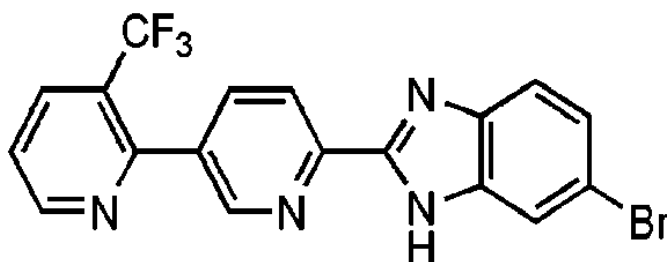
#### 10 Ejemplo 7: Preparación de 6-bromo-2-(3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6'-il)-1H-benzo[d]imidazol

Etapa 1: Preparación de 3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-6'-carbaldehído

Se obtuvo 3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-6'-carbaldehído con un rendimiento de un 84 % de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 6.

Etapa 2: Preparación de 6-bromo-2-(3-(trifluorometil) 2,3'-bipiridin-6'-il)-1H-benzo[d]imidazol

- 15 Se obtuvo 6-bromo-2-(3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6'-il)-1H-benzo[d]imidazol como se representa a continuación con un rendimiento de un 87 % de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1-1, con la excepción de que se usó 4-bromobenceno-1,2-diamina en lugar de 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina.



- 20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,90 (dd, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,80-7,70 (a, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,65-7,55 (a, 1H), 7,41 (dd, 1H)

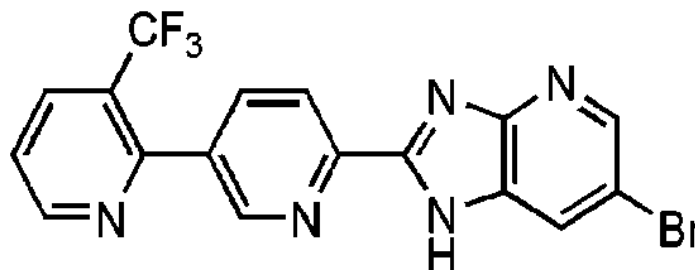
#### Ejemplo 8: Preparación de 6-bromo-2-(3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6'-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridina

Etapa 1: Preparación de 3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-6'-carbaldehído

Se obtuvo 3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-6'-carbaldehído con un rendimiento de un 84 % de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 6.

- 25 Etapa 2: Preparación de 6-bromo-2-(3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6'-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridina

Se obtuvo 6-bromo-2-(3-(trifluorometil) 2,3'-bipiridin-6'-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridina como se representa a continuación con un rendimiento de un 70 % de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1-1, con la excepción de que se usó 5-bromopiridina-2,3-diamina en lugar de 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina.



- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,79 (s, 1H), 8,91 (dd, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H)

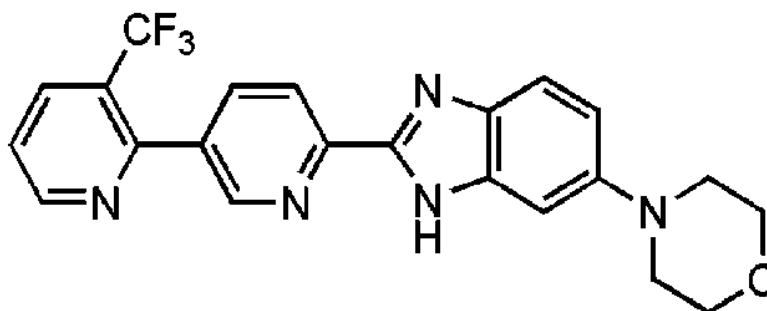
#### Ejemplo 9: Preparación de 4-(2-(3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6'-il)-3H-benzo[d]imidazol-5-il)morfolina

Etapa 1: Preparación de 3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-6'-carbaldehído

- 10 Se obtuvo 3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6'-carbaldehído con un rendimiento de un 84 % de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 6.

Etapa 2: Preparación de 4-(2-(3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6'-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)morfolina

Se obtuvo 4-(2-(3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6'-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)morfolina con un rendimiento de un 79 % de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1-1, con la excepción de que se usó 4-morfolinbenceno-1,2-diamina en lugar de 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina.



- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,90 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,75-7,81 (a, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,65-7,55 (a, 1H), 7,41 (dd, 1H), 3,88-3,92 (m, 4H), 3,32-3,29 (m, 4H)

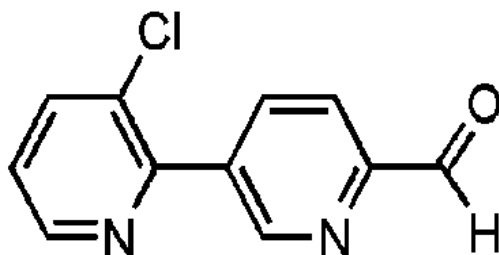
#### Ejemplo 10: Preparación de 4-cloro-2-(3-cloro-2,3'-bipiridin-6'-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol

Etapa 1: Preparación de 3-cloro-2,3'-bipiridina-6'-carbaldehído

- 20 Se preparó el compuesto del título por medio de los dos procedimientos siguientes.

① Se obtuvo 3-cloro-2,3'-bipiridina-6'-carbaldehído como se representa a continuación con un rendimiento de un 82 % de la misma manera que en la etapa 1-1(1) y la etapa 1-1(2) del ejemplo 1 -2, con la excepción de que se usó ácido 6-metilpiridin-3-ilborónico en lugar de ácido p-tolilborónico.

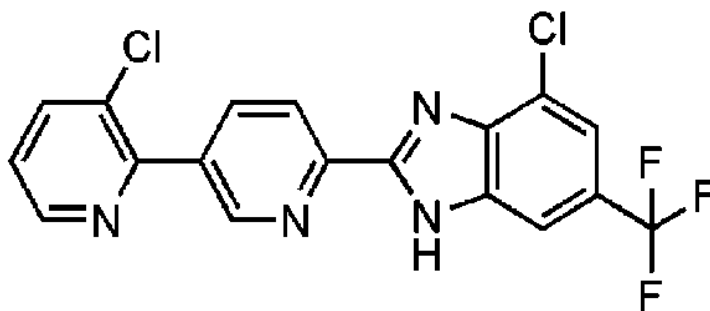
- 25 ② Se obtuvo 3-cloro-2,3'-bipiridina-6'-carbaldehído como se representa a continuación con un rendimiento de un 81 % de la misma manera que en la etapa 1-2 del ejemplo 1-3, con la excepción de que se usó ácido 6-formilpiridin-3-ilborónico en lugar de ácido (4-formilfenil)borónico.



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,16 (s, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H)

Etapa 2: Preparación de 4-cloro-2-(3-cloro-2,3'-bipiridin-6'-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol

- 5 Se obtuvo 4-cloro-2-(3-cloro-2,3'-bipiridin-6'-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol como se representa a continuación con un rendimiento de un 83 % de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1-1, con la excepción de que se usó 3-cloro-5-(trifluorometil) benceno-1,2-diamina en lugar de 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina.



- 10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,10 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,38-8,31 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H)

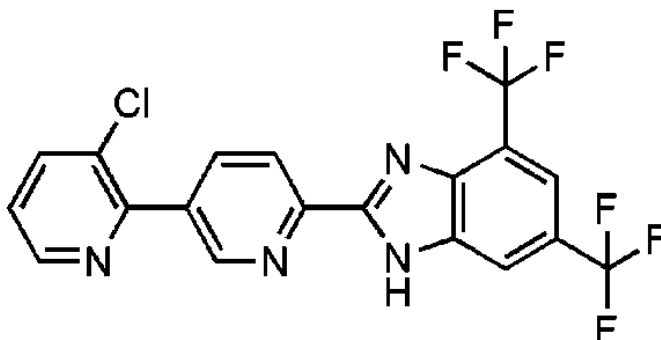
#### Ejemplo 11: Preparación de 2-(3-cloro-2,3'-bipiridin-6'-il)-4,6-bis(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol

Etapa 1: Preparación de 3-cloro-2,3'-bipiridina-6'-carbaldehído

Se obtuvo 3-cloro-2,3'-bipiridina-6'-carbaldehído con un rendimiento de un 82 % de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 10.

- 15 Etapa 2: Preparación de 2-(3-cloro-2,3'-bipiridin-6'-il)-4,6-bis(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol

Se obtuvo 2-(3-cloro-2,3'-bipiridin-6'-il)-4,6-bis(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol como se representa a continuación con un rendimiento de un 80 % de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1-1, con la excepción de que se usó 3,5-bis(trifluorometil) benceno-1,2-diamina en lugar de 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina.



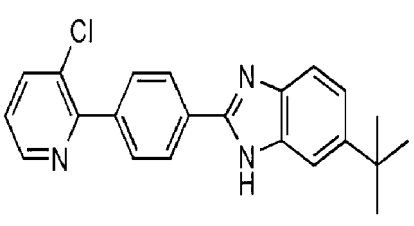
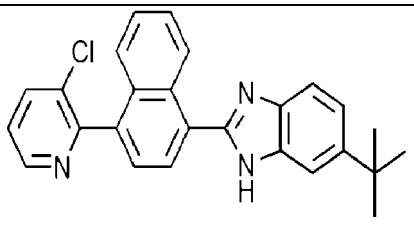
- 20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,08 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,33-8,28 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H)

Los rendimientos de los ejemplos anteriores se muestran en la tabla 1 a continuación, y se comparan con la



publicación de patente coreana nº 10-2007-0113207 que divulga un procedimiento convencional de preparación de un derivado de benzoimidazol.

[Tabla 1]

Ej. N.º	Fórmula química	Etapa [1-1(1)]	Etapa [1-1(2)]	Etapa [2]	Rendimiento total	Publicación de patente coreana nº.10-2007-0113207
		Etapa [1-2]				
1-1		82 %	85 %, 60 %	88,7 %, 91 %, 90 %	63,4 %	66,0 %
1-2		84 %, 87 %	85 %	88~91 %	67,3 %	
1-3		81 %, 83 %		88~91 %	75,5 %	
2		83~87 %	81 %	97 %	68,3 %	33,4 %
		80 %			77,6 %	
3	<p style="text-align: center;">F                      CF<sub>3</sub></p>	83~87 %	80 %	76 %	52,9 %	36,0 %
		79 %			60,0 %	

(Continuación)

4		83~87 %	85 %	84 %	62,1 %	57,0 %
		82 %			68,9 %	
5		83~87 %	85 %	75 %	55,5 %	45,7 %
		82 %			61,5 %	
6		83~87 %	83 %, 84 %	95 %	69,4 %	57,8 %
		81 %			77,0 %	
7		83~87 %	83 %, 84 %	87 %	63,6 %	40,6 %
		81 %			70,5 %	
8		83~87 %	83 %, 84 %	70 %	51,2 %	32,0 %
		81 %			56,7 %	
9		83~87 %	83 %, 84 %	79 %	57,7 %	46,9 %
		81 %			64,0 %	
10		83~87 %	82 %	83 %	59,2 %	42,5 %
		81 %			67,2 %	
11		83~87 %	82 %	80 %	57,0 %	38,0 %
		81 %			64,8 %	

Como es evidente de la tabla 1, el procedimiento de acuerdo con la presente invención se puede mejorar en términos de rendimiento, en comparación con el procedimiento convencional de preparación de un derivado de benzoimidazol, y de este modo los derivados de benzoimidazol se pueden preparar usando un proceso simple sin el uso de reactivos caros.

- 5 Aunque los modos de realización preferentes de la presente invención se han divulgado con fines ilustrativos, los expertos en la técnica apreciarán que son posibles diversas modificaciones, adiciones y sustituciones, sin apartarse de la invención como se divulga en las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

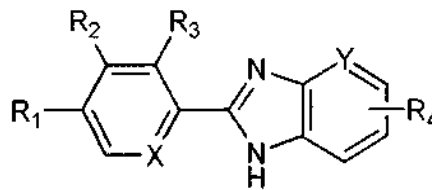
1 Un procedimiento de preparación de un compuesto representado por la fórmula química 1 a continuación, que comprende la etapa de:

5 1) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 2 a continuación con un compuesto representado por la fórmula química 3 a continuación en presencia de un catalizador de paladio para preparar un compuesto representado por la fórmula química 4 a continuación;

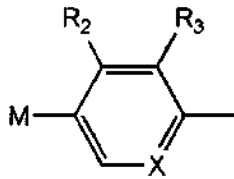
2) hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula química 4 con un oxidante para preparar un compuesto representado por la fórmula química 5 a continuación; y

10 3) hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula química 5 con un compuesto representado por la fórmula química 6 a continuación, para proporcionar el compuesto de fórmula química 1.

[Fórmula química 1]



[Fórmula química 2]

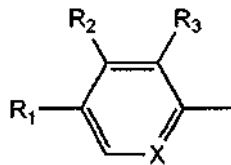


15

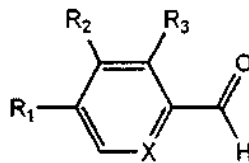
[Fórmula química 3]

**R<sub>1</sub>-Hal**

[Fórmula química 4]

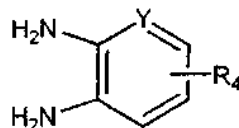


[Fórmula química 5]



20

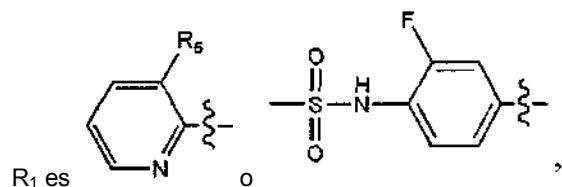
[Fórmula química 6]



en la que M es B(OH)<sub>2</sub>, B(*i*-Pr)<sub>2</sub>, Sn(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o SnBu<sub>3</sub>,

X es CH o N,

Y es CR<sub>5</sub> o N,



5 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> cada uno son hidrógeno o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> juntos forman un anillo benceno,

R<sub>4</sub> es halógeno, alquilo C<sub>1-5</sub> no sustituido o sustituido con halógeno, o morfolino,

R<sub>5</sub> es hidrógeno, halógeno, o alquilo C<sub>1-3</sub> no sustituido o sustituido con halógeno, y

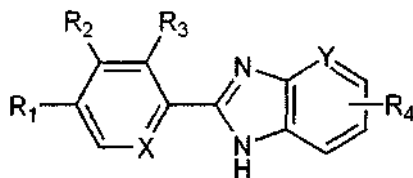
R<sub>6</sub> es hidrógeno, halógeno, o alquilo C<sub>1-3</sub> no sustituido o sustituido con halógeno.

10 2 Un procedimiento de preparación de un compuesto representado por la fórmula química 1 a continuación, que comprende:

1) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula química 7 a continuación con un compuesto representado por la fórmula química 3 a continuación en presencia de un catalizador de paladio para preparar un compuesto representado por la fórmula química 5 a continuación; y

15 2) hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula química 5 con un compuesto representado por la fórmula química 6 a continuación, para proporcionar el compuesto de fórmula química 1.

[Fórmula química 1]

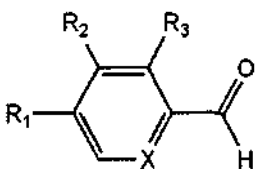


[Fórmula química 3]

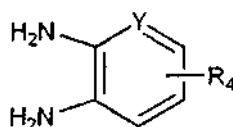
**R<sub>1</sub>-Hal**

20

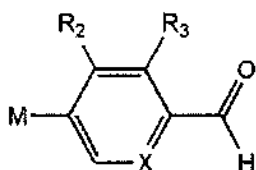
[Fórmula química 5]



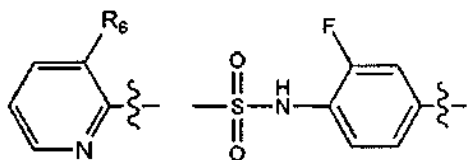
[Fórmula química 6]



[Fórmula química 7]



en la que M es  $B(OH)_2$ ,  $B(i-Pr)_2$ ,  $Sn(CH_3)_3$ , o  $SnBu_3$ , X es CH o N, Y es  $CR_5$  o N,



R<sub>1</sub> es

o

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> cada uno son hidrógeno o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> juntos forman un anillo benceno,

5 R<sub>4</sub> es halógeno, alquilo C<sub>1-5</sub> no sustituido o sustituido con halógeno, o morfolino,

R<sub>5</sub> es hidrógeno, halógeno, o alquilo C<sub>1-3</sub> no sustituido o sustituido con halógeno, y

R<sub>6</sub> es hidrógeno, halógeno, o alquilo C<sub>1-3</sub> no sustituido o sustituido con halógeno.

3 El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que dicho catalizador de paladio es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd_2(dba)_3$ ,  $PdCl_2(PPh_3)_2$  y  $Pd(P^tBu_3)_2$ .

10 4 El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que la etapa 1) de la reivindicación 1 o la etapa 1) de la reivindicación 2 se realiza además en presencia de una base.

5 El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la base es una base inorgánica o una base orgánica.

6 El procedimiento de la reivindicación 5, en el que la base inorgánica es una cualquiera seleccionada del grupo que consiste en carbonato de calcio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de cesio, terc-butóxido de potasio (t-BuOK) e hidróxido de litio.

7 El procedimiento de la reivindicación 5, en el que la base orgánica es una cualquiera seleccionada del grupo que consiste en trietilamina, terc-butilamina y diisopropilamina.

8 El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que la etapa 1) de la reivindicación 1 o la etapa 1) de la reivindicación 2 se realiza usando cualquier disolvente seleccionado del grupo que consiste en etanol, tolueno, 1,2-dimetoxietano, una mezcla de agua y etanol, una mezcla de agua y tolueno, o una mezcla de agua y 1,2-dimetoxietano.

9 El procedimiento de la reivindicación 8, en el que en la mezcla de agua y etanol, la mezcla de agua y tolueno, y la mezcla de agua y 1,2-dimetoxietano, una proporción de agua y etanol, agua y tolueno, y el agua y 1,2-dimetoxietano es de 100:1 ~ 1:100.

25 10 El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que la etapa 1) de la reivindicación 1 o la etapa 1) de la reivindicación 2 se realiza a 60 °C ~ 150 °C.

11 El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el oxidante es dióxido de selenio o nitrato cérico amónico.

12 El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa 2) se realiza usando cualquier disolvente seleccionado del grupo que consiste en 1,4-dioxano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, metanol y acetonitrilo.

30 13 El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa 2) se realiza además en presencia de un ácido.

14 El procedimiento de la reivindicación 13, en el que el ácido es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido p-toluensulfónico (p-TSA) y ácido canforsulfónico (CSA).

35 15 El procedimiento de la reivindicación 13, en el que el ácido se añade en una cantidad de 0,01 ~ 1,0 equivalentes.

16 El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa 2) se realiza a 60 °C ~ 150 °C.

17 El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que la etapa 3) de la reivindicación 1 o la etapa 2) de la

reivindicación 2 se realiza usando cualquier disolvente seleccionado del grupo que consiste en xileno, tolueno, nitrobenzono y benceno.

- 18 El procedimiento de la reivindicación 17, en el que la reacción se realiza a 150 °C ~ 250 °C.
- 5 19 El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que la etapa 3) de la reivindicación 1 o la etapa 2) de la reivindicación 2 se realiza usando benzoquinona como aditivo.
- 20 El procedimiento de la reivindicación 19, en el que la reacción se realiza utilizando cualquier disolvente seleccionado del grupo que consiste en 1,4-dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano y dimetilacetamida, junto con benzoquinona.
- 21 El procedimiento de la reivindicación 19, en el que la reacción se realiza a 60 °C ~ 150 °C.
- 10 22 El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto representado por la fórmula química 1 es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en:
- 1) 6-terc-butil-2-(4-(3-cloropiridin-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol,
  - 2) 6-terc-butil-2-(4-(3-cloropiridin-2-il)naftalen-1-il)-1H-benzo[d]imidazol,
  - 3) N-(4'-(4,6-bis (trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-fluorobifenil-4-il)metanosulfonamida,
  - 15 4) 4-bromo-6-(trifluorometil)-2-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol,
  - 5) 6-bromo-2-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina,
  - 6) 6-(trifluorometil)-2-(3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6'-il)-1H-benzo[d]imidazol,
  - 7) 6-bromo-2-(3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6'-il)-1H-benzo[d]imidazol,
  - 8) 6-bromo-2-(3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6'-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridina,
  - 20 9) 4-(2-(3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-6'-il)-3H-benzo[d]imidazol-5-il)morfolina,
  - 10) 4-cloro-2-(3-cloro-2,3'-bipiridin-6'-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol, y
  - 11) 2-(3-cloro-2,3'-bipiridin-6'-il)-4,6-bis(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol.
- 23 El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto representado por la fórmula química 5 es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en:
- 25 1) 4-(3-cloropiridin-2-il)benzaldehído,
- 2) 4-(3-cloropiridin-2-il)-1-naftaldehído,
- 3) N-(3-fluoro-4'-formilbifenil-4-il)metanosulfonamida,
- 4) 4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)benzaldehído,
- 5) 3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-6'-carbaldehído, y
- 30 6) 3-cloro-2,3'-bipiridina-6'-carbaldehído.
- 24 Cualquier compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
- 1) 4-(3-cloropiridin-2-il)-1-naftaldehído,
  - 2) N-(3-fluoro-4'-formilbifenil-4-il)metanosulfonamida,
  - 3) 3-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-6'-carbaldehído, y
  - 35 4) 3-cloro-2,3'-bipiridina-6'-carbaldehído.