

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 044**

51 Int. Cl.:

C07D 235/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2006 PCT/US2006/023986**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.01.2007 WO07002092**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2006 E 06785192 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 1904061**

54 Título: **Procedimiento de SNAr para la preparación de compuestos de benzimidazol**

30 Prioridad:

23.06.2005 US 693374 P

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

31.05.2019

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;
NICHOLS, PAUL, J.;
BARNETT, BRADLEY, R.;
HACHE, BRUNO, P.;
EVANS, MATTHEW, CHARLES;
FORD, JAMES y
LEONARD, JOHN**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 715 044 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 de SNAr para la preparación de compuestos de benzimidazol****5 Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

10 Esta invención se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos heterocíclicos. Más específicamente, esta invención se refiere a la síntesis de compuestos que se pueden utilizar para preparar agentes farmacéuticos tales como derivados de benzimidazol. Esta invención incluye adicionalmente compuestos intermedios obtenidos durante la síntesis de los compuestos heterocíclicos de esta invención y a los métodos de preparación de los mismos.

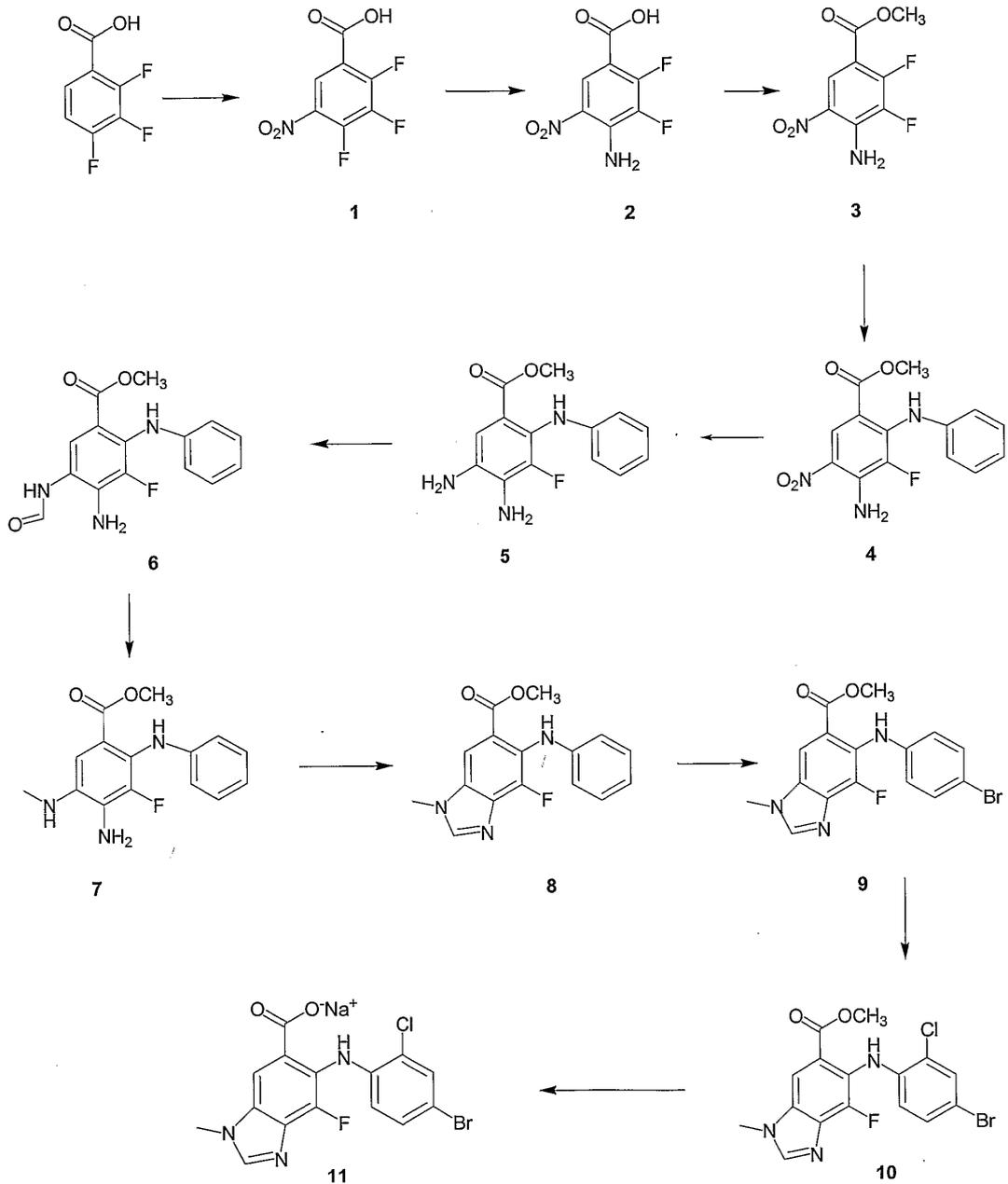
15 Descripción del estado de la técnica

Los derivados de benzimidazol se han investigado como agentes terapéuticos para el tratamiento de cánceres, infecciones virales y enfermedades y afecciones patológicas que implican inflamación y se han descrito en varias patentes y publicaciones en los últimos años, incluyendo las Publicaciones de Patente de Estados Unidos Núm. 2003/0232869, 2004/0116710 y 2003/0216460; la Patente de Estados Unidos Núm. 5,525,625; el documento WO 98/43960; el documento WO 99/01421; el documento WO 99/01426; el documento WO 00/41505; el documento WO 00/42002; el documento WO 00/42003; el documento WO 00/41994; el documento WO 00/42022; el documento WO 00/42029; el documento WO 00/68201; el documento WO 01/68619; el documento WO 02/06213; el documento WO 03/077914; y el documento WO 03/077855.

25 En particular, el documento WO 03/077914 describe la síntesis de la sal sódica de un derivado de benzimidazol 11 a partir del ácido 2,3,4-trifluorobenzoico en 11 etapas lineales como se ilustra en el Esquema 1. La introducción de una anilina disustituida se completa mediante la introducción gradual de un radical de anilina no sustituida, seguido de posterior bromación y cloración. Este procedimiento no solo es ineficaz en términos de la cantidad de etapas de síntesis lineales requeridas, sino que también hay problemas de selectividad, así como problemas de seguridad del procedimiento relacionados con la reacción de cloración. Por ejemplo, la síntesis que se muestra en el Esquema 1 incluye varias transformaciones químicas que podrían ser peligrosas de llevar a cabo a escala de fabricación y/o producir niveles de subproductos que no serían aceptables en un ingrediente farmacéutico activo final (API). Los expertos en la técnica apreciarán que para que un procedimiento sea adecuado para una aplicación industrial debería (i) ser susceptible de realizarse a gran escala, (ii) tener un impacto ambiental mínimo (por ejemplo, en términos de cantidad de materia prima requerida y/o la cantidad de desechos producidos), (iii) ser seguro (por ejemplo, utilizando materiales de baja toxicidad que no produzcan desechos tóxicos), y (iv) tener el coste más bajo posible (por ejemplo, teniendo un mayor rendimiento y síntesis más convergente). Dado que los compuestos heterocíclicos, como los benzimidazoles, son potencialmente útiles como agentes terapéuticos, existe una necesidad

30
35
40

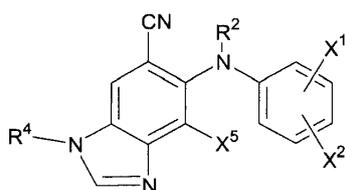
continua de una ruta de síntesis más eficaz para la producción de derivados de benzimidazol que sea más adecuada para la fabricación a gran escala. Por lo tanto, un procedimiento de una sola etapa que permitiera la introducción de anilina sustituida sería extremadamente útil para la fabricación de derivados de benzimidazol.



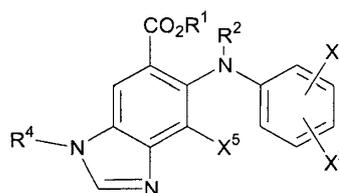
Esquema 1

Compendio de la invención

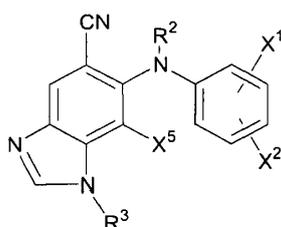
- 5 En general, la presente invención proporciona métodos para la preparación de compuestos heterocíclicos y sus intermedios sintéticos, que son útiles para la producción de compuestos terapéuticos tales como derivados de benzimidazol.
- 10 De acuerdo con un aspecto de la presente divulgación, se proporcionan métodos para la preparación de compuestos de las Fórmulas generales Ia-1, Ia-2, Ib-1, Ib-2 y sus intermedios de síntesis.



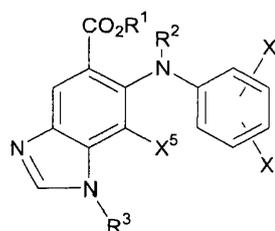
Ia-1



Ia-2



Ib-1



Ib-2

5 y las sales y solvatos de los mismos, en donde:

10 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, trialquilsililo o dialquilarilsililo, en donde dichas porciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y heterocicloalquilo C₃-C₆;

15 R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, arilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, -COR⁵, -C(O)OR⁵ o -C(O)NR⁶R⁶, en donde dichas porciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, bencilo, alilo y arilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ y alquinilo C₂-C₄;

20 R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, bencilo, alilo, arilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, -COR⁵, -C(O)OR⁵ o -C(O)NR⁶R⁶, en donde dichas porciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, bencilo, alilo y arilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ y alquinilo C₂-C₄, en donde para las Fórmulas **Ib-1** y **Ib-2**, R³ no es hidrógeno;

25 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, arilalquilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo, en donde dichas porciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterociclilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, -NR⁵R⁶ y -OR⁷;

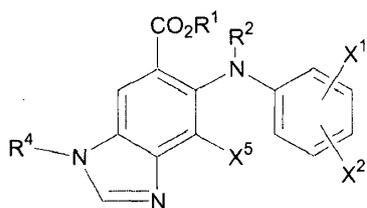
30 X¹ y X² se definen como en la reivindicación 1;

X⁵ es H, F, Cl, Br, I o alquilo C₁-C₆;

35 R⁵ y R⁶ son independientemente, trifluorometilo, -OR⁷, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, o R⁵ y R⁶ junto con el átomo al que están anclados forman un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde dichos anillos de heteroarilo y heterocíclico están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido y OR⁷; y

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, arilo o arilalquilo.

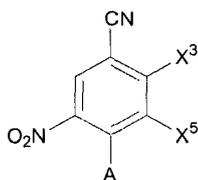
40 Más específicamente, una realización de la presente invención proporciona un procedimiento, referido en la presente memoria como Método 1, para la preparación de compuestos de N-3 benzimidazol representados por la Fórmula **Ia-2** y sus intermedios de síntesis



Ia-2

y las sales y solvatos de los mismos, en donde R^1 , R^2 , R^4 , X^1 , X^2 y X^5 se definen como en la presente memoria, comprendiendo dicho método:

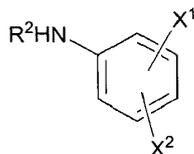
5 hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **Va** o **Vb**



Va: $A = NR^3R^{3a}$

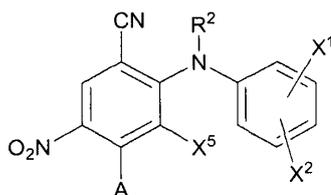
Vb: $A = N_3$

10 en donde X^3 es F, Cl, Br, I, o un éster sulfonato y X^5 y R^3 se definen como en la presente memoria, y R^{3a} es H o un grupo que es eliminable en condiciones reductoras tal como bencilo, alilo o $-C(O)OR^6$ sustituidos o no sustituidos, con una anilina representada por la Fórmula **VI**



VI (como se define en la reivindicación 1)

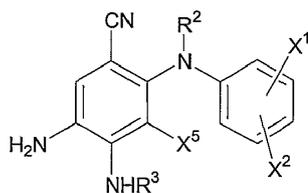
15 en presencia de una base para proporcionar un compuesto que tiene la Fórmula **VII-1a** en donde A es $-NR^3R^{3a}$ o un compuesto de Fórmula **VII-1b** en donde A es N_3 ,



VII-1a: $A = NR^3R^{3a}$

VII-1b: $A = N_3$

20 en donde R^2 , R^3 , R^{3a} , X^1 , X^2 y X^5 se definen como en la presente memoria; reducir dicho compuesto de Fórmula **VII-1a** o **VII-1b** para proporcionar un compuesto de Fórmula **VIII-1**

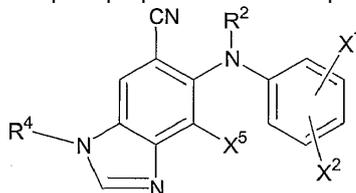


VIII-1

25

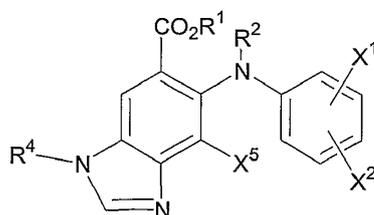
en donde R^2 , R^3 , X^1 , X^2 y X^5 se definen como en la presente memoria, en donde cuando A de dicho compuesto de Fórmula VII-1a o VII-1b es N_3 , NH-bencilo, NH-alilo, NHR^3 de dicho compuesto de Fórmula VIII-1 es NH_2 ;

ciclar dicho compuesto de Fórmula VIII-1 para proporcionar un compuesto de Fórmula Ia-1



Ia-1

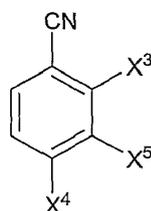
en donde R^2 , R^4 , X^1 , X^2 y X^5 se definen como en la presente memoria; y convertir el grupo nitrilo en dicho compuesto de Fórmula Ia-1 en $COOR^1$, utilizando opcionalmente (i) hidrólisis acuosa con o sin un ácido o base o (ii) hidrólisis enzimática, para proporcionar dicho compuesto de Fórmula Ia-2



Ia-2

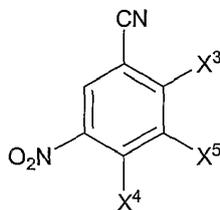
En una realización del Método 1, el compuesto de Fórmula Va o Vb se prepara de acuerdo con el método que comprende:

nitrar un compuesto que tiene la Fórmula IIa



IIa

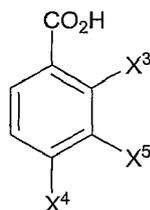
en donde X^3 y X^4 son independientemente F, Cl, Br, I, o un éster sulfonato y X^5 se define como en la presente memoria para proporcionar un compuesto de Fórmula IV



IV

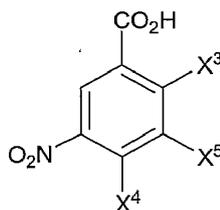
en donde X^3 y X^4 se definen como en la presente memoria; y hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula IV con (i) un reactivo que contiene o genera amoníaco, (ii) una amina primaria o secundaria distinta de una amina aromática o (iii) un reactivo que libera un grupo que puede ser convertido con posterioridad en una amina, en condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X^4 de dicho compuesto de Fórmula IV, para proporcionar dicho compuesto de Fórmula Va en donde A es NR^3R^{3a} ; o hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula IV con (iv) una azida metálica en condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X^4 de dicho compuesto de Fórmula IV para proporcionar dicho compuesto de Fórmula Vb en donde A es N_3 .

En otra realización del Método 1, el compuesto de Fórmula **Va** o **Vb** se prepara mediante el método de comprende: nitrar un compuesto de Fórmula **IIb**



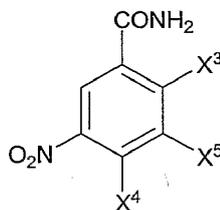
IIb

5 en donde X^3 y X^4 son independientemente F, Cl, Br, I, o un éster sulfonato, y X^5 se define como en la presente memoria, para proporcionar un compuesto de Fórmula **III**



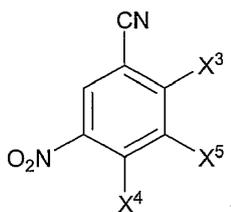
III

10 en donde X^3 , X^4 y X^5 se definen como en la presente memoria; convertir la funcionalidad ácido carboxílico de dicho compuesto de Fórmula **III** en una amida primaria (CONH_2) para proporcionar un compuesto de Fórmula **IIIId**



IIIId

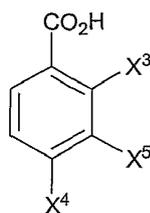
15 deshidratar el grupo amida primaria de dicho compuesto de Fórmula **IIIId** para proporcionar un compuesto de Fórmula **IV**



IV

20 y hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula **IV** con (i) un reactivo que contiene o genera amoníaco, (ii) una amina primaria o secundaria distinta de una amina aromática o (iii) un reactivo que libera un grupo que puede ser convertido con posterioridad en una amina, en condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X^4 de dicho compuesto de Fórmula **IV**, para proporcionar dicho compuesto de Fórmula **Va** en donde A es NR^3R^{3a} , o hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula **IV** con (iv) una azida metálica en condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X^4 de dicho compuesto de Fórmula **IV** para proporcionar dicho compuesto de Fórmula **Vb** en donde A es N_3 .

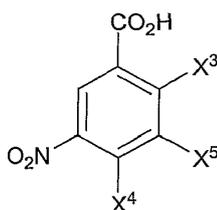
En otra realización más, un compuesto de Fórmula **Va** o **Vb** se prepara mediante el método de comprende: nitrar un compuesto de Fórmula **IIb**



IIb

en donde X^3 y X^4 son independientemente F, Cl, Br, I, o un éster sulfonato y X^5 se define como en la presente memoria, para proporcionar un compuesto de Fórmula III

5

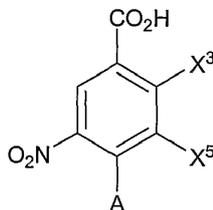


III

en donde X^3 , X^4 y X^5 se definen como en la presente memoria; hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula III con (i) un reactivo que contiene o genera amoníaco, (ii) una amina primaria o secundaria distinta de una amina aromática o (iii) un reactivo que libera un grupo que puede ser convertido con posterioridad en una amina, en condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X^4 de dicho compuesto de Fórmula III, para proporcionar un compuesto de Fórmula IIIa-1 en donde A es NR^3R^{3a} , o hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula III con (iv) una azida metálica en condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X^4 de dicho compuesto de Fórmula III para proporcionar un compuesto de Fórmula IIIa-2 en donde A es N_3

10

15

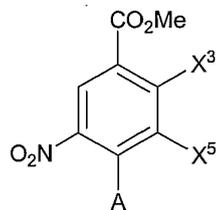


IIIa-1: A = NR^3R^{3a}

IIIa-2: A = N_3

en donde R^3 , R^{3a} , X^3 , X^4 y X^5 se definen como en la presente memoria; convertir el grupo ácido carboxílico de dicho compuesto de Fórmula IIIa-1 o IIIa-2 en un éster de ácido carboxílico para proporcionar un compuesto de Fórmula IIIb-1 o IIIb-2, respectivamente,

20

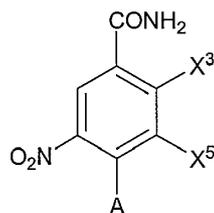


IIIb-1: A = NR^3R^{3a}

IIIb-2: A = N_3

25

en donde R^3 , R^{3a} , X^3 y X^5 se definen como en la presente memoria; convertir el grupo éster de ácido carboxílico de dicho compuesto de Fórmula IIIb-1 o IIIb-2 en un grupo amida primaria para proporcionar un compuesto de Fórmula IIIc-1 o IIIc-2, respectivamente,



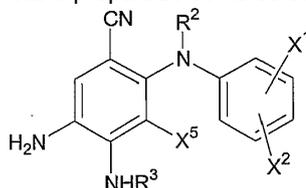
IIIc-1: A = NR³R^{3a}

IIIc-2: A = N₃

5 en donde R³, R^{3a}, X³ y X⁵ se definen como en la presente memoria; y deshidratar dicho grupo amida primaria de dicho compuesto de Fórmula **IIIc-1** o **IIIc-2** para proporcionar dicho compuesto de Fórmula **Va** o **Vb**.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento, referido en la presente memoria como Método 2, para la preparación de compuestos de N-3 benzimidazol representados por la Fórmula **la-2** y sus intermedios de síntesis, comprendiendo dicho método:

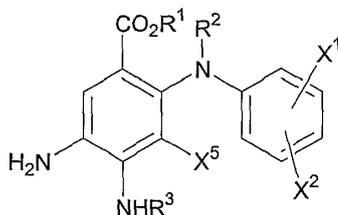
10 proporcionar un compuesto de Fórmula **VIII-1** preparado como se describe en el Método 1



VIII-1

15 en donde R², R³, X¹, X² y X⁵ se definen como en la presente memoria y en donde cuando A de dicho compuesto de Fórmula **VII-1a** o **VII-1b** es N₃, NH-bencilo, NH-alilo, NHR³ de dicho compuesto de Fórmula **VIII-1** es NH₂;

convertir el grupo nitrilo de dicho compuesto de Fórmula **VIII-1** en COOR¹, utilizando opcionalmente (i) hidrólisis acuosa con o sin un ácido o base o (ii) hidrólisis enzimática, para proporcionar un compuesto de Fórmula **VIII-2**

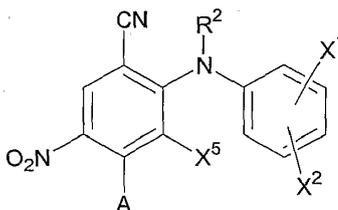


VIII-2

20 en donde R¹, R², R³, X¹, X² y X⁵ se definen como en la presente memoria; y ciclar dicho compuesto de Fórmula **VIII-2** para proporcionar dicho compuesto de Fórmula **la-2**.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento, referido en la presente memoria como Método 3, para la preparación de compuestos de N-3 benzimidazol representados por la Fórmula **la-2** y sus intermedios de síntesis, comprendiendo dicho método:

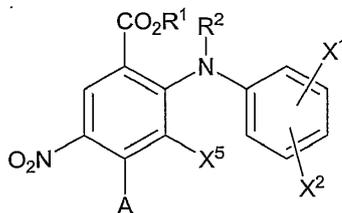
25 proporcionar un compuesto de Fórmula **VII-1a** o **VII-1b**, preparado como se describe en el Método 1



VII-1a: A = NR³R^{3a}

VII-1b: A = N₃

en donde R^2 , R^3 , R^{3a} , X^1 , X^2 y X^5 se definen como en la presente memoria; convertir el grupo nitrilo de dicho compuesto de Fórmula **VII-1a** o **VII-1b** en $COOR^1$, utilizando opcionalmente (i) hidrólisis acuosa con o sin un ácido o base o (ii) hidrólisis enzimática, para proporcionar un compuesto de Fórmula **VII-2a** o **VII-2b**

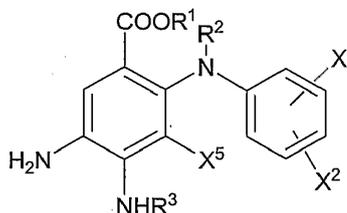


VII-2a: $A = NR^3R^{3a}$

VII-2b: $A = N_3$

5

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^{3a} , X^1 , X^2 y X^5 se definen como en la presente memoria; reducir dicho compuesto de Fórmula **VII-2a** o **VII-2b** para proporcionar un compuesto de Fórmula **VIII-2**



VIII-2

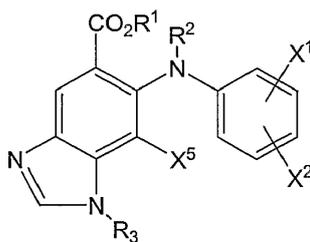
10

en donde R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 y X^5 se definen como en la presente memoria, en donde cuando A de dicho compuesto de Fórmula **VII-2a** o **VII-2b** es N_3 , NH-bencilo, NH-alilo, NHR^3 de dicho compuesto de Fórmula **VIII-2** es NH_2 ; y

15

cyclizar dicho compuesto de Fórmula **VIII-2** para proporcionar dicho compuesto de Fórmula **Ia-2**.

En otra realización más, la presente invención proporciona un procedimiento, referido en la presente memoria como Método 4, para la preparación de compuestos de N-1 benzimidazol representados por la Fórmula **Ib-2** y sus intermedios de síntesis

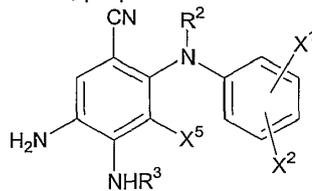


Ib-2

20

y las sales y solvatos de los mismos, en donde R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 y X^5 se definen como en la presente memoria, con la condición de que R^3 no es hidrógeno, comprendiendo dicho método:

proporcionar un compuesto de Fórmula **VIII-1**, preparado como se describe en el Método 1

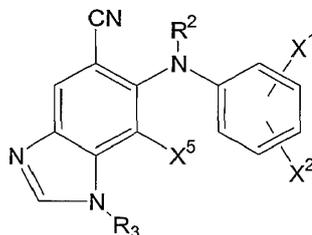


VIII-1

25

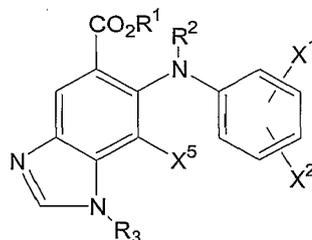
en donde R^2 , R^3 , X^1 , X^2 y X^5 se definen como en la presente memoria, con la condición de que R^3 no es hidrógeno y en donde cuando A de dicho compuesto de Fórmula VII-1a o VII-1b es N_3 , NH-bencilo, NH-alilo, NHR^3 de dicho compuesto de Fórmula VIII-1 es NH_2 ;

ciclar dicho compuesto de Fórmula VIII-1 para proporcionar un compuesto de Fórmula Ib-1



Ib-1

en donde R^2 , R^3 , X^1 , X^2 y X^5 se definen como en la presente memoria; y convertir el grupo nitrilo de Ib-1 en CO_2R^1 , utilizando opcionalmente (i) hidrólisis acuosa con o sin un ácido o base o (ii) hidrólisis enzimática, para proporcionar dicho compuesto de Fórmula Ib-2



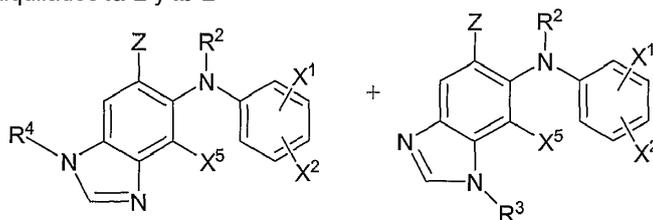
Ib-2

en donde R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 y X^5 se definen como en la presente memoria.

En una realización el Método de ciclación A descrito a continuación se puede utilizar junto con el Método 4 anterior.

La etapa de ciclar un compuesto de Fórmula VIII-1 o VIII-2 para proporcionar las estructuras del núcleo de benzimidazol en cualquiera de los Métodos 1-4 descritos anteriormente se puede realizar de varias maneras. En general, se describen a continuación cinco métodos de ciclación, a saber, los Métodos A-E, con respecto a la ciclación de un compuesto de Fórmula VIII-1. Sin embargo, se debe entender que los Métodos A-E se aplican igualmente a las ciclaciones de compuestos de Fórmulas VIII-2. Los métodos de ciclación proporcionarán derivados de N-3 benzimidazol o derivados de N-1 benzimidazol, dependiendo de los reactivos utilizados y de los sustituyentes R^3 concretos en los compuestos de Fórmulas VIII-1.

Método A: Un compuesto de Fórmula VIII-1, donde R^3 es hidrógeno, se puede ciclar al benzimidazol correspondiente representado por la Fórmula Ia-1, en donde R^4 es hidrógeno, mediante un método en "una sola vasija" después del tratamiento con (i) ácido fórmico, opcionalmente en presencia de un segundo ácido o (ii) un derivado de ácido fórmico en presencia de un ácido. El grupo nitrilo de dicho compuesto de Fórmula Ia-1 se puede convertir a continuación en un grupo CO_2R^1 , en donde R^1 se define como en la presente memoria, para proporcionar el tautómero de benzimidazol representado por la Fórmula Ia-2 en donde R^4 es hidrógeno. Si se desea, el compuesto de Fórmula Ia-2 se puede hacer reaccionar con un agente alquilante para proporcionar una mezcla de los benzimidazoles N-1 y N-3 alquilados Ia-2 y Ib-2



Ia-2

Ib-2

en donde R^4 y R^3 no son hidrógeno.

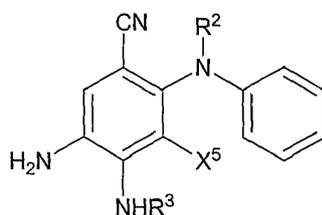
Método B: Un compuesto de Fórmula **VIII-1**, en donde R^3 no es hidrógeno, se puede ciclar al correspondiente N-1 benzimidazol representado por la Fórmula **lb-1** mediante un método en "una sola vasija" después del tratamiento con (i) ácido fórmico, opcionalmente en presencia de un segundo ácido, (ii) un derivado de ácido fórmico en presencia de un ácido, o (iii) formaldehído o un derivado de formaldehído en presencia de un ácido. El grupo nitrilo de dicho compuesto de Fórmula **lb-1** se puede convertir a continuación en un grupo $COOR^1$, en donde R^1 se define como en la presente memoria, para proporcionar un compuesto de Fórmula **lb-2**.

Método C: Un compuesto de Fórmula **VIII-1**, donde R^3 es hidrógeno, se puede ciclar al correspondiente N-3 benzimidazol representado por la Fórmula **la-1** en donde R^4 es metilo, mediante un método en "una sola vasija" después del tratamiento con dos o más equivalentes de formaldehído o un derivado de formaldehído en presencia de un ácido. El grupo nitrilo de dicho compuesto de Fórmula **la-1** se puede convertir a continuación en un grupo $COOR^1$, en donde R^1 se define como en la presente memoria, para proporcionar un compuesto de Fórmula **la-2**.

Método D: Un compuesto de Fórmula **VIII-1**, donde R^3 es hidrógeno, se puede ciclar al benzimidazol correspondiente representado por la Fórmula **lb-1** en donde R^4 no es hidrógeno, mediante un procedimiento gradual que comprende:

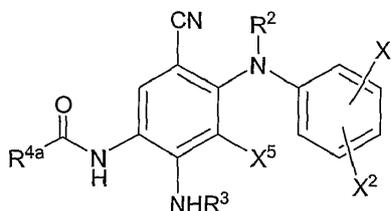
(a)

(i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **VIII-1**



VIII-1

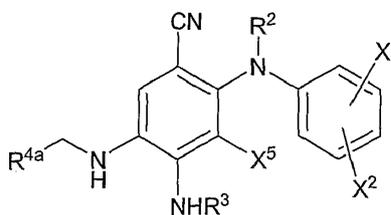
con un agente acilante para proporcionar un compuesto de Fórmula **IX-1**



IX-1

en donde R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^5 se definen como en la presente memoria y R^{4a} es H, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilalquilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo, y

(ii) reducir el grupo amida de dicho compuesto de Fórmula **IX-1** para proporcionar un compuesto de Fórmula **X-1**



X-1

en donde R^2 , R^3 , R^{4a} , X^1 , X^2 , X^5 se definen como en la presente memoria; o

(b) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula **VIII-1** con un agente alquilante para proporcionar dicho compuesto de Fórmula **X-1**; y

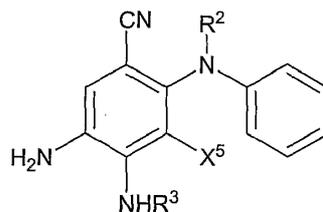
(c) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula **X-1** con (i) ácido fórmico opcionalmente en presencia de un segundo ácido o (ii) un derivado de ácido fórmico en presencia de un segundo ácido para proporcionar dicho compuesto de Fórmula **la-1**. El grupo nitrilo de dicho compuesto de Fórmula **la-1** se puede convertir a continuación

en un grupo COOR¹, en donde R¹ se define como en la presente memoria, para proporcionar un compuesto de Fórmula **Ia-2**.

5 **Método E:** Un compuesto de Fórmula **VIII-1**, en donde R³ no es hidrógeno, se puede ciclar para obtener el correspondiente compuesto de benzimidazol de Fórmula **XI-1**, en donde R⁴ no es hidrógeno, mediante un método escalonado que comprende:

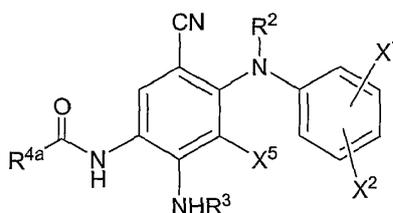
(a)

10 (i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **VIII-1**



VIII-1

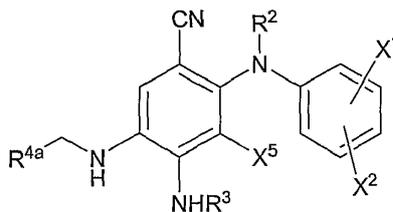
15 con un agente acilante adecuado para proporcionar un compuesto de Fórmula **IX-1**



IX-1

20 en donde R², R³, X¹, X², X⁵ se definen como en la presente memoria y R^{4a} es H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, arilalquilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo; y

(ii) reducir el grupo amida de dicho compuesto de Fórmula **IX-1** para proporcionar un compuesto de Fórmula **X-1**

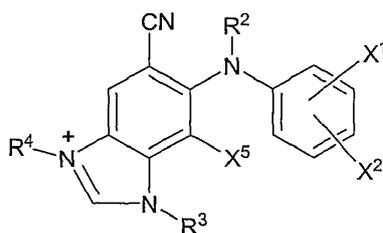


X-1

25 en donde R², R³, R^{4a}, X¹, X², X⁵ se definen como en la presente memoria; o

(b) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula **VIII-1** con un agente alquilante para proporcionar dicho compuesto de Fórmula **X-1**;

30 (c) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula **X-1** con (i) ácido fórmico opcionalmente en presencia de un segundo ácido o (ii) un derivado de ácido fórmico en presencia de un segundo ácido para proporcionar dicho compuesto de Fórmula **XI-1**



XI-1

en donde R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^5 y X^5 se definen como en la presente memoria; y
 5 eliminando el grupo R^3 para proporcionar el compuesto de N-3 benzimidazol de Fórmula **la-1**. El grupo nitrilo de dicho compuesto de Fórmula **la-1** se puede convertir a continuación en un grupo COOR^1 , en donde R^1 se define como en la presente memoria, para proporcionar un compuesto de Fórmula **la-2**.

Las ventajas adicionales y las características novedosas de esta invención se expondrán en parte en la descripción que sigue, y en parte resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras el examen de la siguiente memoria
 10 descriptiva o se pueden aprender mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención se pueden realizar y lograr 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 en la presente memoria y forman parte de la memoria descriptiva, ilustran realizaciones no limitantes de la presente invención, y junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención.

En las figuras:

La Figura 1 muestra un esquema de reacción (Métodos 1-4) para la síntesis de compuestos que tienen la
 Fórmula **la-1**, **la-2**, **lb-1** y **lb-2** y sus intermedios sintéticos.

La Figura 2 muestra varias rutas sintéticas para preparar los compuestos intermedios representados por las
 25 fórmulas. **Va** y **Vb**.

La Figura 3 muestra un método de ciclación en "una sola vasija" (Método A) que utiliza ácido fórmico o un
 derivado de ácido fórmico para la preparación de tautómeros de benzimidazol representados por la Fórmula **la-1** en donde R^4 es hidrogeno

La Figura 4 muestra un método de ciclación en "una sola vasija" (Método B) que utiliza ácido fórmico, un
 30 derivado de ácido fórmico, formaldehído o un derivado de formaldehído para la preparación de estructuras del núcleo de benzimidazol representadas por la Fórmula **lb-1** en donde R^3 no es hidrógeno.

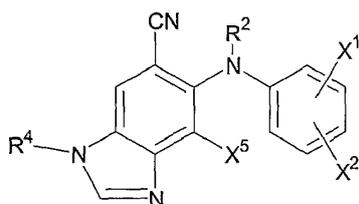
La Figura 5 muestra un método de ciclación en "una sola vasija" (Método C) utilizando formaldehído o un
 derivado de formaldehído para la preparación de benzimidazoles representados por la Fórmula **la-1** en donde R^4 es metilo.

La Figura 6 muestra un método de ciclación de varias etapas (Método D) para la preparación de
 35 benzimidazoles representados por la Fórmula **la-1** en donde R^4 no es hidrógeno.

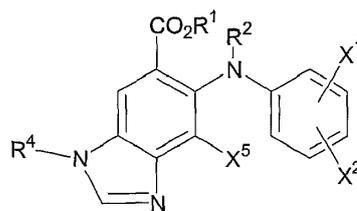
La Figura 7 muestra otro método de ciclación de varias etapas (Método E) para la preparación de
 benzimidazoles representados por la Fórmula **la-1** en donde R^4 no es hidrógeno.

Descripción detallada de la invención

Un aspecto de la presente descripción proporciona métodos para la preparación de compuestos de las Fórmulas
 generales. **la-1**, **la-2**, **lb-1** y **lb-2** y sus intermedios de síntesis

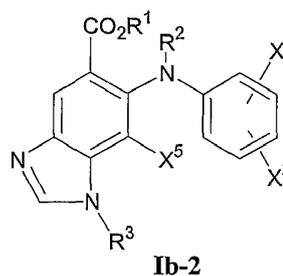
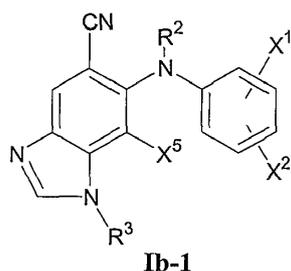


Ia-1



Ia-2

45



y las sales y solvatos de los mismos, en donde:

- 5 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, trialquilsililo o dialquilarilsililo, en donde dichas porciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo están sustituidas
- 10 opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y heterocicloalquilo C₃-C₆;
- R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, arilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, -COR⁵, -C(O)OR⁵ o -C(O)NR⁵R⁶, en donde dichas porciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, bencilo, alilo y arilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre
- 15 halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ y alquinilo C₂-C₄;
- R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, bencilo, alilo, arilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, -COR⁵, -C(O)OR⁵ o -C(O)NR⁵R⁶, en donde dichas porciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, bencilo, alilo y arilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados
- 20 independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ y alquinilo C₂-C₄, en donde para las Fórmulas **Ib-1** y **Ib-2**, R³ no es hidrógeno;
- R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, arilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo, en donde dichas porciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo están sustituidas
- 25 opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, -NR⁵R⁶ y -OR⁷;
- X¹ se selecciona entre hidrógeno, F, Cl, Br, I, X² se selecciona entre F, Cl, Br, I y alquilo C₁-C₁₀;
- X⁵ es H, F, Cl, Br, I o alquilo C₁-C₆;
- 30 R⁵ y R⁶ son independientemente, trifluorometilo, -OR⁷, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo,
- o R⁵ y R⁶ junto con el átomo al que están anclados forman un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde dichos anillos de heteroarilo y heterocíclico están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido y OR⁷; y
- 35 R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, arilo o arilalquilo.

Los métodos para la preparación de compuestos de N-3 benzimidazol de las fórmulas generales **la-1**, **la-2**, **Ib-1** y **Ib-2** se puede realizar de varias maneras y se describen a continuación. En la Figura 1 se muestran tres métodos, a saber, los Métodos 1-3, para preparar los compuestos de N-3 benzimidazol de las Fórmulas generales **la-1** y **la-2**. El

40 Método 4, que también se muestra en la Figura 1, describe la síntesis de los derivados de N-1 benzimidazol representados por las fórmulas **Ib-1** y **Ib-2**.

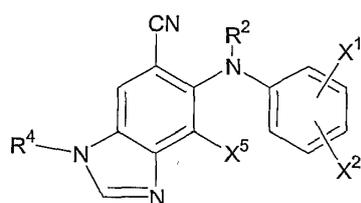
En ciertas realizaciones de los Métodos 1-4, X⁵ es halógeno. En otras realizaciones, X⁵ es F. X¹ es H o halógeno. X² es alquilo o halógeno. En una realización X² es Br.

45

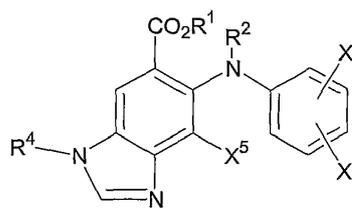
En ciertas realizaciones de los Métodos 1-4, R⁴ es alquilo C₁-C₁₀. En realizaciones concretas, R⁴ es metilo.

En algunas realizaciones de los Métodos 1-4, R² es hidrogeno

50 **Método 1:** Una realización de la presente invención proporciona un método, referido en la presente memoria como Método 1 y mostrado esquemáticamente en la Figura 1, para la preparación del compuesto de Fórmula **la-2** y sus intermedios de síntesis



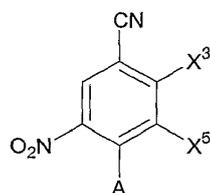
Ia-1



Ia-2

y las sales y solvatos de los mismos, en donde R^2 , R^4 , X^1 , X^2 y X^5 se definen como en la presente memoria.

- 5 Más específicamente, el Método 1, como se muestra en la Figura 1, comprende la preparación de un compuesto de Fórmula Ia-1 o Ia-2 a partir de un compuesto de Fórmula Va o Vb



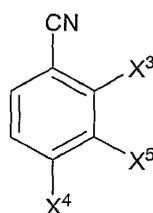
Va: $A = NR^3R^{3a}$

Vb: $A = N_3$

- 10 en donde X^3 es F, Cl, Br, I o un éster sulfonato tal como, pero no limitado a, trifluorometanosulfonato, metanosulfonato, bencenosulfonato o p-toluenosulfonato, R^{3a} es H o un grupo que se puede eliminar en condiciones reductoras, tal como bencilo, alilo o $-C(O)O^6$ sustituidos o no sustituidos y X^5 y R^3 se definen en la presente memoria.

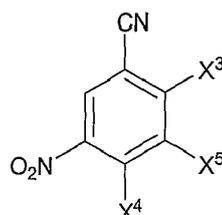
- 15 Un compuesto de Fórmula Va o Vb se puede preparar mediante diferentes métodos como se muestra en la Figura 2. Por ejemplo, de acuerdo con una realización, un compuesto de Fórmula Va o Vb se prepara mediante el método que comprende:

20 nitrar un compuesto de Fórmula IIa



IIa

25 en donde X^3 y X^4 son independientemente F, Cl, Br, I o un éster sulfonato y X^5 se define como en la presente memoria para proporcionar un compuesto de Fórmula IV



IV

- 30 en donde X^3 , X^4 y X^5 se definen como en la presente memoria. En una realización, X^3 , X^4 y X^5 son F. El compuesto de Fórmula IV se hace reaccionar a continuación con (i) un reactivo que contiene o genera amoníaco, (ii) una amina primaria o secundaria que no sea una amina aromática, o (iii) un reactivo que libera

un grupo que posteriormente se puede convertir en una amina, bajo condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X^4 de dicho compuesto de Fórmula **IV**, para proporcionar dicho compuesto de Fórmula **Va** en donde A es NR^3R^{3a} ; o dicho compuesto de Fórmula **IV** se hace reaccionar con (iv) una azida metálica en condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X^4 de dicho compuesto de Fórmula **IV** para proporcionar dicho compuesto de Fórmula **Vb** en donde A es N_3 .

Condiciones de reacción de nitración adecuadas para la preparación de compuestos de Fórmula **IV** son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **Ila** con ácido nítrico en presencia de un agente activador como el ácido sulfúrico concentrado.

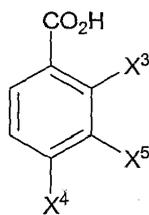
Con referencia continua a la Figura 2, el grupo X^4 del compuesto de Fórmula **IV** se reemplaza a continuación selectivamente por un nucleófilo de nitrógeno para proporcionar un compuesto de Fórmula **Va** o **Vb**. Los ejemplos de reactivos nucleófilos que contienen o generan amoníaco incluyen, pero no se limitan a, NH_3 y NH_4OH . Los ejemplos de aminas primarias y secundarias nucleófilas incluyen aminas que tienen la Fórmula HNR^3R^{3a} , en donde R^3 y R^{3a} se definen como en la presente memoria. Los ejemplos específicos de aminas primarias y secundarias incluyen, pero no se limitan a, metilamina, bencilamina, dibencilamina, alilamina, dialilamina y hexametildisilazano. Los reactivos nucleófilos que liberan un grupo que posteriormente se puede convertir en una amina se seleccionan entre (1) amiduros metálicos tales como amiduro de sodio, potasio y litio, o derivados alquilados de las mismas, (2) amoníaco protegido tal como, pero sin limitarse a, hidroxilaminas e hidrazinas, (3) nucleófilos de nitrógeno que tienen la Fórmula MNR^3R^{3a} en donde M es un metal tal como Na, K, Li, Cs, Mg o Al y R^3 y R^{3a} se definen como antes y tales como $NaNH_2$, KNH_2 o $LiNH_2$ y (4) sililamiduros metálicos tales como (bis)(trimetilsilil)amiduro de litio, (bis)(trimetilsilil)amiduro de sodio o (bis)(trimetilsilil)amiduro de potasio. Los ejemplos de azidas metálicas nucleófilas incluyen, pero no se limitan a, azida de sodio (NaN_3), azida de potasio (KN_3) y azida de litio (LiN_3).

La sustitución nucleófila de un grupo eliminable 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 los compuestos de Fórmula **IV**, se descubrió que, bajo condiciones de reacción controladas, los grupos eliminables X^3 y X^4 se pueden reemplazar independientemente en etapas separadas. Es decir, el grupo en la posición *orto* con respecto al grupo nitro en compuestos de Fórmula **IV** (es decir, el grupo X^4) se reemplaza selectivamente por un nucleófilo de nitrógeno con un desplazamiento mínimo o nulo del grupo X^3 cuando la reacción se realiza bajo las condiciones de reacción apropiadas. Las condiciones de reacción (p. ej., temperatura, presión, equivalentes de nucleófilos, etc.) necesarias para lograr una mono-aminación selectiva en la posición *orto* con respecto al grupo nitro de compuesto de Fórmula **IV** depende de la fuerza del nucleófilo. Por ejemplo, si se utiliza un nucleófilo fuerte, la reacción puede proseguir fácilmente a temperatura ambiente o por debajo de la misma y a la presión atmosférica utilizando un equivalente del nucleófilo para proporcionar el producto de monoaminación deseado. Los ejemplos de nucleófilos fuertes incluyen, pero no se limitan a, amoníaco acuoso (30% vol/vol) y amiduros metálicos tales como amiduro de sodio, potasio y litio. Alternativamente, si se utiliza un nucleófilo débil, se pueden requerir más condiciones forzadas tales como temperaturas elevadas y/o presión elevada y/o una cantidad en exceso del nucleófilo para lograr la monoaminación. Los ejemplos de 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 la posición *orto* con respecto al grupo nitro proporciona el producto de sustitución representado por la fórmula. **Va** o **Vb**, que es menos reactivo a nuevos ataques nucleófilos, y por lo tanto la reacción se puede llevar a cabo con un alto nivel de selectividad. El grupo eliminable X^3 en la posición *para* con respecto al grupo nitro se reemplaza en una etapa posterior del Método 1 por un nucleófilo de anilina. El descubrimiento de una metodología que permite que las dos reacciones de sustitución se realicen de forma selectiva e independiente permite una vía eficaz para la fabricación de benzimidazoles sustituidos de un tipo representado por **1a-1** y **1a-2**.

En una realización concreta, un compuesto de Fórmula **Va** se prepara haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula **IV** con exceso de NH_4OH a temperatura ambiente en agua (con o sin un co-disolvente orgánico). Los ejemplos de co-disolventes orgánicos adecuados incluyen THF, 1,4-dioxano y N-metilpirrolidina. Alternativamente, se puede preparar un compuesto de Fórmula **Va** haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula **IV** con amoníaco acuoso a temperaturas entre 0 y 130°C, en particular entre 30 y 130°C bajo 1-5 bar de $NH_{3(g)}$. En una realización, un compuesto de Fórmula **IV** se hace reaccionar con amoníaco acuoso a temperaturas entre 0°C y temperatura ambiente. En otra realización, un compuesto de Fórmula **IV** se hace reaccionar con amoníaco acuoso bajo 1 bar de $NH_{3(g)}$.

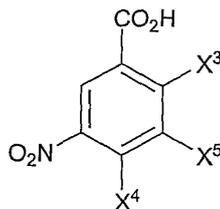
De acuerdo con otra realización, como se muestra en la Figura 2, un compuesto de Fórmula **Va** o **Vb** se prepara mediante el método que comprende:

nitroar un compuesto de Fórmula **Ilb**



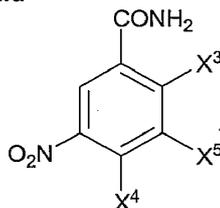
IIb

en donde X³, X⁴ y X⁵ se definen como en la presente memoria, para proporcionar un compuesto de Fórmula **III**



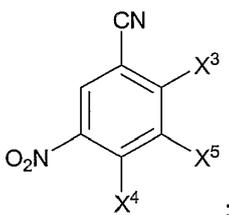
III

5 en donde X³, X⁴ y X⁵ se definen como en la presente memoria; convertir el grupo ácido carboxílico de dicho compuesto de Fórmula **III** en un grupo amida primaria en condiciones convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, tratando un compuesto de Fórmula **III** con hidróxido de amonio acuoso concentrado a temperatura ambiente) para proporcionar un compuesto de Fórmula **III d**



III d

15 en donde X³, X⁴ y X⁵ se definen como en la presente memoria; y deshidratar el grupo amida primaria de dicho compuesto de Fórmula **III d** en condiciones de deshidratación convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica para proporcionar un compuesto de Fórmula **IV**



IV

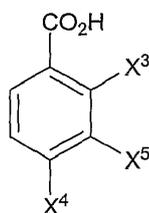
20 y hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula **IV** con (i) un reactivo que contiene o genera amoníaco, (ii) una amina primaria o secundaria que no sea una amina aromática o (iii) un reactivo que libera un grupo que posteriormente se puede convertir en una amina, en condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X⁴ de dicho compuesto de Fórmula **IV**, para proporcionar dicho compuesto de Fórmula **Va** en donde A es NR³R^{3a}; o hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula **IV** con (iv) una azida metálica en condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X⁴ de dicho compuesto de Fórmula **IV** para proporcionar dicho compuesto de Fórmula **Vb** en donde A es N₃. Por ejemplo, en una realización un compuesto de Fórmula **III d** en donde X³ = X⁴ = X⁵ = F, se puede tratar con POCl₃ a una temperatura superior a la ambiente y en un disolvente adecuado tal como, pero no limitado a acetonitrilo, para proporcionar el compuesto de Fórmula **IV**.

30 Las condiciones de nitración para preparar un compuesto de Fórmula **III** son las descritas más arriba. Por ejemplo, en una realización un trihalobenzoico representado por la Fórmula **IIb** se puede tratar con ácido nítrico humeante en

H₂SO₄ para proporcionar un ácido 2,3,4-trihalo-5-nitrobenzoico representado por la Fórmula III con un alto rendimiento.

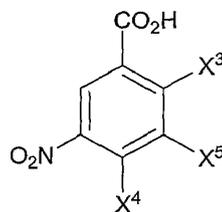
5 En otra realización más como se muestra en la Figura 2, un compuesto de Fórmula Va o Vb se prepara mediante el método que comprende:

nitrar un compuesto de Fórmula IIb



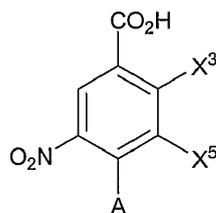
IIb

10 en donde X³, X⁴ y X⁵ se definen como en la presente memoria, para proporcionar un compuesto de Fórmula III



III

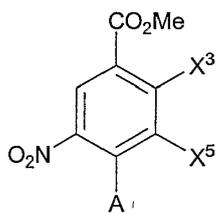
15 en donde X³, X⁴ y X⁵ se definen como en la presente memoria;
hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula III con (i) un reactivo que contiene o genera amoníaco, (ii) una amina primaria o secundaria distinta de una amina aromática o (iii) un reactivo que libera un grupo que puede ser convertido con posterioridad en una amina, en condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X⁴ de dicho compuesto de Fórmula III, para proporcionar un compuesto de Fórmula IIIa-1 en donde A es NR³R^{3a}, o hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula III con (iv) una azida metálica en condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X⁴ de dicho compuesto de Fórmula III para proporcionar un compuesto de Fórmula IIIa-2 en donde A es N₃



IIIa-1: A = NR³R^{3a}

IIIa-2: A = N₃

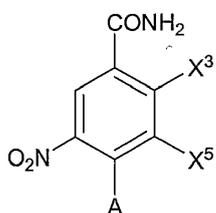
25 convertir el grupo ácido carboxílico de dicho compuesto de Fórmula IIIa-1 o IIIa-2 en un éster de ácido carboxílico en condiciones normales bien conocidas por los expertos en la técnica para proporcionar un compuesto de Fórmula IIIb-1 o IIIb-2 respectivamente



IIIb-1: A = NR³R^{3a}

IIIb-2: A = N₃

5 en donde R³, R^{3a}, X³ y X⁵ se definen como en la presente memoria; convertir el grupo éster de ácido carboxílico de dicho compuesto de Fórmula **IIIb-1** o **IIIb-2** a un grupo amida primaria en condiciones convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica para proporcionar un compuesto de Fórmula **IIIc-1** o **IIIc-2** respectivamente



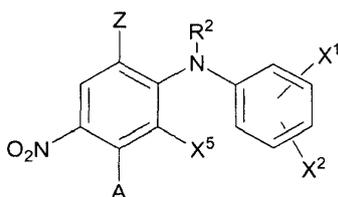
IIIc-1: A = NR³R^{3a}

IIIc-2: A = N₃

10 en donde R³, R^{3a}, X³ y X⁵ se definen como en la presente memoria; y deshidratar dicho grupo amida primaria de dicho compuesto de Fórmula **IIIc-1** o **IIIc-2** bajo condiciones convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica para proporcionar dicho compuesto de Fórmula **Va** o **Vb**.

Esta invención proporciona adicionalmente compuestos de Fórmula **Va** y **Vb** y sales y solvatos de los mismos. En una realización de un compuesto de Fórmula **Va**, X³ y X⁵ son F, y R³ y R^{3a} son H.

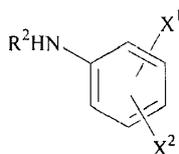
15 Con referencia continua a la Figura 1, un compuesto de Fórmula **VII-1a** o **VII-1b**



VII-1a: Z = CN, A = NR³R^{3a}

VII-1b: Z = CN, A = N₃

20 en donde X¹, X², X⁵, R², R³, R^{3a}, A y Z se definen como en la presente memoria, se prepara a continuación haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula **Va** o **Vb**, respectivamente, con una anilina sustituida o no sustituida. Más específicamente, una realización para la preparación de compuestos de Fórmula **VII-1a** de acuerdo con el Método 1 comprende una reacción de sustitución nucleófila aromática (S_NAr) entre un compuesto de Fórmula **Va** o **Vb** y una anilina que tiene la Fórmula **VI**



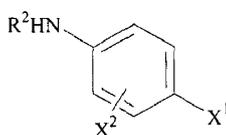
25 **VI** (como se define en la reivindicación 1)

en donde X¹, X² y R² se definen como en la presente memoria, en presencia de una base adecuada en un disolvente apropiado. Se encontró que el radical nitrilo en dicho compuesto de Fórmula **Va/Vb** era un sustituyente activador

más eficaz para esta reacción de sustitución nucleófila en comparación con un grupo éster en la misma posición.

La reacción de S_NAr se realiza en presencia de una base lo suficientemente fuerte como para desprotonar el sustrato de anilina para lograr una conversión eficaz en el compuesto **VII-1a** acoplado. Los ejemplos de bases que pueden generar anilinas nucleófilas reactivas incluyen, pero no se limitan a: hidruros metálicos, tales como hidruro de sodio; amiduros metálicos dialquílicos, tales como dialquilaminas de litio (p. ej., diisopropilamido de litio); silazidas metálicas, tales como hexaalquil disilazidas (por ejemplo, hexametil disilazida de sodio, hexametil disilazida de litio o hexametil disilazida de potasio); alcóxidos metálicos, tales como alcóxidos de potasio, sodio o litio derivados de alcoholes primarios, secundarios o terciarios (p. ej., terc-butóxido de potasio, isoamilato de sodio); amiduros metálicos (p. ej., amiduro de sodio, amiduro de potasio, amiduro de litio); reactivos de Grignard (p. ej., haluros de alquil magnesio); y reactivos de aluminio, tales como reactivos de trialquilaluminio.

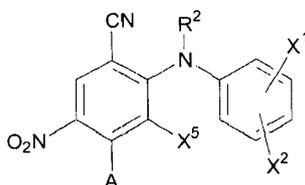
De acuerdo con una realización de la invención, se puede preparar un compuesto de Fórmula **VII-1a** o **VII-1b** como se muestra en la Figura 1 haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula **Va** o **Vb** con una anilina de Fórmula **VI** en un disolvente orgánico aprótico en presencia de una base a una temperatura entre -50 y 80°C . Los ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a THF, dietiléter y N-metilpirrolidina. En una realización, la anilina tiene la Fórmula **VI**



VI

en donde X^1 , X^2 y R^2 se definen como en la presente memoria. En una realización particular, X^1 es Br. En otra realización, un compuesto de Fórmula **Va**, donde R^3 y R^{3a} son hidrógeno y X^3 y X^5 son F, se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula **VI**, en donde dicho compuesto de Fórmula **VI** es 4-bromo-2-cloroanilina, en presencia de una base, por ejemplo, terc-butóxido de potasio, en THF a una temperatura entre -10 y 50°C , para proporcionar un compuesto de Fórmula **VII-1a** en donde R^3 y R^{3a} son hidrógeno, X^5 es f, X^1 es 2-cloro y X^2 es 4-bromo.

Esta invención proporciona adicionalmente compuestos de Fórmula **VII-1a** y **VII-1b**



VII-1a: $A = NR^3R^{3a}$

VII-1b: $A = N_3$

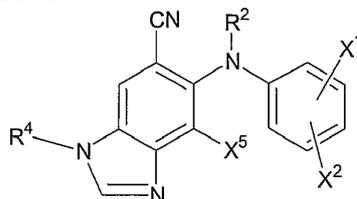
y las sales y solvatos de los mismos. En una realización de un compuesto de Fórmula **VII-1a**, X^5 es F, y R^2 , R^3 y R^{3a} son H.

Con referencia continua a la Figura 1, el grupo nitro del compuesto de Fórmula **VII-1a** o **VII-1b** se reduce a continuación para proporcionar un compuesto de Fórmula **VIII-1**. La etapa de reducción se puede realizar 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, pero no se limitan a, reducciones de metales en disolución, hidrogenaciones catalíticas y reacciones enzimáticas. Los ejemplos más específicos de las reducciones de metales en disolución incluyen el uso de un metal en un disolvente adecuado en condiciones ácidas. Los ejemplos de metales adecuados para las reducciones de metales en disolución incluyen, pero no se limitan a, Zn, Fe y Sn. Por ejemplo, en una realización un compuesto de Fórmula **VII-1a** se puede convertir en un compuesto de Fórmula **VIII-1** utilizando polvo de zinc y HCl concentrado en un sistema solvente adecuado a temperaturas entre 0 y 100°C , más típicamente entre 40 y 60°C . Los sistemas de disolventes adecuados para las reducciones de metales en disolución incluyen sistemas disolventes orgánicos tales como, pero no limitados a, una mezcla de metanol y THF. Las hidrogenaciones catalíticas se pueden realizar con hidrógeno en presencia de un catalizador metálico en un sistema disolvente adecuado en hidrógeno (por ejemplo, $1-20$ atm de H_2) a $0-100^\circ\text{C}$. Los catalizadores metálicos adecuados para su uso en hidrogenaciones catalíticas incluyen, pero no se limitan a, Pd, Pt, Rh y Ni. Los ejemplos de sistemas de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, un disolvente orgánico y/o disolventes orgánicos acuosos, tales como una mezcla de isopropanol y THF. La hidrogenación catalítica también se puede realizar en un disolvente orgánico en presencia de un catalizador a base de platino o paladio (tal como, pero sin

limitarse a, metal de paladio o platino soportado sobre carbono) a presiones de hidrógeno superiores a 4,14 bar (60 psi). En una realización, se encontró que la hidrogenación catalítica es particularmente eficaz para lograr la conversión de un compuesto de Fórmula **VII-1a** en un compuesto de Fórmula **VIII-1**.

- 5 Esta invención proporciona adicionalmente compuestos de Fórmula **VIII-1** y las sales y solvatos de los mismos. En una realización de un compuesto de Fórmula **VIII-1**, X^5 es F, y R^2 , R^3 y R^{3a} son H.

Con referencia continua a la Figura 1, el compuesto de Fórmula **VIII-1** se puede ciclar para obtener el derivado de benzimidazol representado por la Fórmula **Ia-1**

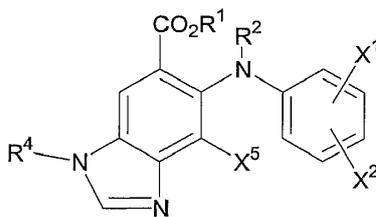


10 **Ia-1**

en donde X^1 , X^2 , X^5 , R^2 y R^4 se definen como en la presente memoria. La etapa de ciclación para proporcionar la estructura del núcleo benzimidazol **Ia-1** se puede realizar de varias maneras, tal como mediante cualquiera de los Métodos A, C o D, como se describe más adelante con detalle.

15 En la presente memoria también se proporcionan compuestos de Fórmula **Ia-1** y las sales y solvatos de los mismos.

El derivado de nitrilo representado por la fórmula. **Ia-1** se puede convertir en un grupo $COOR^1$, en donde R^1 se define como en la presente memoria, para proporcionar un derivado carboxilado representado por la Fórmula **Ia-2**

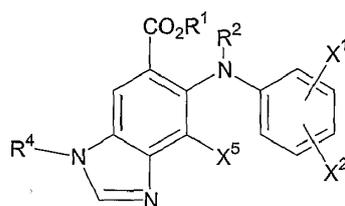


20 **Ia-2**

en donde R^1 , R^2 , R^4 , X^1 , X^2 y X^5 se definen como en la presente memoria. Los procedimientos para la hidrólisis o la alcoholisis de nitrilos a ácidos o ésteres carboxílicos, tales como métodos químicos o enzimáticos, son bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los métodos químicos para convertir un nitrilo en un grupo $COOR^1$ incluyen hidrólisis en agua, con o sin un co-disolvente orgánico, y en presencia de un ácido o base. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales del Grupo I o Grupo II, carbonatos y bicarbonatos, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos minerales, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc. En una realización, la hidrólisis del grupo nitrilo de Fórmula **Ia-1** para proporcionar un compuesto de Fórmula **Ia-2**, en donde R^1 es H, se lleva a cabo utilizando una base tal como hidróxido de potasio en agua, con o sin un co-disolvente orgánico tal como THF.

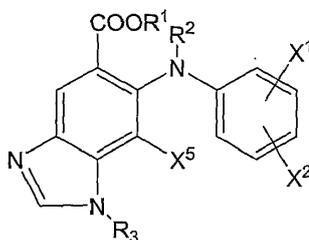
Como alternativa a la hidrólisis química, también están disponibles enzimas que hidrolizarán el grupo nitrilo de un compuesto de Fórmula **Ia-1** a un ácido carboxílico para proporcionar un compuesto de Fórmula **Ia-2**. Los ejemplos de tales enzimas incluyen aquellas que convertirá un grupo nitrilo directamente en un ácido carboxílico incluyendo, pero sin limitarse a, nitrilasas.

Método 2: En otra realización más, la presente invención proporciona un método, referido en la presente memoria como Método 2, para la preparación de compuestos de Fórmula **Ia-2** y sus intermedios de síntesis

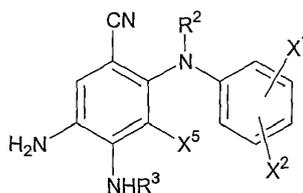
**Ia-2**

- 5 y las sales y solvatos de los mismos, en donde R^1 , R^2 , R^4 , X^1 , X^2 y X^5 se definen como en la presente memoria. El método 2, como se ilustra en la Figura 1, sigue la ruta S_NAr del Método 1, con la excepción de que el grupo CN se convierte en $COOR^1$ en una etapa anterior en la ruta de síntesis. En particular, de acuerdo con el Método 2, una Fórmula compuesta **VIII-1** en la que Z es CN se convierte en un compuesto de Fórmula **VIII-2** en donde Z es $COOR^1$. La hidrólisis se puede llevar a cabo utilizando métodos conocidos en la técnica, incluidos los métodos de catálisis química o enzimática descritos en el Método 1.
- 10 Los compuestos de Fórmulas **VIII-2** luego se puede ciclar para proporcionar la estructura del núcleo de N-3 benzimidazol representada por la Fórmula **IAR-2** en donde Z es $COOR^1$. La etapa de ciclación para proporcionar la estructura del núcleo de benzimidazol se puede realizar de varias maneras, por ejemplo mediante uno cualquiera de los Métodos A, C y D, como se describe más adelante con detalle.
- 15 **Método 3:** En otra realización más, la presente invención proporciona un método, denominado en la presente memoria como Método 3, para la preparación de compuestos de Fórmula **Ia-2** y sus intermedios de síntesis. El método 3, como se ilustra en la Figura 1, sigue la ruta S_NAr del Método 1, con la excepción de que el grupo CN se convierte en $COOR^1$ en una etapa anterior en la ruta de síntesis. En particular, de acuerdo con el Método 3, un compuesto de Fórmula **VII-1a** o **VII-1b** en donde Z es CN se convierte en un compuesto de Fórmula **VII-2a** o **VII-2b**, respectivamente, en donde Z es $COOR^1$. La conversión del radical nitrilo del compuesto de Fórmula **VII-1a** o **VII-1b** en un grupo $COOR^1$, en donde R^1 se define como en la presente memoria, se puede llevar a cabo utilizando métodos conocidos en la técnica, que incluyen métodos de catálisis química o enzimática como se describe en el Método 1.
- 20
- 25 Los compuestos de Fórmulas **VII-2a** y **VII-2b** se pueden convertir a continuación en un compuesto de Fórmula **VIII-2** tras la reducción del radical nitro utilizando condiciones tales como las descritas en el Método 1. Los compuestos de Fórmula **VIII-2** se pueden ciclar para proporcionar la estructura central de N-3 benzimidazol representada por la Fórmula **Ia-2** en donde Z es $COOR^1$. La etapa de ciclación para proporcionar la estructura del núcleo de benzimidazol se puede realizar de varias maneras, por ejemplo mediante uno cualquiera de los Métodos A, C o D, como se describe más adelante con detalle.
- 30

35 **Método 4:** En otra realización más, la presente invención proporciona un procedimiento, referido en la presente memoria como Método 4, para la preparación de compuestos de N-1 benzimidazol representados por la Fórmula **Ib-2** y sus intermedios de síntesis

**Ib-2**

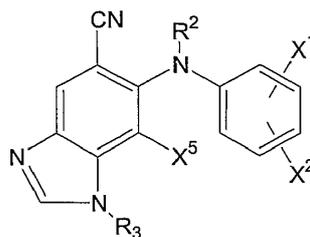
- 40 y las sales y solvatos de los mismos, en donde R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 y X^5 se definen como en la presente memoria, con la condición de que R^3 no es hidrógeno. El Método 4, como se ilustra en la Figura 1, sigue la ruta S_NAr del Método 1 hasta la preparación de un compuesto de Fórmula **VIII**



VIII-1

en donde R^2 , R^3 , X^1 , X^2 y X^5 se definen como en la presente memoria. La ciclación del compuesto de Fórmula VIII-1 de acuerdo con el Método B descrito a continuación en detalle, se proporciona un 1-H benzimidazol de Fórmula Ib-1

5



Ib-1

en donde R^2 , R^3 , X^1 , X^2 y X^5 se definen como en la presente memoria.

10 La conversión de la funcionalidad nitrilo de Ib-1 en un grupo COOR^1 , en donde R^1 se define como en la presente memoria, se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos en la técnica, incluidos los métodos de catálisis química o enzimática como se describe en el Método 1, para proporcionar un compuesto de Fórmula Ib-2.

15 Los Métodos 1-4 de la presente invención proporcionan varias ventajas distintas sobre los procedimientos convencionales para la preparación de compuestos de las fórmulas generales. Ia-1, Ia-2, Ib-1 y Ib-2. Por ejemplo, los procedimientos de la presente invención proporcionan compuestos de las Fórmulas generales. Ia-1, Ia-2, Ib-1 y Ib-2 con mayores rendimientos en comparación con los procedimientos convencionales. Además, la invención proporciona métodos para la ciclación regioselectiva y quimioselectiva de compuestos de Fórmulas VIII-1 y VIII-2 para proporcionar benzimidazoles de Fórmulas Ia-1, Ia-2, Ib-1 y Ib-2, respectivamente. Además, el procedimiento de la presente invención es más fiable y adecuado para la síntesis a gran escala de benzimidazoles que los procedimientos convencionales. Por ejemplo, la ciclación de un compuesto de Fórmula VIII-1 a un compuesto de Fórmula Ia-1, de acuerdo con los Métodos A y C-E descritos a continuación en detalle, o la ciclación de un compuesto de Fórmula VIII-1 a un compuesto de Fórmula Ib-1 de acuerdo con el Método B descrito a continuación, produce muchos menos subproductos tóxicos que los métodos utilizados en la técnica anterior para la síntesis de sistemas de anillos de benzimidazol, y es un procedimiento más eficaz. Los métodos sintéticos de la presente invención son selectivos y la preparación de los compuestos de esta invención se puede llevar a cabo con un alto rendimiento, proporcionando así un valor industrial. Además, los derivados de benzimidazol representados por las fórmulas Ia-1, Ib-1, Ia-2 y Ib-2 se pueden sintetizar a partir de ácidos trihalobenzoicos en un número relativamente corto de etapas.

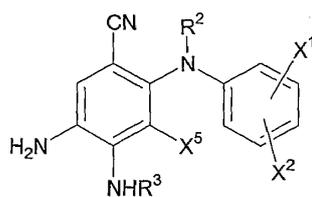
30

Ciclaciones de benzimidazol

35 Como se ha indicado, la ciclación de compuestos de Fórmula VIII-1 o VIII-2 en cualquiera de los Métodos 1-4 de la presente invención para proporcionar las estructuras de núcleo de benzimidazol Ia-1, Ia-2, Ib-1 o Ib-2 se puede realizar de varias maneras. A continuación se describen cinco métodos, a saber, los Métodos A-E, y se ilustran en las Figuras 3-7. Los métodos de ciclación proporcionan derivados de N-3 benzimidazol o derivados de N-1 benzimidazol, dependiendo de los reactivos empleados y de la naturaleza del sustituyente R^3 . Los métodos A-E se describen a continuación con respecto a la ciclación de compuestos de Fórmula VIII-1. Sin embargo, se debe entender que estos métodos de ciclación se aplican igualmente a la ciclación de compuestos de Fórmula VIII-2.

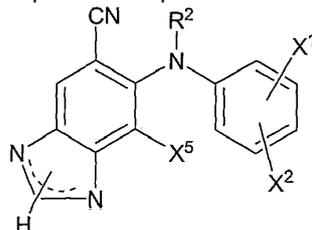
40

Método A: De acuerdo con el Método A de ciclación, como se muestra en la Figura 3, un compuesto de Fórmula VIII-1



VIII-1

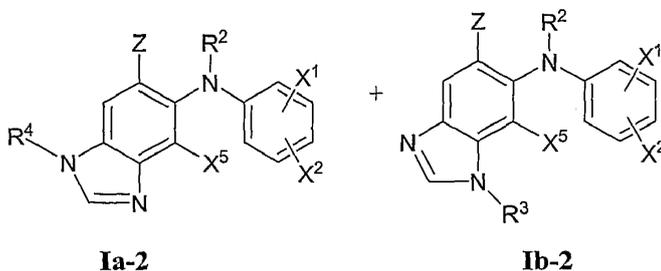
en donde R^2 , X^1 , X^2 y X^5 se definen como en la presente memoria y R^3 es hidrógeno, se puede ciclar hasta el tautómero de benzimidazol correspondiente representado por la Fórmula **Ia-1**



Ia-1

5

de acuerdo con un procedimiento en "una sola vasija" que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **VIII-1** con (i) ácido fórmico opcionalmente en presencia de un ácido adicional, o (ii) un derivado de ácido fórmico en presencia de un ácido, en condiciones apropiadas conocidas por los expertos en la técnica. Como se emplea en la presente memoria, el término "derivado de ácido fórmico" se selecciona entre ortoformato de trimetilo, ortoformato de trietilo y acetato de formamidina. Por ejemplo, en una realización, un compuesto de Fórmula **VIII-1** en donde R^3 y R^{3a} son hidrógeno se convirtió en un compuesto de Fórmula **Ia-2** con un rendimiento muy alto mediante reacción con ortoformiato de metilo y ácido sulfúrico en solución de THF. Si se desea, el compuesto de Fórmula **Ia-2** se puede hacer reaccionar con un agente alquilante para proporcionar una mezcla de los N-1 y N-3 benzimidazoles alquilados **Ia-2** y **Ib-2**

10
15

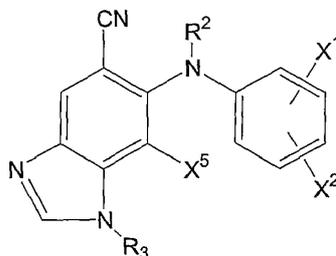
Ia-2

Ib-2

en donde R^4 y R^3 no son hidrógeno.

20

Método B: De acuerdo con el Método B de ciclación, como se muestra en la Figura 4, un compuesto de Fórmula **VIII-1**, donde R^3 no es hidrógeno, se puede ciclar para obtener el correspondiente derivado de N-1 benzimidazol representado por la Fórmula **Ib-1**



Ib-1

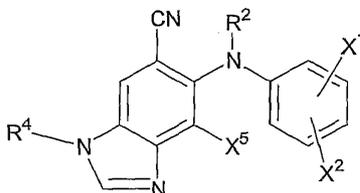
25

en donde R^2 , R^3 , X^1 , X^2 y X^5 se definen como en la presente memoria de acuerdo con un procedimiento en "una sola vasija" que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **VIII-1** con (i) ácido fórmico, opcionalmente en presencia de un segundo ácido, (ii) un derivado de ácido fórmico en presencia de un ácido, o (iii) formaldehído o un derivado de formaldehído en presencia de un ácido en condiciones apropiadas conocidas por los expertos en la

30

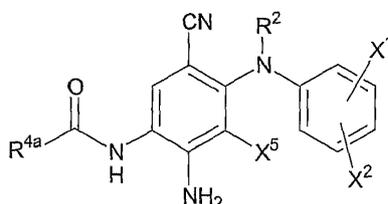
técnica proporcionarán el derivado de N-1 benzimidazol representado por la Fórmula **Ib-1** en donde R^3 no es hidrógeno.

- 5 **Método C:** El Método de ciclación C, como se muestra en la Figura 5, proporciona un método en "una sola vasija" para convertir selectivamente y directamente un compuesto de Fórmula **VIII-1**, donde R^3 es hidrógeno, en un derivado de N-3 benzimidazol representado por la Fórmula **Ia-1**

**Ia-1**

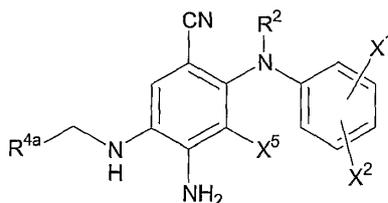
- 10 en donde R^2 , X^1 , X^2 y X^5 se definen como en la presente memoria y R^4 es metilo. El método C comprende tratar un compuesto de Fórmula **VIII-1** o **VIII-2** con dos o más equivalentes de formaldehído o un derivado de formaldehído en presencia de un ácido. Esta reacción prosigue ventajosamente con una regioselectividad completa para proporcionar N-3 metilbenzimidazoles representados por la Fórmula **Ia-1**. Como se emplea en la presente memoria, el término "derivado de formaldehído" incluye, pero no se limita a, dialcoximetanos tales como dietoximetano y dimetoximetano.
- 15 Los ácidos adecuados para los fines de esta invención incluyen ácidos minerales (p. ej., ácido sulfúrico, HCl, HBr), ácidos sulfónicos (ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, etc.) y ácidos carboxílicos (p. ej., ácido fórmico, ácido acético, etc.). En una realización no limitante, la reacción se realiza en acetonitrilo que contiene agua y dietoximetano o dimetoximetano en presencia de un ácido tal como ácido toluenosulfónico.

- 20 **Método D:** De acuerdo con otra realización, se puede preparar un derivado de N-3 benzimidazol representado por la Fórmula **Ia-1**, en donde R^4 no es hidrógeno, a partir de un compuesto de Fórmula **VIII-1** de manera gradual como se muestra en la Figura 6. Más específicamente, el Método D comprende tratar un compuesto de Fórmula **VIII-1** en donde R^3 es hidrógeno, con un agente acilante adecuado tal como, pero no limitado a, 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 proporcionar el compuesto intermedio representado por la Fórmula **IX-1**

**IX-1**

- 30 en donde R^2 , X^1 , X^2 y X^5 se definen como en la presente memoria y R^{4a} es H, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilalquilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo, en donde dichas porciones de alquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicloalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , $-NR^6R^7$ y $-OR^8$.

- 35 El grupo amida del compuesto de Fórmula **IX-1** se reduce a continuación para proporcionar un compuesto intermedio representado por la Fórmula **X-1**

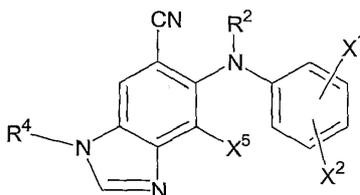
**X-1**

- 40 en donde R^2 , R^{4a} , X^1 , X^2 y X^5 se definen como en la presente memoria. Los agentes reductores adecuados incluyen,

pero no se limitan a, agentes reductores de tipo borano (por ejemplo, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$) en un solvente apropiado tal como THF.

5 Alternativamente, se puede formar directamente un compuesto de Fórmula **X-1** a partir de un compuesto de Fórmula **VIII-1** como se muestra en la Figura 6 por reacción con un agente alquilante. Los ejemplos de agentes alquilantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, haluros de alquilo (tales como yoduro de etilo), tosilatos de alquilo, mesilatos de alquilo y triflatos de alquilo.

10 La ciclación del compuesto de Fórmula **X-1** para proporcionar el benzimidazol representado por la Fórmula **la-1**

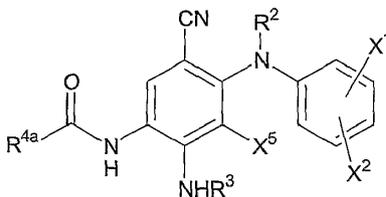


Ia-1

15 en donde R^4 no es hidrógeno, se logra haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula **X-1** con (i) ácido fórmico opcionalmente en presencia de un segundo ácido o (ii) un derivado de ácido fórmico en presencia de un ácido, en condiciones apropiadas conocidas por los expertos en la técnica para proporcionar un compuesto de Fórmula **la-1**. Los ejemplos de ésteres de ácido fórmico adecuados incluyen, pero no se limitan a, ortoformato de trimetilo, ortoformato de trietilo y acetato de formamida.

20 **Método E:** En un método alternativo de ciclación de varias etapas, referido en la presente memoria como Método E, un derivado de N-3 benzimidazol representado por la Fórmula **la-1**, donde R^4 no es hidrógeno, se puede preparar a partir de un compuesto de Fórmula **VIII-1** de manera gradual como se muestra en la Figura como se muestra en la Figura 7.

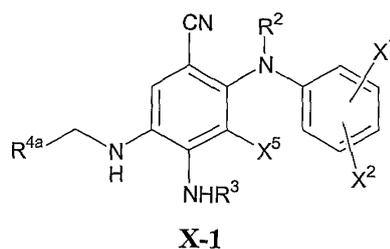
25 Más específicamente, el Método E comprende tratar un compuesto de Fórmula **VIII-1**, donde R^3 no es hidrógeno, con un agente acilante adecuado tal como, pero sin limitarse a, ácido fórmico, un anhídrido de ácido (por ejemplo, anhídrido acético), un haluro de ácido (por ejemplo, cloruro de acetilo) o un éster (por ejemplo, formiato de trifluoroetilo) para proporcionar el compuesto intermedio representado por la Fórmula **IX-1**



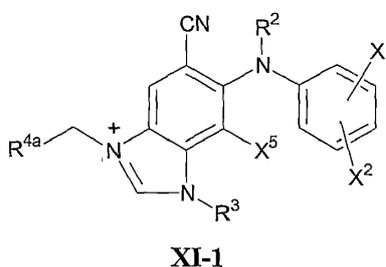
IX-1

30 en donde R^2 , R^3 , X^1 , X^2 y X^5 se definen como en la presente memoria y R^{4a} es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cicloalquilalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, arilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilo, en donde dichas porciones de alquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicloalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_4$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, heterocicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$ y $-\text{OR}^8$.

35 El grupo amida del compuesto de Fórmula **IX-1** se reduce a continuación para proporcionar un compuesto intermedio representado por la Fórmula **X-1**



5 en donde R², R³, R^{4a}, X¹, X² y X⁵ se definen como en la presente memoria. Los agentes reductores adecuados incluyen, pero no se limitan a, agentes reductores de tipo borano (por ejemplo, BH₃·THF) en un solvente apropiado tal como THF. Alternativamente, se puede formar directamente un compuesto de Fórmula X-1 a partir de un compuesto de Fórmula VIII-I como se muestra en la Figura 7 por reacción con un agente alquilante como se comenta en el Método D. Ciclación del compuesto de Fórmula X-1 para proporcionar el benzimidazol representado por la Fórmula XI-1



10 en donde R², R³, R^{4a}, X¹, X² y X⁵ se definen como en la presente memoria. La eliminación de grupo R³ de dicho compuesto de Fórmula XI-1 proporciona el compuesto de N-3 benzimidazol de Fórmula Ia-1.

15 Los métodos para eliminar los sustituyentes N-1 de los benzimidazoles son bien conocidos por los expertos en la técnica, y los reactivos y las condiciones de reacción requeridas dependen de la naturaleza del grupo R³. Por ejemplo, cuando el grupo R³ de un compuesto de Fórmula XI-1 es N-alquilo, N-alilo, N-bencilo, -C(O)OR⁵ o -COR⁵, eliminación del grupo R³ se puede lograr por hidrogenación. Un sustituyente alilo N-1 también se puede eliminar de un compuesto de Fórmula XI-1 calentando el compuesto de Fórmula XI-1 en presencia de un catalizador organometálico tal como el Rh(PPh₃)₃Cl, también conocido como catalizador de Wilkinson.

20 Los ejemplos de ésteres de ácido fórmico para los métodos de ciclación A, B, C y E incluyen ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo y acetato de formamida.

25 Los Métodos de ciclación A-E de la presente invención descritos anteriormente ofrecen varias ventajas sobre los métodos convencionales para la preparación de derivados de benzimidazol. En primer lugar, solo hay unos pocos ejemplos bibliográficos de la conversión de un compuesto arílico diamínico en un benzimidazol (véanse, por ejemplo, G. P. Ellis, R.T. Jones, J. Chem. Soc., Perkin 1, 1974, 903; G.T. Morgan, W.A.P. Challenor, J. Chem. Soc. Trans., 1921, 1537; N.S. Zefirov, et al., Zyk, ECHET98: Electronic Conference on Heterocyclic Chemistry, (1988) 406-408; V. Milata, D. Ilavsky, Organic Proc. And Prep. Int., (1993), 25:703-704), sin embargo, ninguno de los ejemplos referidos implicó sustratos altamente sustituidos tales como los implicados en el procedimiento de la presente invención. Además, en muchos de los ejemplos de la bibliografía, la regioselectividad es incierta (G.T. Morgan, W.A.P. Challenor, J. Chem. Soc. Trans., 1921,1537). Además, los métodos de esta invención son más adecuados para aplicaciones industriales, ya que utilizan reactivos que son menos tóxicos que la mezcla de reactivos de HCl/HCHO utilizados en los métodos convencionales y, por lo tanto, no generan subproductos tóxicos tales como el diclorometil éter.

35 Los términos "alquilo C₁-C₁₀" y "alquilo" como se emplean en la presente memoria se refieren a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada saturada 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 a continuación. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo, heptilo, octilo y similares.

45 Los términos "alqueno C₂-C₁₀" y "alqueno inferior" se refieren a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene de dos a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace, e incluyen, entre otros, etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo y similares, en donde el radical alqueno puede estar

opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z".

5 Los términos "alquinilo C₂-C₁₀" y "alquinilo" 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, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo y similares, en donde el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

10 Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "cicloalquilo" o "cicloalquilo C₃-C₁₀" se refiere a un radical hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de tres a diez átomos de carbono. El término "cicloalquilo" incluye estructuras de cicloalquilo monocíclicas y policíclicas (p. ej., bicíclicas y tricíclicas), en donde las estructuras policíclicas incluyen opcionalmente un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado fusionados con un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo de arilo o heteroarilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente en una o más posiciones sustituibles con varios grupos. Por ejemplo, tales grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₆)amino, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, monoalquil(C₁-C₆)aminoalquilo C₁-C₆ o dialquil(C₁-C₆)aminoalquilo C₁-C₆.

20 El término "heteroalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada saturada de uno a doce átomos de carbono, en donde al menos uno de los átomos de carbono se reemplaza por un heteroátomo seleccionado entre N, O o 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 al final del radical). El radical heteroalquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. El término "heteroalquilo" abarca radicales alcoxi y heteroalcoxi.

30 Los términos "heterocicloalquilo", "heterociclo" o "heterociclilo" se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos en el anillo en el cual al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los átomos del anillo restantes C, en donde uno o más átomos del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. El radical puede ser un radical carbonado o un radical heteroatómico. El término incluye adicionalmente los sistemas de anillos fusionados bicíclicos y tricíclicos, que incluyen un heterociclo fusionado uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos. "Heterocicloalquilo" también incluye radicales en los que los radicales heterocíclicos se fusionan con anillos aromáticos o heteroaromáticos. Los ejemplos de anillos heterocicloalquílicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirranilo, dihidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, 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-pirranilo, 4H-pirranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropirranilo, 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. Los radicales espiro también se incluyen dentro del alcance de esta definición. Los grupos anteriores, puesto que se obtienen de los grupos enumerados anteriormente, pueden estar unidos por C o unidos por N cuando sea 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 el que 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con radicales oxo (=O) es 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclos de la presente memoria están sin sustituir o, según se especifica, sustituidos en una o más posiciones sustituibles con varios grupos. Por ejemplo, dichos grupos heterociclos pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₆)amino, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, monoalquil(C₁-C₆)aminoalquilo C₁-C₆ o dialquil(C₁-C₆)aminoalquilo C₁-C₆.

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

60 El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5, 6 o 7 miembros que incluye sistemas de anillos fusionados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo,

naftiridinilo, y fupiridinilo. Los radicales espiro también se incluyen dentro del alcance de esta definición. Los grupos heteroarilo están opcionalmente mono-, di- o trisustituidos con, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y heterocicloalquilo C₃-C₆.

5 El término "arilalquilo" significa un radical alquilo (como se define anteriormente) sustituido con uno o más radicales arilo (también como se define anteriormente). Los radicales arilalquilo más preferidos son arilalquilos C₁-C₃. Los ejemplos incluyen bencilo, feniletilo y similares.

10 El término "heteroarilalquilo" significa un radical alquilo (como se define anteriormente) sustituido con un radical heteroarilo (también como se define anteriormente). Los radicales heteroarilalquilo más preferidos son heteroarilalquilos C₁-C₃ de 5 o 6 miembros. Los ejemplos incluyen oxazolimetilo, piridiletilo y similares.

15 El término "heterociclilalquilo" significa un radical alquilo (como se define anteriormente) sustituido con un radical heterociclilo (también definido anteriormente). Los radicales heterociclilalquilo más preferidos son heterociclilalquilos C₁-C₃ de 5 o 6 miembros. Los ejemplos incluyen tetrahidropiranilmetilo.

20 El término "cicloalquilalquilo" significa un radical alquilo (como se define anteriormente) sustituido con un radical cicloalquilo (también definido anteriormente). Los radicales heterociclilo más preferidos son cicloalquilalquilos C₁-C₃ de 5 o 6 miembros. 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.

25 En general, los diversos radicales 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, pero no se limitan a, oxo (con la condición de que no esté en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, 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.

35 Se debe entender que en casos en los que se utilizan dos o más radicales en sucesión para definir un sustituyente anclado a una estructura, el primer radical nombrado se considera terminal y el último radical nombrado se considera anclado a la estructura en cuestión. Así, por ejemplo, el radical arilalquilo está anclado a la estructura en cuestión por el grupo alquilo.

40 Ciertos compuestos preparados de acuerdo con un procedimiento de la presente invención pueden existir como dos o más formas tautoméricas. Las formas tautoméricas de los compuestos pueden intercambiarse, por ejemplo, a través de enolización/desenolización y similares. Por consiguiente, la presente invención incluye la preparación de todas las formas tautoméricas de los compuestos de Fórmulas **Ia-1**, **Ia-2 Ib-1** y **Ib-2** en donde R⁴ es hidrogeno.

Esta invención también abarca compuestos de Fórmulas **VIII-1**, **VIII-2**, **XI-1**, **Ia-1**, **Ia-2 Ib-1** y **Ib-2**.

45 Esta invención incluye adicionalmente solvatos de compuestos de Fórmula **VIII-1**, **VIII-2**, **XI-1**, **Ia-1**, **Ia-2 Ib-1** y **Ib-2**. El término "solvato" se refiere a un agregado de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente.

50 Esta invención también abarca sales de compuestos de Fórmula **VIII-1**, **VIII-2**, **XI-1**, **Ia-1**, **Ia-2 Ib-1** y **Ib-2**. Es decir, un compuesto de la invención puede poseer un grupo suficientemente ácido, suficientemente alcalino o ambos grupos funcionales, y, en consecuencia, reaccionar con cualquiera de una serie de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal. Los ejemplos de sales incluyen aquellas sales preparadas por reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, tales como sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacos, 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-hidroxitiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, 60 naftaleno-2-sulfonatos, y mandelatos.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal deseada puede prepararse 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,

5 ácido fosfórico y similares, 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, y ácido piranosidilo, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como el ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluensulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

10 Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal deseada se puede preparar por medio de cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica. Las sales inorgánicas preferidas son aquellas formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, bario y calcio. Las sales de bases orgánicas preferidas incluyen, por ejemplo, amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxiethylamonio, bis(2-hidroxiethyl)amonio, feniletilbencilamina, dibenciletilendiamina y sales similares. Otras sales de radicales ácidos pueden incluir, por ejemplo, aquellas sales formadas con procaína, quinina y N-metilglucosamina, más sales formadas con aminoácidos básicos tales como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina.

15 Los compuestos de la invención pueden prepararse utilizando las rutas de reacción y los esquemas de síntesis que se describen en la presente memoria, empleando los mecanismos disponibles en la técnica utilizando sustancias de partida que están fácilmente disponibles o se pueden sintetizar utilizando métodos conocidos en la técnica.

20 Los compuestos representativos de la presente invención, que están abarcados por la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los compuestos de los ejemplos y las sales de adición de ácido o base de los mismos. Se pretende que los ejemplos que se presentan a continuación ilustren realizaciones concretas de la invención, y no se pretende que limiten el alcance de la memoria descriptiva o las reivindicaciones de ninguna manera.

25 Ejemplos

El ejemplo y las preparaciones proporcionadas a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y los métodos para preparar tales compuestos. Se debe entender que el alcance de la presente invención no está limitado de ninguna manera por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. Los expertos en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar una serie de otros inhibidores de MEK de la invención, y se considera que los 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 se puede realizar con éxito mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, protegiendo adecuadamente los grupos interferentes, utilizando otros reactivos adecuados 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 la presente memoria o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

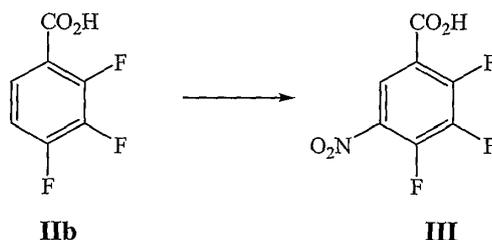
40 En el ejemplo que se describe a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se indican en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron a proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se utilizaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. El tetrahidrofurano (THF), la N,N-dimetilformamida (DMF), el diclorometano, el tolueno, el dioxano y el 1,2-difluoroetano se adquirieron a Aldrich en frascos Sure Seal y se utilizaron como se recibieron.

45 Las reacciones expuestas a continuación se realizaron generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se indique lo contrario) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción fueron equipados típicamente con septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos a través de una jeringa. El material de vidrio se secó al horno y/o se secó con calor.

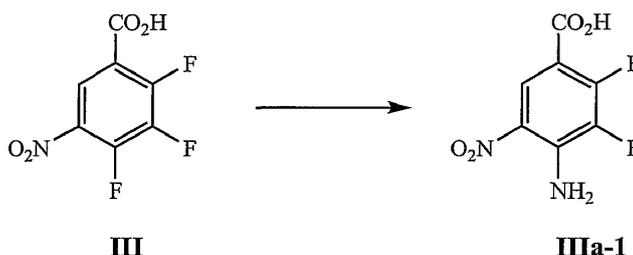
50 Los espectros de RMN H^1 se registraron en un aparato Varian o Buker que funcionaba a 400 o 500 MHz. Los espectros de RMN H^1 se obtuvieron como soluciones de $CDCl_3$ o $DMSO-d_6$ (indicadas en ppm). Se utilizaron otros disolventes de RMN cuando fue necesario. Cuando se informa sobre multiplicidades de picos, se utilizan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, son referidas en hercios (Hz).

55 Ejemplo 1

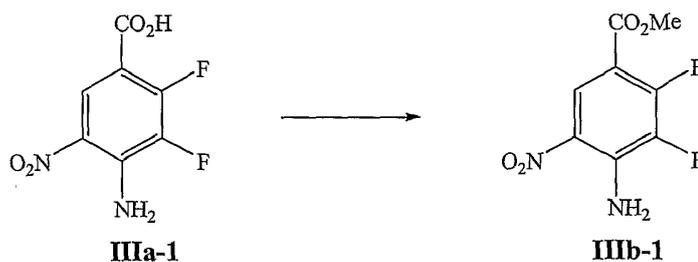
Preparación de ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico



Etapa A: Ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitrobenzoico: Se añadió HNO₃ humeante al 90% (549,0 g, 7,84 moles corregidos para 90% en peso, 1,26 equiv.) a 2,0 L (3,35 kg) de H₂SO₄ concentrado a lo largo de 18 minutos con agitación. La solución de HNO₃ se agregó a continuación a una mezcla de ácido 2,3,4-trifluorobenzoico (1094 g, 6,21 mol, 1 equiv.) en 3,3 L (5,85 kg) de H₂SO₄ concentrado en un segundo matraz con baño de agua helada enfriando durante una hora. Cuando se completó la adición, se dejó que la solución de reacción se calentara a temperatura ambiente. Después de 5 horas, la reacción se completó según lo determinado mediante HPLC y la mezcla de reacción (solución de color pardo) se vertió en una mezcla agitada mecánicamente de 10,6 kg de agua destilada y 11,8 kg de hielo durante 10 minutos. La suspensión de color amarillo se enfrió a 14°C, se agitó durante 2 horas y a continuación se filtró. La torta se enjuagó con 4,0 L de agua destilada y a continuación con 5 L de heptano. La torta húmeda se secó al horno durante la noche. Los sólidos brutos (1,791 kg) se agitaron a continuación en 16 L de agua destilada (9 vol.), se filtraron y se secaron al horno a 55°C a alto vacío durante la noche para producir 1035,9 g (75%) de ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitrobenzoico en forma de un sólido de color amarillento. La HPLC fue 98 a% (220 nm) y 100% (254 nm). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (1H, dt aparente, J 1,9, 7, Ar-H); RMN F¹⁹ (376 MHz, DMSO-d₆) δ 15 - 153,9, -131,5, -120,9. RMN C¹³ (100 MHz, DMSO-d₆) δ 117 (C, m), 124 (CH, s ancho), 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.

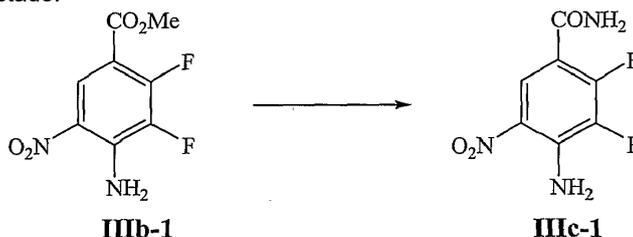


Etapa B: Ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzoico: A una mezcla de ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitrobenzoico (167,2 g, 0,756 mol, 1 equiv.) en 400 mL de agua destilada se le añadió hidróxido de amonio concentrado (solución en NH₃ al 28%; 340 g, 380 ml, 4,23 moles, 5,6 equiv.) asegurando que la temperatura interna estuviera por debajo de 6,0°C durante 2-2,5 horas. La mezcla se agitó durante 50 minutos y a continuación se calentó a temperatura ambiente durante 3-4 horas. Cuando la reacción se completó en >90% según lo determinado mediante HPLC, la mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo y a continuación se añadió gota a gota HCl concentrado (350 ml) para ajustar el pH = 2. La suspensión se agitó durante 1 hora enfriando con un baño de hielo y a continuación se filtra. La torta se enjuagó con 1 L de agua destilada y a continuación con 350 mL de MTBE. La torta se secó al horno a 48°C durante la noche para proporcionar 134,9 g de un sólido de color amarillo. La HPLC fue 83,6 a% (220 nm) y 96,96 a% (254 nm). El producto filtrado de MTBE se concentró en un evaporador rotativo y se bombeó durante la noche para proporcionar 9,9 g de una segunda cosecha como un sólido de color amarillo: la HPLC fue 81,1 a% (220 nm) y 95,40 a% (254 nm). El rendimiento combinado de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzoico fue de 144,8 g (88%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,0 (2H, br s, NH₂) 8,42 (1H, dd, J 1,5, 7,6, Ar-H); RMN F¹⁹ (376 MHz, DMSO-d₆) δ - 153,9, -129,0. RMN C¹³ (100 MHz, DMSO-d₆) 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.

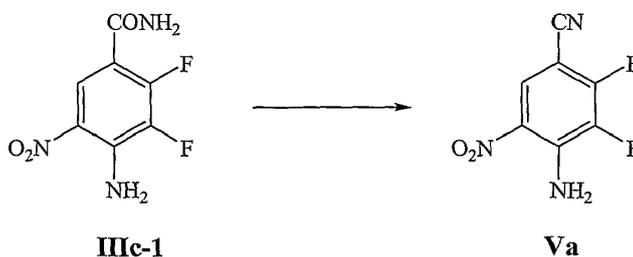


40

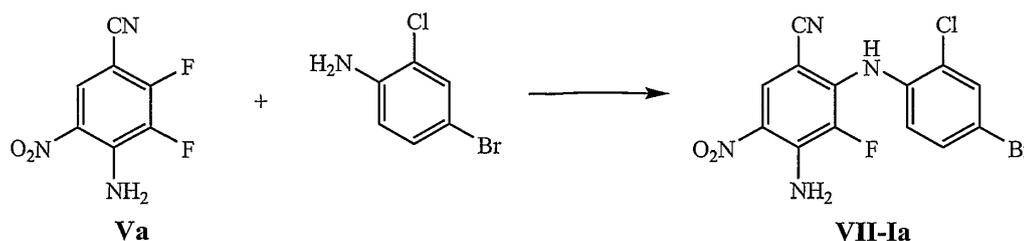
Etapa C: Éster metílico de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzoico: Se añadió TMSCI (132 g, 1,21 moles, 2,0 equiv.) durante 5 minutos a una suspensión de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzoico (132,3 g, 0,607 moles, 1 equiv.) en 325 mL de MeOH. La mezcla se calentó a reflujo durante 15 horas. Cuando se completó la reacción según se determinó mediante HPLC, la mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo durante 45 minutos. La mezcla de reacción se filtró y la torta se lavó con 65 mL de MeOH. La torta húmeda se secó durante la noche a 55°C a alto vacío para proporcionar 128,8 g (92%) de éster metílico de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzoico. La HPLC fue de 97,9 a% (220 nm) y 99,2 a% (254 nm). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,84 (3H, s, OMe), 8,1 (2H, br s, NH_2), 8,43 (1H, dd aparente, J 1,9, 7,2, Ar-H). RMN ^{19}F (376 MHz, D $_6$ DMSO) δ -153,6, -129,2. RMN C_1^3 (100 MHz, DMSO- d_6) δ 52 (CH_3O), 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 $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3433, 3322, 1699, 1637, 1548, 1342, 1234. MS APCI (-) m/z 231 (M-1) detectado.



Etapa D: 4-Amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzamida: Una mezcla de éster metílico de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzoico (150 g, 0,646 moles) en NH_4OH 14 M (1 L, 14 moles, ~ 7 vol) se agitó a temperatura ambiente. Después de 8 días, el análisis de HPLC mostró que la reacción casi se había completado. El producto sólido se retiró por filtración, se lavó con agua (2 x 200 mL) y a continuación se secó a 50°C en un horno de vacío para proporcionar 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzamida (118,7 g, rendimiento del 85%) en forma de un polvo de color amarillo. HPLC 93,3 a%. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65 (2H, br s, NH_2), 7,83 (2H, br s, NH_2), 8,30 (1H, dd aparente, J 1,5, 7,2, Ar-H). RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -130, -154. C_1^3 (100 MHz, DMSO- d_6) δ 110,7 (C, d, J 12), 123,8 (CH, s), 128,1 (C, s), 139,5 (C, dd, J 14, 4), 139,6 (CF, dd, J 243, 17), 151,7 (CF, dd, J 257, 11), 163,4 (C, s). IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3496, 3419, 3385, 3179, 1653, 1279, 1240. MS APCI (-) 216 (M-1) detectado.

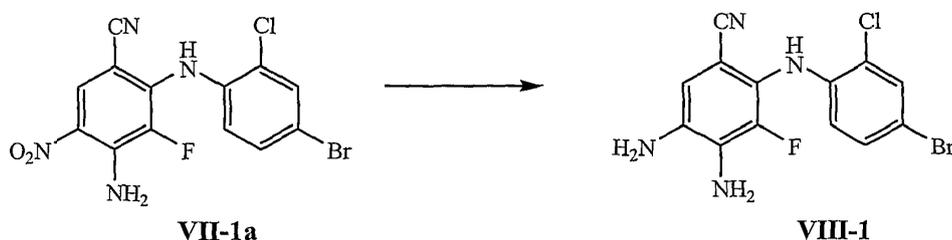


Etapa E: 4-Amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzonitrilo: A una suspensión agitada de 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzamida (90 g, 0,416 moles) en acetonitrilo (630 mL) se le añadió POCl_3 (96 mL, 1,04 moles) en una porción. La mezcla se calentó a 70°C y, a medida que avanzaba la reacción, la suspensión se convirtió en una solución de color pardo. Después de 1,5 horas, el análisis de HPLC mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a 30°C, a continuación se añadió a agua (4,5 L) durante 30 minutos mientras la temperatura se mantuvo a 17-25°C. La suspensión de color amarillo brillante resultante se agitó durante 1 hora, se filtró a vacío y el sólido restante se secó a continuación en un horno de vacío a 50°C para proporcionar 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzonitrilo en forma de un sólido de color amarillo. (74,4 g, 90% de rendimiento). HPLC 95 a%. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,30 (2H, br s, NH_2), 8,53 (1H, dd aparente, J 1,8, 6,4, Ar-H). RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -128, -152. C_1^3 (100 MHz, DMSO- d_6) δ 87,1 (C, d, J 15), 113,6 (C, d, J 4), 128,6 (CH, s), 128,8 (C, d, J 5), 139,3 (CF, dd, J 245, 14), 141,5 (C, dd, J 13, 5), 152,8 (CF, dd, J 259, 12). IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3446, 3322, 2235, 1647, 1551, 1287, 1275. MS APCI (-) 198 (M-1) detectado, APCI (+) 200 (M + 1) detectado.



Etapa F: 4-Amino-2-(4-bromo-2-clorofenilamino)-3-fluoro-5-nitrobenzonitrilo: A una solución agitada de KtObu (321

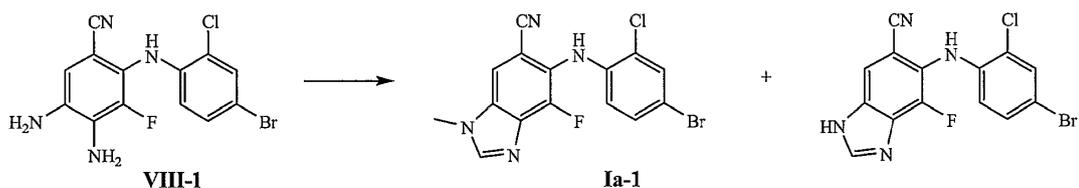
mL, 1M en THF, 0,321 moles), bajo nitrógeno, a 10°C, se le añadió 4-bromo-2-cloroanilina (22,8 g, 0,11 moles). La mezcla se volvió rápidamente de color púrpura oscuro y se dejó agitando a 7-10°C durante 10 minutos antes de añadir 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzonitrilo (20 g, 0,10 moles) en THF (150 mL) a lo largo de 10 minutos. Después de completar la adición, la mezcla se dejó calentando a temperatura ambiente y a continuación se agitó durante la noche. El análisis mediante HPLC indicó que quedaba 8% de sustancia de partida. Se añadieron KtOBu adicionales (20 mL, 0,2 equiv., de 1M en THF) y 4 bromo-2-cloroanilina (1 g, 0,005 moles), pero después de 4 horas adicionales aún quedaba material de partida. La mezcla se enfrió a continuación a 10°C y se trató con HCl (ac.) 2 N (140 mL) en una porción (la temperatura aumentó a 30°C), a continuación metanol (140 mL). Después, se añadieron cantidades adicionales de agua (150 mL) y metanol (200 mL) y la mezcla se concentró hasta obtener una suspensión espesa. A continuación se añadió metanol (300 mL), la mezcla se concentró nuevamente y los sólidos se filtraron a través de un embudo de fritas gruesas y se lavaron con metanol (200 mL). Una vez que los sólidos comenzaron a secarse, se lavaron con agua (200 mL) y nuevamente con metanol (100 mL), a continuación se secaron en un horno de vacío durante la noche a 50°C, para proporcionar 25 g de 4-amino-2-(4-bromo-2-clorofenilamino)-3-fluoro-5-nitrobenzonitrilo en forma de un sólido de color canela claro (ensayo de ~93% mediante HPLC). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,17 (1H, d, J 8,6, Ar-H), 7,50 (1H, dd, J 8,6, 2,0, Ar-H), 7,76 (1H, d, J 2, Ar-H), 7,79 (2H, br s, NH_2), 8,26 (1H, s, Ar-H), 8,85 (1H, br s, NH). RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -144. C_1^3 (100 MHz, DMSO- d_6) δ 89,5 (C, d, J 4), 116,3 (C, d, J 4), 117,6 (CH, s), 126,7 (C, d, J 5), 127,3 (CH, s), 129,6 (C, s), 130,1 (C, d, J 2), 131,4 (CH, s), 132,4 (CH, s), 137,4 (C, d, J 11), 137,9 (C, s), 139,5 (C, d, J 5), 140,9 (CF, d, J 256). IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3448, 3338, 2360, 2342, 2217, 1640, 1539, 1313. MS APCI (-) 385 (M-1) detectado.



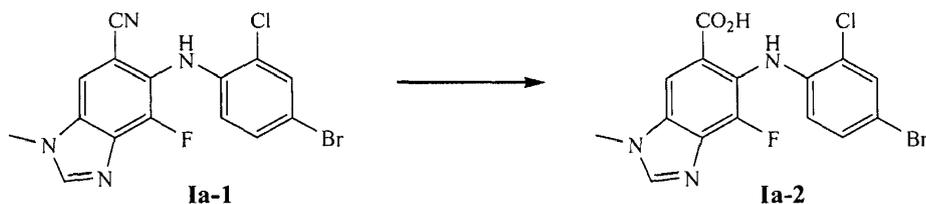
Etapas G: 4,5-Diamino-2-(4-bromo-2-clorofenilamino)-3-fluorobenzonitrilo:

Método 1: A una solución agitada de 4-amino-2-(4-bromo-2-clorofenilamino)-3-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (20,0 g, 51,9 mmoles) en THF (200 mL) y metanol (100 mL) se le añadió polvo de zinc de 10 micras (16 g, 244 mmoles, 4,7 equiv.). A continuación se añadió ácido clorhídrico (35 mL, 12 M, 424 mmoles, 8,2 equiv.) a la mezcla de reacción a una velocidad de mantenimiento de una temperatura interna de ~50°C, momento en el cual el análisis mediante HPLC indicó que no quedaba sustancia de partida. La mezcla se dejó enfriando a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se filtró a través de un embudo de fritas gruesas para eliminar el zinc que no había reaccionado. Al producto filtrado se le añadió agua (200 mL) seguido de NH_4OAc (60 mL, solución acuosa saturada). El pH de la mezcla era entonces de 6-7 y la mayoría de los disolventes orgánicos se eliminaron por evaporación a presión reducida para proporcionar una suspensión de color pardo/púrpura. La suspensión se filtró para proporcionar un sólido de color púrpura que se lavó con agua (4 x 50 mL). El sólido se secó a continuación en el horno de vacío, a 50°C durante la noche para proporcionar 16,0 g de 4,5-diamino-2-(4-bromo-2-clorofenilamino)-3-fluorobenzonitrilo (86% de rendimiento >95% mediante HPLC). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,22 (2H, br s, NH_2), 5,52 (2H, br s, NH_2), 6,24 (1H, d, J 8,7, Ar-H), 6,69 (1H, br s, Ar-H), 7,23 (1H, dd, J 8,6, 2, Ar-H), 7,44 (1H, s, NH), 7,54 (1H, d, J 2,1, Ar-H). RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -141. C_1^3 (100 MHz, DMSO- d_6) δ 98,1 (C, d, J 4), 108,8 (CH, s), 112,5 (C, s), 115,4 (C, s), 118,8 (C, d, J 4), 119,7 (CH, s), 121,4 (C, d, J 14), 129,7 (C, d, J 15), 131,3 (s, CH), 131,9 (CH, s), 135,8 (C, d, J 8), 143,4 (C, s), 146,8 (CF, d, J 235). IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3380, 2203, 1634, 1594, 1519, 1506. MS APCI (-) 355 (M-1) detectado.

Método 2: Una mezcla agitada de 4-amino-2-(4-bromo-2-clorofenilamino)-3-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (200 mg, 0,52 mmoles) y Pt/C al 5% (40 mg) en THF (4 mL) y metanol (2 mL) se hidrogenó bajo 1 atm. de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a continuación a través de un filtro de jeringa y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar un residuo sólido de color canela, que se secó adicionalmente a alto vacío durante 2 horas para proporcionar 171 mg de 4,5-diamino-2-(4-bromo-2-clorofenilamino)-3-fluorobenzonitrilo (84% de rendimiento, a ~90% de ensayo mediante HPLC [- 0,18% de derivado de des-bromo mediante HPLC]). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,22 (2H, br s, NH_2), 5,52 (2H, br s, NH_2), 6,24 (1H, d, J 8,7, Ar-H), 6,69 (1H, br s, Ar-H), 7,23 (1H, dd, J 8,6, 2, Ar-H), 7,44 (1H, s, NH), 7,54 (1H, d, J 2,1, Ar-H). RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -141.



5 **Etapa H: 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carbonitrilo:** A una solución agitada de 4,5-diamino-2-(4-bromo-2-clorofenilamino)-3-fluorobenzonitrilo (5 g, 14 mmoles) y dietoximetano (2,6 mL, 29,5 mmoles) en THF (50 mL) a temperatura ambiente se le añadió ácido sulfúrico concentrado (1,5 mL, 28 mL, 14,1 mmoles) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a continuación a 50°C durante 4 horas, después de lo cual el análisis mediante HPLC indicó que quedaba 6% de sustancia de partida. Se añadió una alícuota adicional de dietoximetano (0,5 mL, 0,2 equiv.) y se continuó calentando a 50°C durante 1,5 horas adicionales, cuando la HPLC indicó que no quedaba sustancia de partida. Se dejó que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente y se trató primero con agua (30 mL) (el pH fue 1), a continuación lentamente con una solución acuosa de hidróxido de sodio (aproximadamente 6 mL, 5N) y más agua (20 mL) hasta que el pH fue 6-7. A continuación se añadió isopropanol (70 mL) y la mayor parte del THF se eliminó en un evaporador rotativo hasta que la mezcla se convirtió en una suspensión espesa de color púrpura, que a continuación se filtró a través de un embudo de fritta media. El residuo sólido de color púrpura se lavó con iPrOH al 50%/agua (2 x 20 mL), a continuación se secó en un horno de vacío a 50°C durante la noche para proporcionar 3,7 g de 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carbonitrilo (69,3% de rendimiento). El análisis mediante HPLC indicó que el material tenía un ensayo de 86%. RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,93 (3H, s, CH₃), 6,26 (1H, d, *J* 8,6, Ar-H), 7,23 (1H, d, *J* 8,8, Ar-H), 7,61 (1H, d, *J* 2,1, Ar-H), 7,89 (s, Ar-H), 8,23 (s, Ar-H), 8,53 (s, NH). RMN F^{19} (376 MHz, DMSO- d_6) δ -134. C_1^3 (100 MHz, DMSO- d_6) δ 32,1 (Me, s), 107,4 (C, d, *J* 2), 109,6 (CH, s), 114,0 (C, d, *J* 4), 115,6 (C, s), 117,7 (C, d, *J* 4), 120,2 (CH, s), 123,6 (C, d, *J* 12), 131,4 (CH, s), 132,1 (CH, s), 136,0 (C, d, *J* 9), 136,4 (C, d, *J* 15), 143 (C, s), 149,6 (CH, s), 150,2 (CF, d, *J* 250). IR ν_{max}/cm^{-1} 2360, 2342, 1507. MS APCI (-) 379 (M-1) detectado.

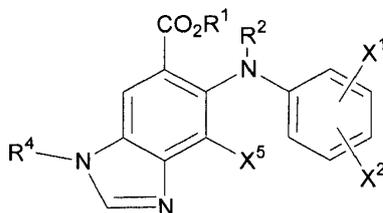


25 **Etapa I: 6-Ácido (4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico:** A una mezcla agitada de 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carbonitrilo (200 mg, 0,53 mmoles) en etanol/agua/THF (razón 2:1:0.3) se le añadió KOH sólido (0,15 g, 5 equiv.). La mezcla se calentó a 85°C durante 16 horas, después de lo cual el análisis mediante HPLC indicó la conversión completa en ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico. RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,92 (3H, s, CH₃), 6,50 (1H, t aparente, *J* 6,2-8,6, Ar-H), 7,31 (1H, d, *J* 8,8, Ar-H), 7,63 (1H, br s, Ar-H), 8,09 (1H, s, NH), 8,41 (1H, s, Ar-H). RMN F^{19} (376 MHz, DMSO- d_6) δ -133.

35 Se pretende que las palabras "comprenden", "que comprenden", "incluyen", "que incluye" e "incluye" cuando se utilizan en esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones, especifiquen la presencia de características, números enteros, componentes o etapas establecidos, pero no excluyen la presencia o adición de una o más características, números enteros, componentes, etapas o grupos de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula **1a-2**

**1a-2**

5

y las sales y solvatos de los mismos, en donde:

10 R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, trialquilsililo o dialquilarilsililo, en donde dichas porciones de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están sustituidas

15 opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 y heterocicloalquilo C_3-C_6 ;
 R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , arilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, $-COR^5$, $-C(O)OR^5$ o $-C(O)NR^5R^6$, en donde dichas porciones de alquilo, alqueno, alquino, bencilo, alilo y arilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre

20 halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 y alquino C_2-C_4 ;
 R^4 es alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilalquilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo, en donde dichas porciones de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterociclilalquilo están sustituidas

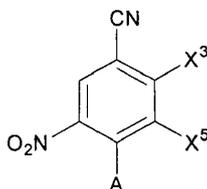
25 opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , $-NR^5R^6$ y $-OR^7$;

30 X^1 se selecciona entre hidrógeno, F, Cl, Br, y I; y X^2 se selecciona entre F, Cl, Br, I y alquilo C_1-C_{10} ;
 X^5 es H, F, Cl, Br, I o alquilo C_1-C_6 ;
 R^5 y R^6 son independientemente, trifluorometilo, $-OR^7$, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo,

o R^5 y R^6 junto con el átomo al que están anclados forman un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde dichos anillos de heteroarilo y heterocíclico están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido y OR^7 ; y

35 R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , arilo o arilalquilo, comprendiendo dicho método:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **Va** o **Vb**



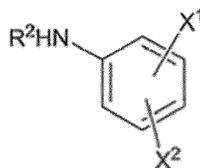
Va: $A = NR^3R^{3a}$

Vb: $A = N_3$

40

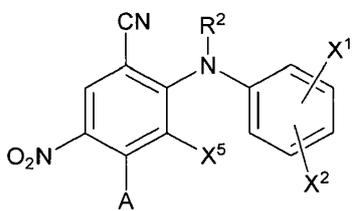
en donde X^3 es F, Cl, Br, I, o un éster sulfonato, R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , bencilo, alilo, arilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, $-COR^5$, $-C(O)OR^5$ o $-C(O)NR^5R^6$, en donde dichas porciones de alquilo, alqueno, alquino, bencilo, alilo y arilalquilo están sustituidas opcionalmente

con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ y alquinilo C₂-C₄, y R^{3a} es hidrógeno, bencilo sustituido o no sustituido, alilo o -C(O)OR⁶, con un compuesto de Fórmula **VI**



VI

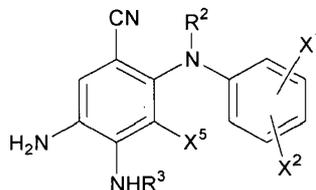
donde X¹ se selecciona entre hidrógeno, F, Cl, Br e I; y X² se selecciona entre F, Cl, Br, I y alquilo C₁-C₁₀, en presencia de una base para proporcionar un compuesto de Fórmula **VII-1a** en donde A es -NR³R^{3a} o un compuesto de Fórmula **VII-1b** en donde A es N₃



VII-1a: A = NR³R^{3a}

VII-1b: A = N₃

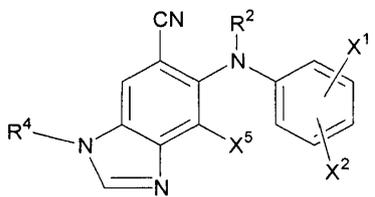
reducir dicho compuesto de Fórmula **VII-1a** o **VII-1b** para proporcionar un compuesto de Fórmula **VIII-1**



VIII-1

en donde cuando A de dicho compuesto de Fórmula **VII-1a** o **VII-1b** es N₃, NH-bencilo, NH-alilo, NHR³ de dicho compuesto de Fórmula **VIII-1** es NH₂;

ciclar dicho compuesto de Fórmula **VIII-1** para proporcionar un compuesto de Fórmula **la-1**

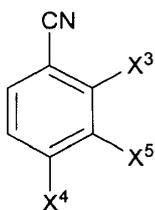


la-1

y convertir el grupo nitrilo de dicho compuesto de Fórmula **la-1** en COOR¹, para proporcionar dicho compuesto de Fórmula **la-2**.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto de Fórmula **Va** o **Vb** se prepara mediante el método de comprende:

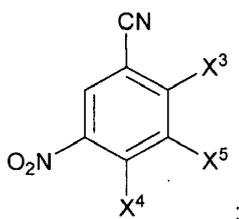
nitroar un compuesto de Fórmula **Ila**



IIa

en donde X^3 y X^4 son independientemente F, Cl, Br, I, o un éster sulfonato y X^5 es H, F, Cl, Br, I o alquilo C_1-C_6 para proporcionar un compuesto de Fórmula **IV**

5



IV

y

10

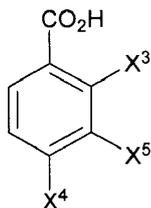
hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula **IV** con (i) un reactivo que contiene o genera amoníaco, (ii) una amina primaria o secundaria distinta de una amina aromática o (iii) un reactivo que libera un grupo que puede ser convertido con posterioridad en una amina, en donde dicho reactivo se selecciona entre (a) un amiduro metálico; (b) un amoníaco protegido; (c) un nucleófilo de nitrógeno que tiene la Fórmula MNR^3R^{3a} en donde M es un metal seleccionado entre Na, K, Li, Cs y Al; y (d) un sililamiduro metálico, en condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X^4 de dicho compuesto de Fórmula **IV**, para proporcionar dicho compuesto de Fórmula **Va** en donde A es NR^3R^{3a} ; o hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula **IV** con (iv) una azida metálica en condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X^4 de dicho compuesto de Fórmula **IV** para proporcionar dicho compuesto de Fórmula **Vb** en donde A es N_3 .

15

20

3. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto de Fórmula **Va** o **Vb** se prepara mediante el método de comprende:

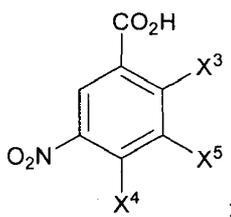
nitrar un compuesto de Fórmula **IIb**



IIb

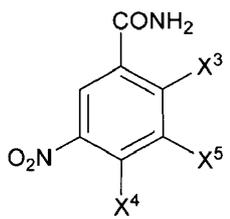
25

en donde X^3 y X^4 son independientemente F, Cl, Br, I, o un éster sulfonato y X^5 es H, F, Cl, Br, I o alquilo C_1-C_6 para proporcionar un compuesto de Fórmula **III**



III

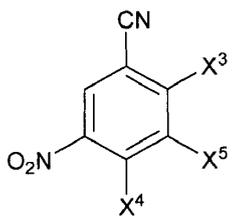
convertir el grupo ácido de dicho compuesto de Fórmula III en un grupo amida primaria para proporcionar un compuesto de Fórmula III d



III d

5

convertir dicho grupo amida de dicho compuesto de Fórmula III d en un grupo nitrilo para proporcionar un compuesto de Fórmula IV



IV

10

y
 hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula IV con (i) un reactivo que contiene o genera amoníaco, (ii) una amina primaria o secundaria distinta de una amina aromática o (iii) un reactivo que libera un grupo que puede ser convertido con posterioridad en una amina, en donde dicho reactivo se selecciona entre (a) un amiduro metálico; (b) un amoníaco protegido; (c) un nucleófilo de nitrógeno que tiene la Fórmula MNR^3R^{3a} en donde M es un metal seleccionado entre Na, K, Li, Cs y Al; y (d) un sililamiduro metálico, en condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X^4 de dicho compuesto de Fórmula IV, para proporcionar dicho compuesto de Fórmula Va en donde A es NR^3R^{3a} ; o hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula IV con (iv) una azida metálica en condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X^4 de dicho compuesto de Fórmula IV para proporcionar dicho compuesto de Fórmula Vb en donde A es N_3 .

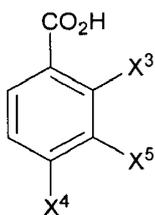
15

20

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto de Fórmula Va o Vb se prepara mediante el método de comprende:

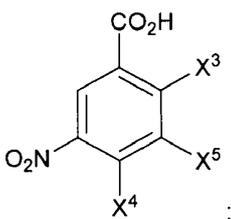
25

nitrar un compuesto de Fórmula II b

**IIb**

en donde X^3 y X^4 son independientemente F, Cl, Br, I, o un éster sulfonato y X^5 es H, F, Cl, Br, I o alquilo C_1-C_6 para proporcionar un compuesto de Fórmula **III**

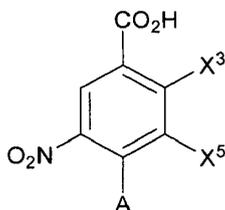
5

**III**

hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula **III** con (i) un reactivo que contiene o genera amoníaco, (ii) una amina primaria o secundaria distinta de una amina aromática o (iii) un reactivo que libera un grupo que puede ser convertido con posterioridad en una amina, en donde dicho reactivo se selecciona entre (a) un amiduro metálico; (b) un amoníaco protegido; (c) un nucleófilo de nitrógeno que tiene la Fórmula MNR^3R^{3a} en donde M es un metal seleccionado entre Na, K, Li, Cs y Al; y (d) un sililamiduro metálico, en condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X^4 de dicho compuesto de Fórmula **III**, para proporcionar un compuesto de Fórmula **IIIa-1** en donde A es NR^3R^{3a} ; o hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula **III** con (iv) una azida metálica en condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X^4 de dicho compuesto de Fórmula **III** para proporcionar un compuesto de Fórmula **IIIa-2** en donde A es N_3

10

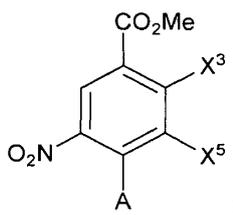
15

**IIIa-1:** $A = NR^3R^{3a}$ **IIIa-2:** $A = N_3$

en donde R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alquenoilo C_2-C_{10} , alquinoilo C_2-C_{10} , bencilo, alilo, arilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, $-COR^5$, $-C(O)OR^5$ o $-C(O)NR^5R^6$, en donde dichas porciones de alquilo, alquenoilo, alquinoilo, bencilo, alilo, y arilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , alquenoilo C_2-C_4 y alquinoilo C_2-C_4 y R^{3a} es hidrógeno, bencilo sustituido o no sustituido, alilo o $-C(O)OR^6$;

convertir el grupo ácido carboxílico de dicho compuesto de Fórmula **IIIa-1** o **IIIa-2** en un éster de ácido carboxílico para proporcionar un compuesto de Fórmula **IIIb-1** o **IIIb-2**

25

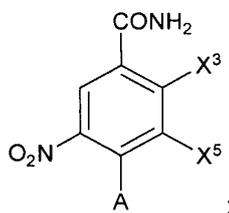


IIIb-1: A = NR³R^{3a}

IIIb-2: A = N₃

convertir el grupo éster de ácido carboxílico de dicho compuesto de Fórmula **IIIb-1** o **IIIb-2** en un grupo amida primaria para proporcionar un compuesto de Fórmula **IIIc-1** o **IIIc-2**

5



IIIc-1: A = NR³R^{3a}

IIIc-2: A = N₃

y
deshidratar el grupo amida primaria de dicho compuesto de Fórmula **IIIc-1** o **IIIc-2** para proporcionar dicho compuesto de Fórmula **Va** o **Vb**

10

5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde dicho reactivo que contiene o genera amoníaco es NH₃ o NH₄OH.

15 6. El procedimiento de la reivindicación 5, en donde dicho compuesto de Fórmula **IV** se hace reaccionar con hidróxido de amonio en exceso en agua a temperatura ambiente.

7. El procedimiento de la reivindicación 5, en donde dicho compuesto de Fórmula **IV** se hace reaccionar con amoníaco acuoso a temperaturas entre 30 y 130°C a 1-5 bar de NH_{3(g)}.

20 8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde dicha amina primaria o secundaria es metilamina, bencilamina, dibencilamina, alilamina, dialilamina o hexametildisilazano.

9. El procedimiento de la reivindicación 2 a 4, en donde dicho amiduro metálico es NaNH₂, KNH₂ o LiNH₂.

25 10. El procedimiento de la reivindicación 2, 3 o 4, en donde dicho amoníaco protegido es una hidroxilamina o una hidrazina.

30 11. El procedimiento de la reivindicación 2 a 4, en donde dicho sililamiduro metálico es (bis)(trimetilsilil)amiduro de litio, (bis)(trimetilsilil)amiduro de sodio o (bis)(trimetilsilil)amiduro de potasio.

12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde dicha azida metálica es NaN₃, KN₃ o LiN₃.

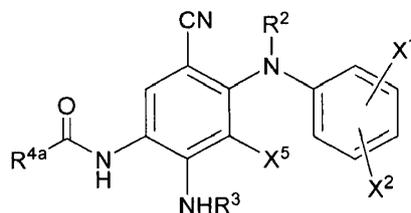
35 13. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde dicha ciclación comprende hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula **VIII-1**, donde R³ es hidrógeno, con dos o más equivalentes de formaldehído o un derivado de formaldehído en presencia de un ácido para proporcionar dicho compuesto de Fórmula **Ia-1** en donde R⁴ es metilo, en donde el derivado de formaldehído es un dialcoximetano tal como dietoximetano o dimetoximetano.

40 14. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde dicha ciclación comprende:

(a)

(i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula VIII-1, en donde R^3 es hidrógeno, con un agente acilante para proporcionar un compuesto de Fórmula IX-1

5

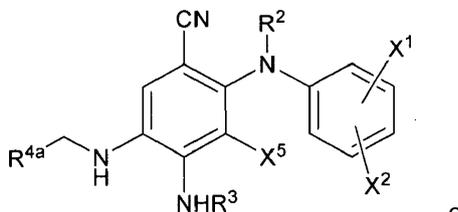


IX-1

en donde R^{4a} es H, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo, y

(ii) reducir el grupo amida de dicho compuesto de Fórmula IX-1 para proporcionar un compuesto de Fórmula X-1

10



X-1

(b) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula VIII-1, en donde R^3 es hidrógeno, con un agente alquilante para proporcionar dicho compuesto de Fórmula X-1; y

15

(c) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula X-1 con (i) ácido fórmico opcionalmente en presencia de un segundo ácido o (ii) un derivado de ácido fórmico en presencia de un segundo ácido para proporcionar dicho compuesto de Fórmula Ia-1,

en donde el derivado de ácido fórmico se selecciona entre ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo, y acetato de formamida.

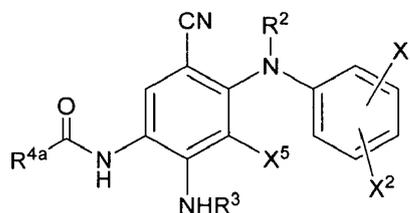
20

15. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde dicha ciclación comprende:

(a)

25

(i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula VIII-1, en donde R^3 no es hidrógeno, con un agente acilante para proporcionar un compuesto de Fórmula IX-1



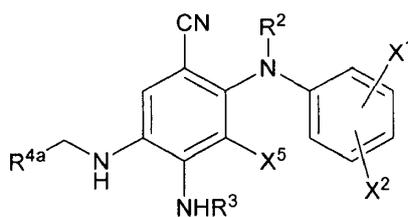
IX-1

en donde R^{4a} es H, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo, y

30

(ii) reducir el grupo amida de dicho compuesto de Fórmula IX-1 para proporcionar un compuesto de Fórmula X-1

35

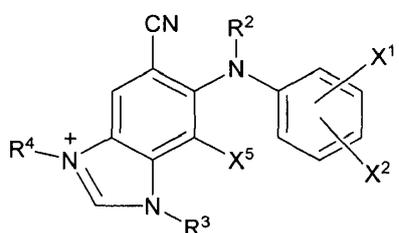


X-1

o

(b) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula VIII-1, en donde R³ no es hidrógeno, con un agente alquilante para proporcionar dicho compuesto de Fórmula X-1;

5 (c) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula X-1 con (i) ácido fórmico opcionalmente en presencia de un segundo ácido o (ii) un derivado de ácido fórmico en presencia de un segundo ácido para proporcionar dicho compuesto de Fórmula XI-1



XI-1

10

y

(d) eliminar el grupo R³ para proporcionar dicho compuesto de Fórmula Ia-1,

en donde el derivado de ácido fórmico se selecciona entre ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo, y acetato de formamida.

15

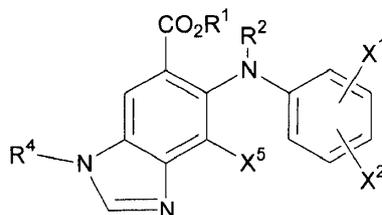
16. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde la conversión de dicho grupo nitrilo en un grupo COOR¹ comprende tratar dicho compuesto de Fórmula Ia-1 con agua o un alcohol en presencia de un ácido o base, con o sin un co-disolvente orgánico.

20

17. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde dicha conversión de dicho grupo nitrilo en COOR¹ comprende tratar dicho compuesto de Fórmula Ia-1 con una nitrilasa para proporcionar dicho compuesto de Fórmula Ia-2 en donde R¹ es H.

25

18. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula Ia-2



Ia-2

y las sales y solvatos de los mismos, en donde:

30

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, trialquilsililo o dialquilarilsililo, en donde dichas porciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y heterocicloalquilo C₃-C₆;

35

R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, arilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, -COR⁵, -C(O)OR⁵ o -C(O)NR⁵R⁶, en donde dichas porciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, bencilo, alilo y

arilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ y alquinilo C₂-C₄;

R⁴ es alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, arilalquilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo, en donde dichas porciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, y heterociclilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro; azido, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, -NR⁵R⁶ y -OR⁷;

X¹ se selecciona entre hidrógeno, F, Cl, Br, o I; y X² se selecciona entre F, Cl, Br, I y alquilo C₁-C₁₀;

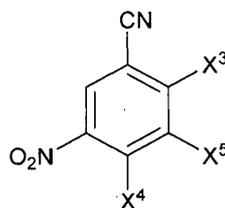
X⁵ es H, F, Cl, Br, I o alquilo C₁-C₆;

R⁵ y R⁶ son independientemente, trifluorometilo, -OR⁷, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocícilo o heterociclilalquilo,

o R⁵ y R⁶ junto con el átomo al que están anclados forman un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde dichos anillos de heteroarilo y heterocíclico están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido y OR⁷; y

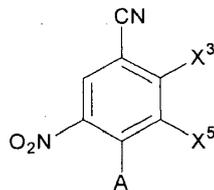
R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, arilo o arilalquilo, comprendiendo dicho método:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **IV**



IV

en donde X³ y X⁴ son independientemente F, Cl, Br, I o un éster sulfonato, con (i) un reactivo que contiene o genera amoníaco, (ii) una amina primaria o secundaria distinta de una amina aromática o (iii) un reactivo que libera un grupo que puede ser convertido con posterioridad en una amina, en donde dicho reactivo se selecciona entre (a) un amiduro metálico; (b) un amoniaco protegido; (c) un nucleófilo de nitrógeno que tiene la Fórmula MNR³R^{3a} en donde M es un metal seleccionado entre Na, K, Li, Cs y Al; y (d) un sililamiduro metálico, en condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X⁴ de dicho compuesto de Fórmula **IV**, para proporcionar un compuesto de Fórmula **Va** en donde A es NR³R^{3a}; o hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula **IV** con (iv) una azida metálica en condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X⁴ de dicho compuesto de Fórmula **IV** para proporcionar un compuesto de Fórmula **Vb** en donde A es N₃

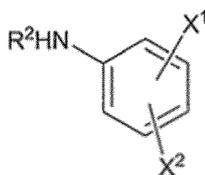


Va: A = NR³R^{3a}

Vb: A = N₃

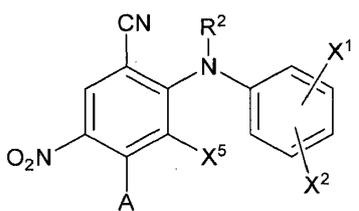
en donde R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, bencilo, alilo, arilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, -COR⁵, -C(O)OR⁵ o -C(O)NR⁵R⁶, en donde dichas porciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, bencilo, alilo y arilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ y alquinilo C₂-C₄, y R^{3a} es hidrógeno, bencilo sustituido o no sustituido, alilo o -C(O)OR⁶;

hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula **Va** o **Vb** con un compuesto de Fórmula **VI**



VI

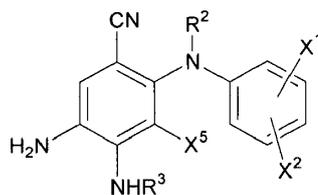
5 donde X¹ se selecciona entre hidrógeno, F, Cl, Br, y I; y X² se selecciona entre F, Cl, Br, I y alquilo C₁-C₁₀, en presencia de una base para proporcionar un compuesto que tiene la Fórmula **VII-1a** en donde A es -NR³R^{3a} o un compuesto de Fórmula **VII-1b** en donde A es N₃



VII-1a: A = NR³R^{3a}

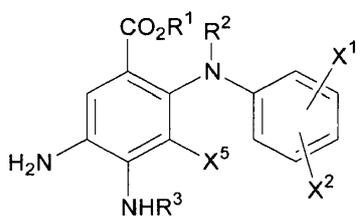
VII-1b: A = N₃

10 reducir dicho compuesto de Fórmula **VII-1a** o **VII-1b** para proporcionar un compuesto de Fórmula **VIII-1**



VIII-1

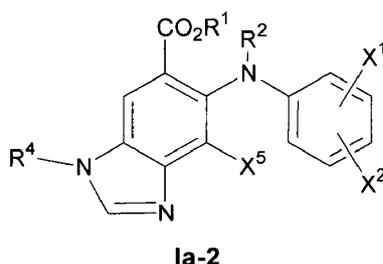
15 en donde cuando A de dicho compuesto de Fórmula **VII-1a** o **VII-1b** es N₃, NH-bencilo, NH-alilo, NHR³ de dicho compuesto de Fórmula **VIII-1** es NH₂; convertir el grupo nitrilo de dicho compuesto de Fórmula **VIII-1** en COOR¹, para proporcionar un compuesto de Fórmula **VIII-2**



VIII-2

20 y ciclar dicho compuesto de Fórmula **VIII-2** para proporcionar dicho compuesto de Fórmula **la-2**.

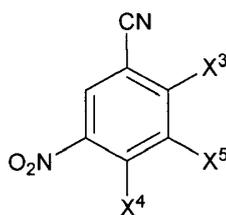
19. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula **la-2**



y las sales y solvatos de los mismos, en donde:

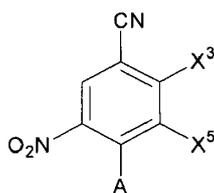
- 5 R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, trialquilsililo o dialquilarilsililo, en donde dichas porciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 y heterocicloalquilo C_3-C_6 ;
- 10 R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , arilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, $-COR^5$, $-C(O)OR^5$ o $-C(O)NR^5R^6$, en donde dichas porciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, bencilo, alilo y arilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 y alquinilo C_2-C_4 ;
- 15 R^4 es alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo, en donde dichas porciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , $-NR^5R^6$ y $-OR^7$;
- 20 X^1 se selecciona entre hidrógeno, F, Cl, Br, y I; y X^2 se selecciona entre F, Cl, Br, I y alquilo C_1-C_{10} ;
- X^5 es H, F, Cl, Br, I o alquilo C_1-C_6 ;
- R^5 y R^6 son independientemente, trifluorometilo, $-OR^7$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo o heterocicilalquilo,
- 25 o R^5 y R^6 junto con el átomo al que están anclados forman un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde dichos anillos de heteroarilo y heterocíclico están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido y OR^7 ; y
- 30 R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , arilo o arilalquilo, comprendiendo dicho método:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IV



IV

- 35 en donde X^3 y X^4 son independientemente F, Cl, Br, I o un éster sulfonato, con (i) un reactivo que contiene o genera amoníaco, (ii) una amina primaria o secundaria distinta de una amina aromática o (iii) un reactivo que libera un grupo que puede ser convertido con posterioridad en una amina, en donde dicho reactivo se selecciona entre (a) un amiduro metálico; (b) un amoníaco protegido; (c) un nucleófilo de nitrógeno que tiene la Fórmula MNR^3R^{3a} en donde M es un metal seleccionado entre Na, K, Li, Cs y Al; y (d) un sililamiduro metálico, en condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X^4 de dicho compuesto de Fórmula IV, para proporcionar un compuesto de Fórmula Va en donde A es NR^3R^{3a} , o hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula IV con (iv) una azida metálica en condiciones que permiten el desplazamiento selectivo de X^4 de dicho compuesto de Fórmula IV para proporcionar un compuesto de Fórmula Vb en donde A es N_3
- 40
- 45

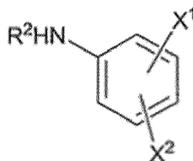


Va: A = NR³R^{3a}

Vb: A = N₃

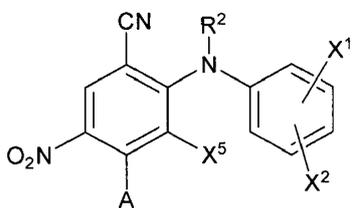
en donde R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alqueniilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, bencilo, alilo, arilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, -COR⁵, -C(O)OR⁵ o -C(O)NR³R⁶, en donde dichas porciones de alquilo, alqueniilo, alquinilo, bencilo, alilo, y arilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alqueniilo C₂-C₄ y alquinilo C₂-C₄, y R^{3a} es hidrógeno, bencilo sustituido o no sustituido, alilo o -C(O)OR⁶;

hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula **Va** o **Vb** con un compuesto de Fórmula **VI**



VI

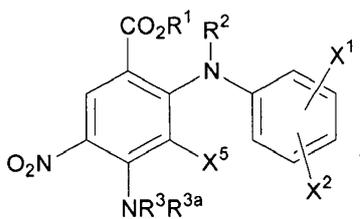
donde X¹ se selecciona entre hidrógeno, F, Cl, Br, y I; y X² se selecciona entre F, Cl, Br, I y alquilo C₁-C₁₀, en presencia de una base para proporcionar un compuesto que tiene la Formula **VII-1a** en donde A es -NR³R^{3a} o un compuesto de Fórmula **VII-1b** en donde A es N₃



VII-1a: A = NR³R^{3a}

VII-1b: A = N₃

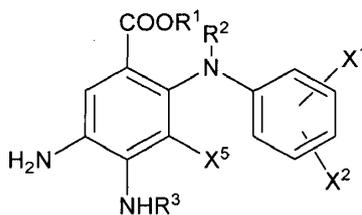
convertir el grupo nitrilo de dicho compuesto de Fórmula **VII-1a** o **VII-1b** en COOR¹, para proporcionar un compuesto de Fórmula **VII-2a** en donde A es NR³R^{3a} o **VII-2b** en donde A es N₃



VII-2a: A = NR³R^{3a}

VII-2b: A = N₃

reducir dicho compuesto de Fórmula **VII-2a** o **VII-2b** para proporcionar un compuesto de Fórmula **VIII-2**



VIII-2

- 5 en donde cuando A de dicho compuesto de Fórmula **VII-2a** o **VII-2b** es N₃, NH-bencilo, NH-alilo, NHR³ de dicho compuesto de Fórmula **VIII-2** es NH₂; y ciclar dicho compuesto de Fórmula **VIII-2** para proporcionar dicho compuesto de Fórmula **1a-2**.

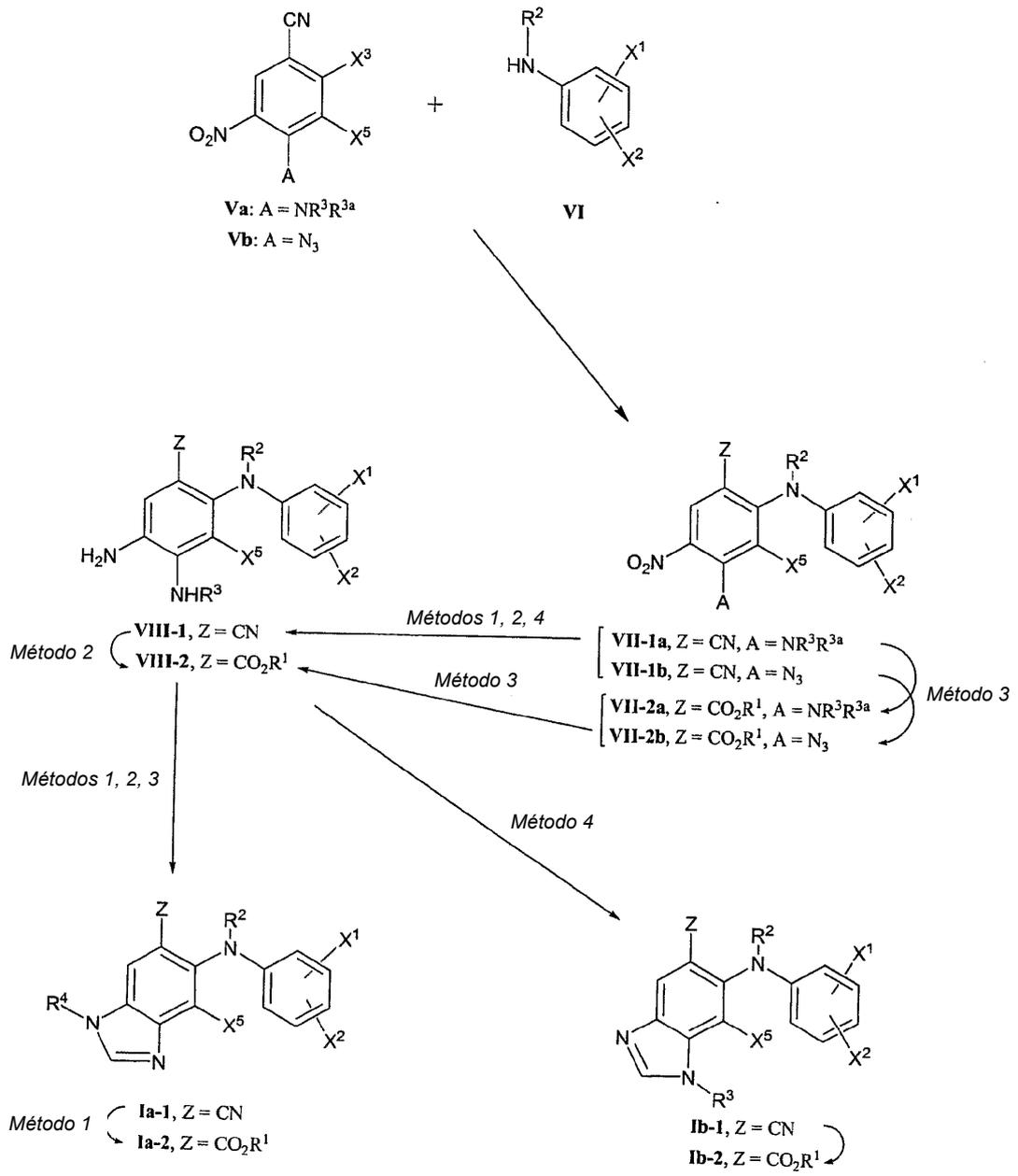


FIG. 1

Método A

$R^3 = H$

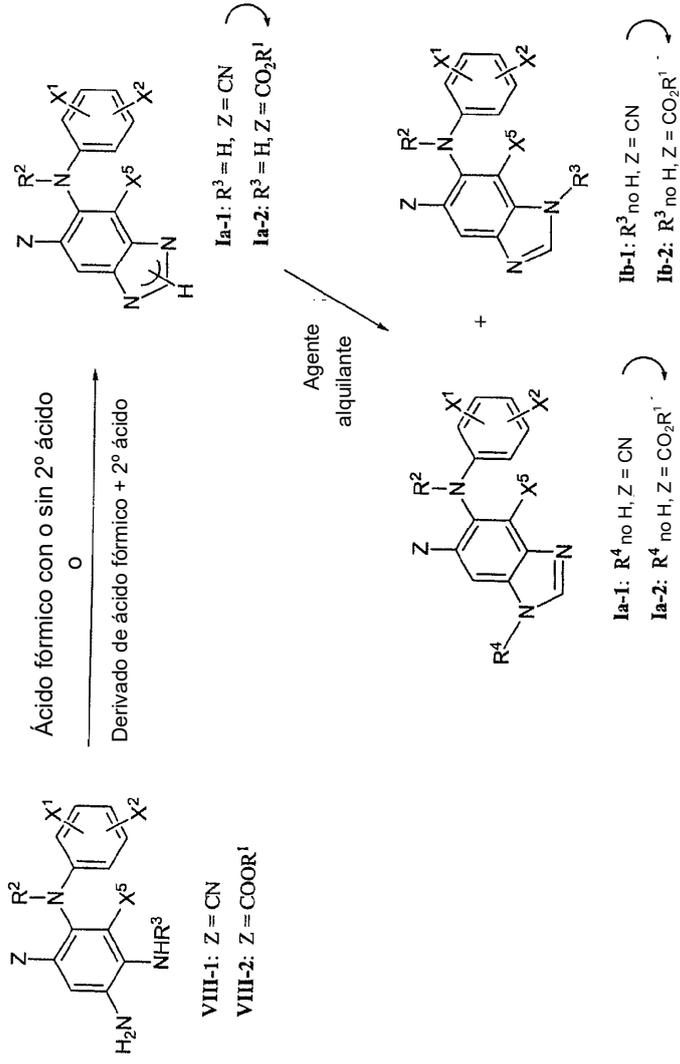
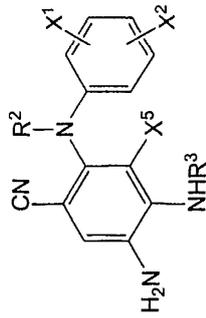


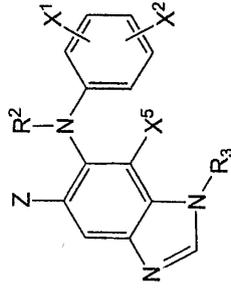
FIG. 3

Método B

$R^3 \neq H$



- (i) ácido fórmico, 2° ácido op.
 $\xrightarrow{\text{O}}$
 (ii) Derivado de ácido fórmico + 2° ácido
 $\xrightarrow{\text{O}}$
 (iii) ≥ 2 eq. de formaldehído o derivado de formaldehído + ácido

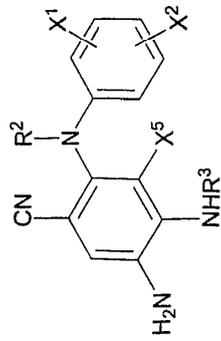


Ib-1: Z = CN
Ib-2: Z = CO₂R¹

FIG. 4

Método C

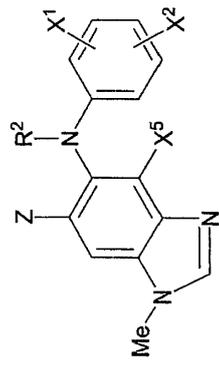
$R^3 = H$



≥ 2 eq. de formaldehído o + ácido



≥ 2 eq. de derivado de formaldehído + ácido



Ia-1: Z = CN
Ia-2: Z = CO₂R¹

FIG. 5

Método D

$R^3 = H$

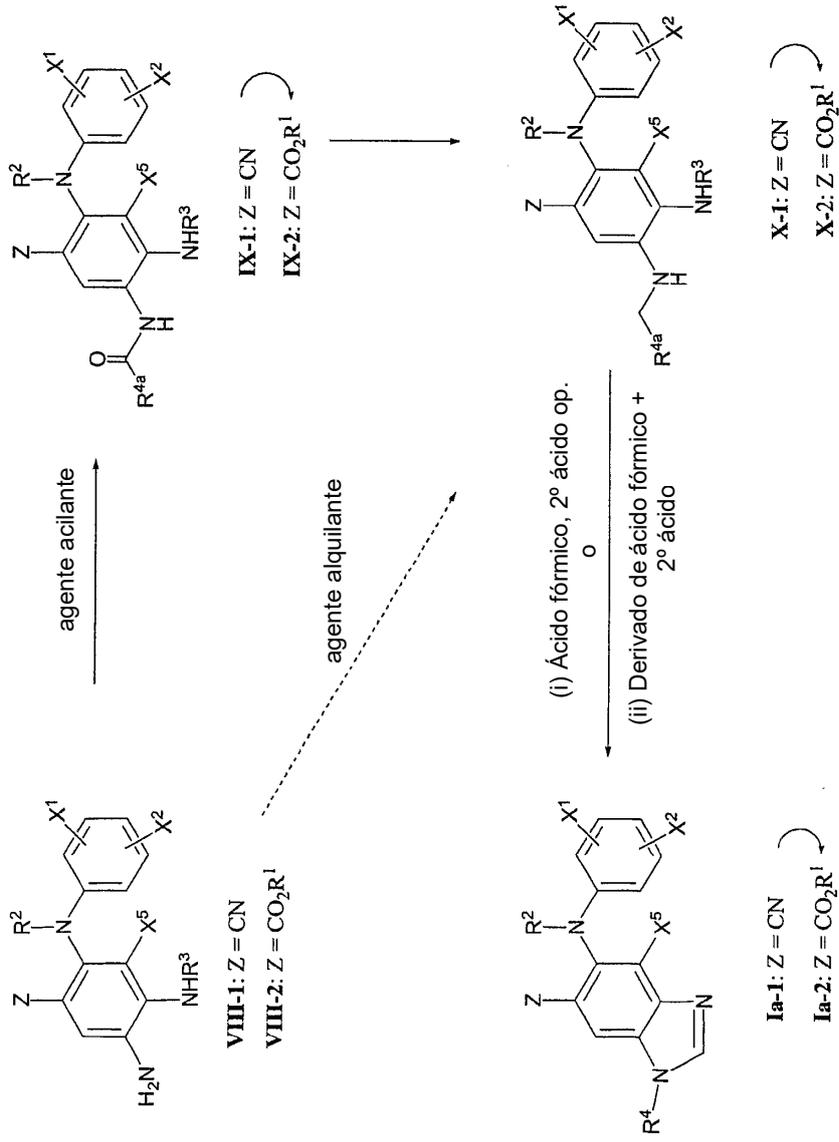


FIG. 6

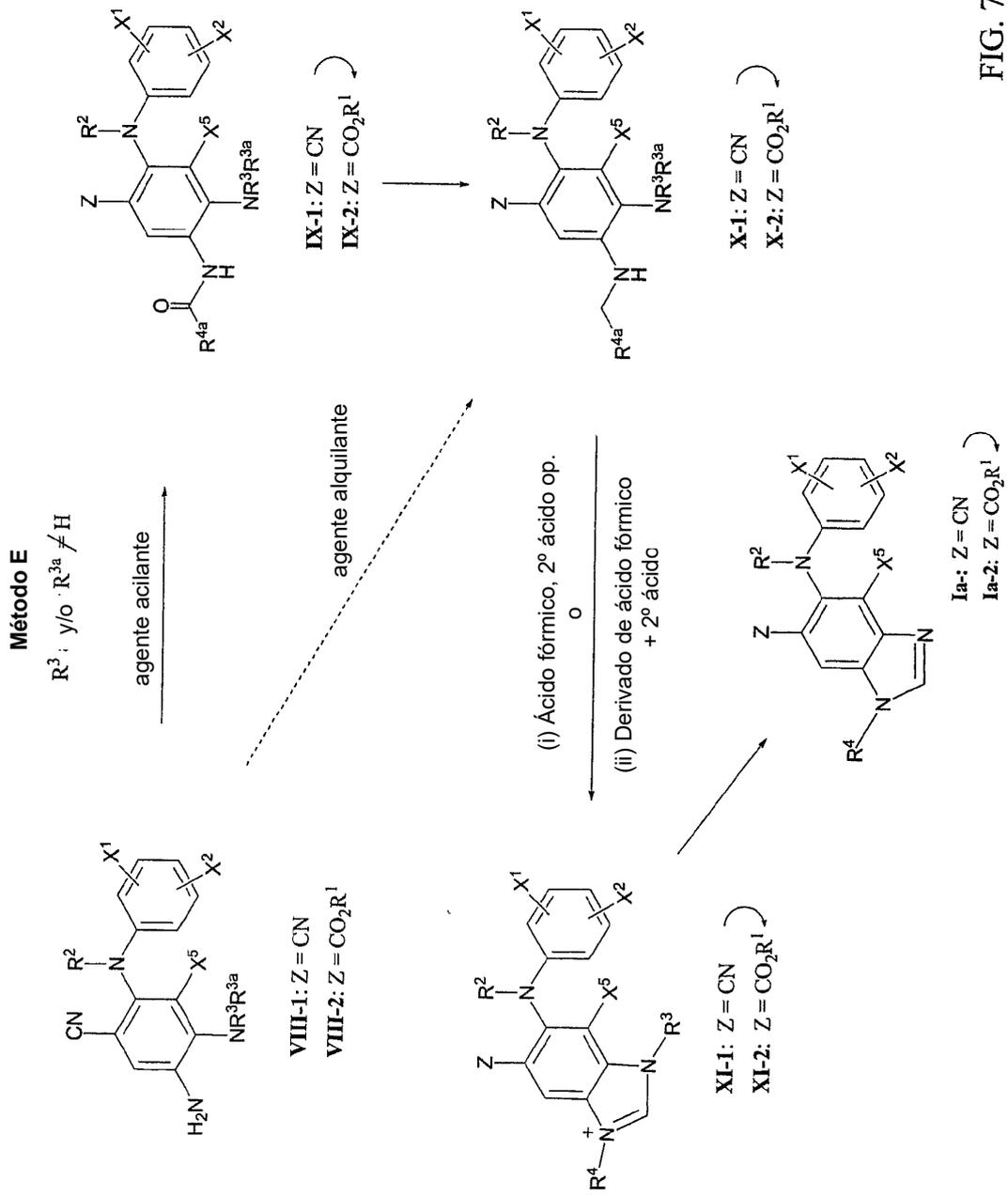


FIG. 7