



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0714202-1 A2**

(22) Data de Depósito: 30/06/2007
(43) Data da Publicação: 19/02/2013
(RPI 2198)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 235/10
C07D 235/12
C07D 235/08
C07D 235/02
C07D 487/04

(54) **Título:** SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE BENZIMIDAZÓIS E AZABENZIMIDAZÓIS CATALISADA POR PALÁDIO

(30) **Prioridade Unionista:** 15/07/2006 EP 06 014789.9

(73) **Titular(es):** Sanofi-Aventis

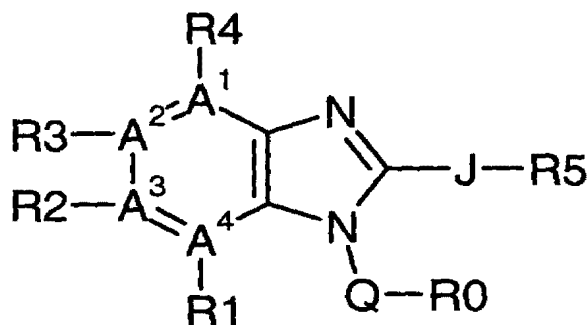
(72) **Inventor(es):** Andreas Lindenschmidt, Jorge Alonso, Marc Nazaré, Matthias Urmann, Nis Halland, Omar Rkyek

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007005816 de 30/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/009348de 24/01/2008

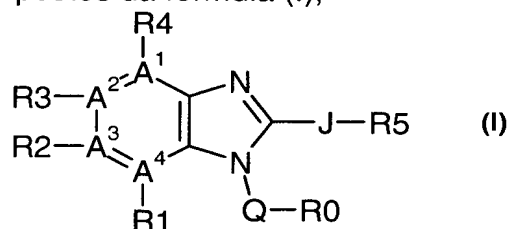
(57) **Resumo:** SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE BENZIMIDAZOIS E AZABENZIMIDAZOIS CATALISADA POR PALÁDIO. A presente invenção refere-se a um processo para a síntese regiosseletiva de compostos da fórmula (1), onde RO; Ri; R2; R3; R4; R5; Ai; A2; A3; A4, O e J têm os significados indicados nas reivindicações. A presente invenção proporciona um processo regiosseletivo, catalisado por paládio direto, para uma ampla variedade de benzimidazóis ou azabenzimidazóis substituídos com N, multifuncionais, as O simétricos, da fórmula (1), começando a partir dos 2-halo-nitroarenos e das amidas substituídas com N, úteis para a produção de substâncias farmacêuticas, agentes diagnósticos, cristais líquidos, polímeros, herbicidas, fungicidas, nematocidas, parasiticidas, inseticidas, acaricidas e antrotopocidas.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE BENZIMIDAZÓIS E AZABENZIMIDAZÓIS CATALISADA POR PALÁDIO**".

Campo da Invenção

- 5 A presente invenção refere-se a um processo para a síntese regiosseletiva de compostos da fórmula (I),



na qual R0; R1; R2; R3; R4; R5; A1; A2; A3; A4, Q e J têm os significados indicados abaixo, que são úteis como intermediários para a preparação de ingredientes farmacêuticamente ativos valiosos.

10 Antecedentes da Invenção

- A presente invenção refere-se a um processo regiosseletivo, catalisado por paládio direto, para a preparação de uma ampla variedade de benzimidazóis ou azabenzimidazóis substituídos com *N*, multifuncionais, assimétricos, da fórmula (I), começando a partir dos 2-halo-nitroarenos e das amidas substituídas com *N*.

- Os benzimidazóis desempenham uma função importante na descoberta de fármacos e podem certamente ser considerados como estruturas privilegiadas na pesquisa farmacêutica (D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, Chem. Rev. 2003, 103, 893-930). A capacidade deste arranjo de benzimidazol de mediar uma interação com uma variedade de alvos biológicos, está bem documentada pela multiplicidade de relatórios sobre a atividade biológica observada, bem como pelo fato de que diversos compostos à base de benzimidazol ou azabenzimidazol estão em desenvolvimento ou são vendidos como fármacos e tornam este tipo de heterociclo um elemento importante para um ingrediente farmacêuticamente ativo valioso. (W. Wienen, M. Entzeroth, J. C. A. Van Meel, J. Stangier, U. Busch, T. Ebner, J. Schmid, H. Lehmann, K. Matzek, J. Kempthorne-Rawson, V. Gladigau, N. H. Huel, *Cardiovascular Drug Rev.* **2000**, 18, 127-

156; N. H. Huel, H. Nar, H. Priepke, U. Ries, J-M. Stassen, W. Wienen, *J. Med. Chem.* 2002, 45, 1757-1766).

Obviamente, o uso de benzimidazóis ou azabenzimidazóis não está limitado à aplicação farmacêutica acima mencionada. Por exemplo, sabe-se bem que os benzimidazóis ou os azabenzimidazóis podem ser úteis em aplicações agrícolas tais como, por exemplo, como herbicidas, fungicidas, nematicidas, parasiticidas, inseticidas, acaricidas e artropodicidas, ou como agentes diagnósticos, cristais líquidos e como polímeros. Em diversos casos, o benzimidazol ou o azabenzimidazol é assimétrico e seletivamente substituído em um dos átomos de nitrogênio da porção de imidazol. Em contraste com a grande importância deste arranjo, ainda não tinha sido descrita nenhuma rota regioseletiva geral para os benzimidazóis ou os azabenzimidazóis substituídos com *N*. Os poucos métodos disponíveis até agora são processos de múltiplas etapas, frequentemente requerendo condições de reação severas, e são restritos na variedade de substratos, têm eficácia de custo insatisfatória e são, assim, de uso limitado (P. N. Preston, em *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 40 (Eds.: A. Weissberger, E. C. Taylor), John Wiley & Sons, Nova York, 1981. P. L. Beaulieu, B. Haché, E. von Moos, *Synthesis* 2003, 1683-1692. D. Yang, D. Fokas, J. Li, L. Yu, C. M. Baldino, *Synthesis* 2005, 47-56; Y. M. Yutilov, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 2005, 89, 159-270). Além disso, é surpreendente que reações catalisadas por paládio tenham sido muito pouco usadas para a construção regioseletiva de um arranjo de benzimidazol substituído com *N* e se é assim, as desvantagens mencionadas não foram eliminadas (Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Ollmann, R.; *J Heterocycl. Chem.* 1994, 31, 775-779). Embora tenham sido descritos protocolos catalisados com paládio para o acoplamento cruzado entre os halogenetos de arila e as amidas, existem muito poucos exemplos empregando os 2-halo-nitroarenos. J. Yin, S. L. Buchwald descrevem em um exemplo o acoplamento do 2-bromo-1-metil-3-nitro-benzeno com a acetamida (*Org. Lett.* 2000, 2, 1101-1104) e R. G. Browning, V. Badarinarayana, H. Mahmud, C. J. Lovely descrevem em um exemplo o acoplamento do 1-bromo-2-nitro-benzeno e

um derivado de pirrolidin-2-ona em rendimento moderado (*Tetrahedron* 2004, 60, 359-365). Entretanto, não foi mostrada nenhuma aplicabilidade geral para o acoplamento cruzado catalisado com paládio dos 2-halo-nitroarenos, em particular dos 2-cloro-nitroarenos, e as amidas substituídas com *N*, e, além disso, não foi feito nenhum uso para a síntese regioseletiva de benzimidazóis ou azabenzimidazóis.

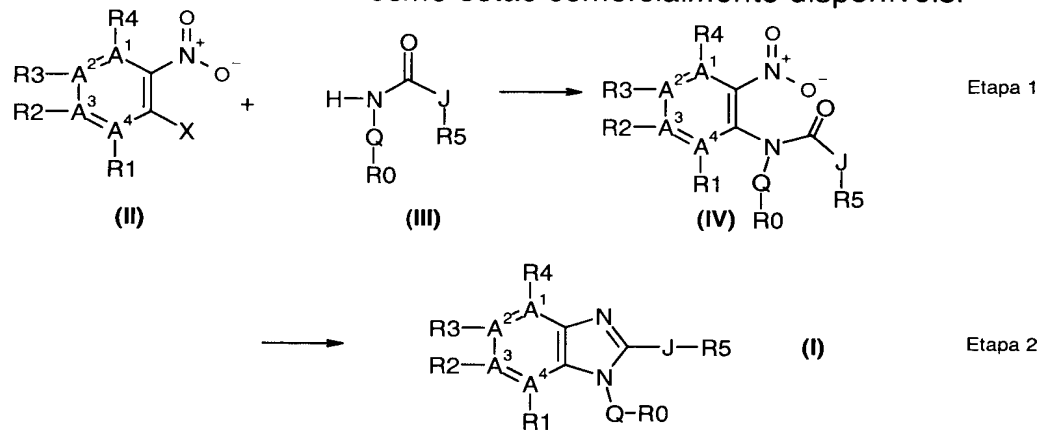
O acesso regioseletivo limitado aos benzimidazóis ou aos azabenzimidazóis substituídos com *N* frequentemente impede a otimização de uma substância de fármaco ou substância potencial com, por exemplo, aplicação agrícola e é acompanhado por eficácia de custo insatisfatória. Assim, a presente invenção é útil na preparação de intermediários ou produtos finais de compostos ativos biológicos em aplicações farmacêuticas e agrícolas.

Resumo da Invenção

A presente invenção proporciona uma rota sintética regioseletiva, catalisada por paládio, direta, para uma ampla variedade de benzimidazóis ou azabenzimidazóis substituídos com *N*, multifuncionais, assimétricos, de fórmula I, partindo dos 2-halo-nitroarenos de fórmula II e das amidas substituídas de fórmula III. Assim, um aspecto da invenção é um método de acoplamento catalisado por paládio eficiente e geral para os 2-halo-nitroarenos substituídos (etapa 1) até os intermediários de fórmula IV. Em um outro aspecto da invenção, proporciona-se um processo eficiente para a aminociclização redutiva subsequente (etapa 2) dos intermediários de fórmula IV, a qual pode ser efetuada com a mistura de reação bruta da etapa 1 ou opcionalmente após a filtração simples através de um recheio de celite utilizando um reagente redutor.

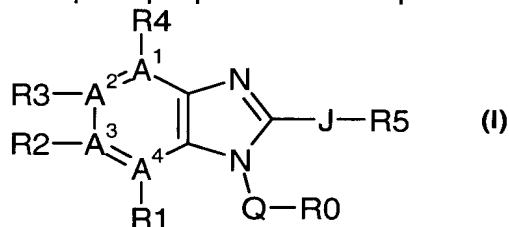
As vantagens do processo proporcionado são que ele compreende um novo método brando e geral, catalítico, regioseletivo, direto, para a síntese de benzimidazóis ou azabenzimidazóis substituídos com *N*, o qual também pode ser efetuada como um procedimento de um vaso. Assim, o processo é de tempo e custo muito compensadores. Além disso, as condições de reação são compatíveis com uma ampla faixa de

grupos funcionais e uma grande variedade de materiais de partida, que são facilmente acessíveis ou mesmo estão comercialmente disponíveis.



Descrição Detalhada da Invenção

5 Um processo para preparar um composto de fórmula I



e/ou todas as formas estereoisoméricas do composto de fórmula I, e/ou as misturas destas formas em qualquer razão, e/ou um sal fisiologicamente tolerado do composto de fórmula I, onde

A1, A2, A3, A4 são, independentemente um do outro, selecionados a partir de átomos de carbono ou nitrogênio para formar, juntamente com os dois átomos de carbono na fórmula I, um anel aromático ou heteroaromático estável;

Q é -(C₁-C₆)-alquilenos, onde o alquilenos é não-substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente um do outro, por R14; ou -(C₃-C₈)-cicloalquila, onde a cicloalquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R14; ou -(C₆-C₁₄)-arila, onde a arila é não-substituída ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituída, independentemente uma da outra, por R13; ou -(C₄-C₁₄)-heteroarila, onde a heteroarila é não-substituída ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituída, independentemente uma da outra, por R13;

J é -(C₁-C₆)-alquilenos, onde o alquilenos é não-substituído ou

mono-, di- ou trissubstituído, independentemente um do outro, por R14; ou -
 (C₃-C₈)-cicloalquila, onde a cicloalquila é não-substituída ou mono-, di- ou
 trissubstituída, independentemente uma da outra, por R14; ou -(C₆-C₁₄)-arila,
 onde a arila é não-substituída ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituída,
 5 independentemente uma da outra, por R13; ou -(C₄-C₁₄)-heteroarila, onde a
 heteroarila é não-substituída ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituída,
 independentemente uma da outra, por R13;

R0, R1, R2, R3, R4 e R5 são, independente um do outro,
 idênticos ou diferentes e são

- 10 a) átomo de hidrogênio,
- b) -(C₁-C₄)-alquila, onde a alquila é não-substituída ou
substituída uma a três vezes por R13,
- c) halogênio,
- d) fenilóxi-, onde o fenilóxi é não-substituído ou substituído uma
15 a três vezes por R13,
- e) -(C₁-C₃)-fluoralquila,
- f) -N(R10)-(C₁-C₄)-alquila, onde a alquila é não-substituída ou
substituída uma a três vezes por R13,
- g) -(C₆-C₁₄)-arila, onde a arila é não-substituída ou mono-, di-, tri-
20 ou quatro vezes substituída, independentemente uma da outra, por R13,
- h) -(C₄-C₁₄)-heteroarila, onde a heteroarila é não-substituída ou
mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituída, independentemente uma da
outra, por R13,
- i) -(C₃-C₈)-cicloalquila, onde a dita cicloalquila é não-substituída
25 ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituída, independentemente uma da
outra, por R13, ou
- j) um resíduo cíclico de 3 a 7 elementos, contendo até 1, 2, 3 ou
4 heteroátomos escolhidos a partir de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, onde
o dito resíduo cíclico é não-substituído ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes
30 substituído, independentemente um do outro, por R13,
- k) -O-CF₃,
- l) -O-(C₁-C₄)-alquila, onde a alquila é não-substituída ou

substituída uma a três vezes por R13,

- m) -NO₂,
- n) -CN,
- o) -OH,
- 5 p) -C(O)-R10,
- q) -C(O)-O-R11,
- r) -C(O)-N(R11)-R12,
- s) -N(R11)-R12,
- t) -N(R10)-SO₂-R10,
- 10 v) -S-R10,
- w) -SO_n-R10, onde n é 1 ou 2,
- x) -SO₂-N(R11)-R12 ou
- y) pelo menos um de R1, R2, R3 ou R4 está ausente se um ou mais de A1, A2, A3 ou A4 for um átomo de nitrogênio,

15 R1 e R2, R2 e R3 ou R3 e R4 formam com os átomos aos quais eles estão unidos um anel de 5 ou 8 elementos, contendo 0, 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos escolhidos a partir de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, onde o dito anel é não-substituído ou substituído uma, duas, três ou quatro vezes por R14,

20 R10 é átomo de hidrogênio, -(C₁-C₃)-fluoralquila ou -(C₁-C₆)-alquila,

R11 e R12 são, independentemente um do outro, idênticos ou diferentes e são

- a) átomo de hidrogênio,
- 25 b) -(C₁-C₆)-alquila, onde a alquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R13,
- c) -(C₆-C₁₄)-arila-, onde a arila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R13,

30 d) -(C₄-C₁₄)-heteroarila, onde a heteroarila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R13 ou

R13 é halogênio, -NO₂, -CN, =O, -OH, -(C₁-C₈)-alquila, -(C₁-C₈)-alcóxi, -CF₃, fenilóxi-, -C(O)-R10, -C(O)-O-R17, -C(O)-N-(R17)-R18, -

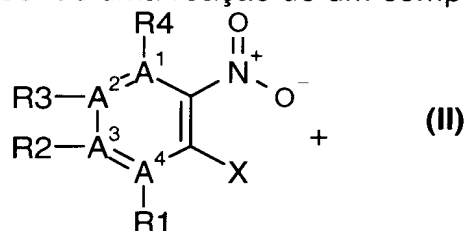
N(R17)-R18, -N(R10)-SO₂-R10, -S-R10, -SO_n-R10, onde n é 1 ou 2, -SO₂-N(R17)-R18, -(C₆-C₁₄)-arila, onde a arila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R14, -(C₄-C₁₄)-heteroarila, onde a heteroarila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R14, -(C₃-C₈)-cicloalquila, onde a dita cicloalquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R14, ou um resíduo cíclico de 3 a 7 elementos, contendo até 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos escolhidos a partir de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, onde o dito resíduo cíclico é não-substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente um do outro, por R14,

R14 é halogênio, -OH, =O, -CN, -CF₃, -(C₁-C₈)-alquila, -(C₁-C₄)-alcóxi, -NO₂, -C(O)-OH, -NH₂, -C(O)-O-(C₁-C₄)-alquila, -(C₁-C₈)-alquilsulfonila, -C(O)-NH-(C₁-C₈)-alquila, -C(O)-N-[(C₁-C₈)-alquila]₂, -C(O)-NH₂, -S-R10, -N(R10)-C(O)-NH-(C₁-C₈)-alquila, ou -N(R10)-C(O)-N-[(C₁-C₈)-alquila]₂,

R17 e R18 são, independentemente um do outro, idênticos ou diferentes e são

- a) átomo de hidrogênio,
- b) -(C₁-C₆)-alquila,
- c) -(C₆-C₁₄)-arila- ou
- d) -(C₄-C₁₄)-heteroarila,

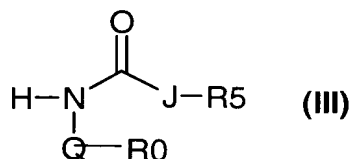
o dito processo compreende uma reação de um composto de fórmula II



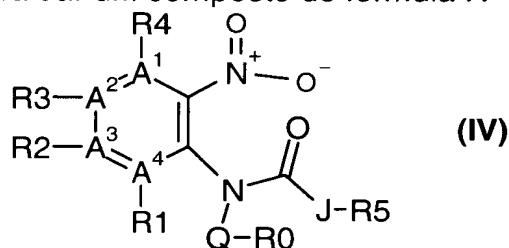
onde R1, R2, R3, R4, A1, A2, A3 e A4 são como definidos na fórmula I e

X é Cl, Br, I, triflato ou nonaflato, com um composto de fórmula

III



onde Q, J, R0 e R5 são como definidos na fórmula I, na presença de um catalisador de paládio, uma base, um ligante e um solvente aprótico, para dar um composto de fórmula IV



e a conversão do composto de fórmula IV em um composto de fórmula I, na presença de um reagente redutor e um segundo solvente, e
 5 opcionalmente o composto de fórmula I é convertido em seu sal fisiologicamente tolerado.

A presente invenção também se refere a um processo para a preparação de um composto de fórmula I, onde

10 A1, A2, A3 e A4, juntamente com os dois átomos de carbono na fórmula I, formam um benzeno, pirazina, piridazina, piridina, pirimidina, triazina ou tetrazina,

Q é -(C₁-C₆)-alquilenos, onde o alquilenos é não-substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente um do outro, por R14;

15 -(C₃-C₆)-cicloalquila, onde a cicloalquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R14; fenila, onde a fenila é não-substituída ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituída, independentemente uma da outra, por R13; ou -(C₄-C₁₄)-heteroarila, onde a heteroarila é selecionada a partir de acridinila, azaindol
 20 (1H-pirrolopiridinila), azabenzimidazolila, azaspirodecanila, azepinila, azetidinila, benzimidazolila, benzofuranila, benzotiofuranila, benzotiofenila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzotriazolila, benzotetrazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, carbazolila, 4aH-carbazolila, carbolinila, cromanila, cremenila, cinolinila, decaidroquinolinila, 4,5-diidrooxazolinila, dioxazolila,

- dioxazinila, 1,3-dioxolanila, 1,3-dioxolenila, 3,3-dioxo[1,3,4]oxatiazinila, 6H-1,5,2-ditiazinila, diidrofuro[2,3-b]-tetraidrofurana, furanila, furazanila, imidazolidinila, imidazolinila, imidazolila, indanila, 1H-indazolila, indolinila, indolizinila, indolila, 3H-indolila, isobenzofuranila, isocromanila, isoindazolila, isoindolinila, isoindolila, isoquinolinila, isotiazolila, isotiazolidinila, isotiazolinila, isoxazolila, isoxazolinila, isoxazolidinila, 2-isoxazolinila, cetopiperazinila, morfolinila, naftiridinila, octaidroisoquinolinila, oxadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,2-oxa-tiepanila, 1,2-oxatiolanila, 1,4-oxazepanila, 1,4-oxazepinila, 1,2-oxazinila, 1,3-oxazinila, 1,4-oxazinila, oxazolidinila, oxazolinila, oxazolila, oxetanila, oxocanila, fenantridinila, fenantrolinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxatiinila, fenoxazinila, ftalazinila, piperazinila, piperidinila, pteridinila, purinila, piranila, pirazinila, pirazolidinila, pirazolinila, pirazolila, piridazinila, piridooxazolila, piridoimidazolila, piridotiazolila, piridinila, piridila, pirimidinila, pirrolidinila, pirrolidinonila, pirrolinila, 2H-pirrolila, pirrolila, quinazolinila, quinolinila, 4H-quinolizinila, quinoxalinila, quinuclidinila, tetraidrofurana, tetraidroisoquinolinila, tetraidroquinolinila, tetraidrofurana, tetraidropiranila, tetraidropiridinila, tetraidotiofenila, tetrazinila, tetrazolila, 6H-1,2,5-tiadiazinila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, tiantrenila, 1,2-tiazinila, 1,3-tiazinila, 1,4-tiazinila, 1,3-tiazolila, tiazolila, tiazolidinila, tiazolinila, tienila, tietanila, tienotiazolila, tienooxazolila, tienoimidazolila, tietanila, tiomorfolinila, tiofenolila, tiofenila, tiopiranila, 1,2,3-triazinila, 1,2,4-triazinila, 1,3,5-triazinila, 1,2,3-triazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,5-triazolila, 1,3,4-triazolila e xantenila,
- 5 e onde a heteroarila é não-substituída ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituída, independentemente uma da outra, por R13;
- J é uma ligação covalente,
- (C₁-C₆)-alquilenos, onde o alquilenos é não-substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente um do outro, por R14;
- 30 -(C₃-C₆)-cicloalquila, onde a cicloalquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R14;
- fenila, onde a fenila é não-substituída ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes

substituída, independentemente uma da outra, por R13; ou

-(C₄-C₁₄)-heteroarila, onde a heteroarila é como definida acima e é não-substituída ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituída, independentemente uma da outra, por R13;

5 R0, R1, R2, R3, R4 e R5 são, independente um do outro, idênticos ou diferentes e são

a) átomo de hidrogênio,

b) F,

c) Cl ou Br,

10 d) -(C₁-C₄)-alquila, onde a alquila é não-substituída ou substituída uma a três vezes por R13,

e) -(C₁-C₃)-fluoralquila,

f) fenila, onde a fenila é não-substituída ou substituída uma a três vezes por R13,

15 g) -(C₄-C₁₄)-heteroarila, onde a heteroarila é como definida acima e é não-substituída ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituída, independentemente uma da outra, por R13,

h) -(C₃-C₈)-cicloalquila, onde a dita cicloalquila é não-substituída ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituída, independentemente uma da
20 outra, por R13,

i) um resíduo cíclico de 3 a 7 elementos selecionado a partir de azepina, azetidina, aziridina, azirina, 1,4 diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, diaziridina, diazirina, dioxazol, dioxazina, dioxol, 1,3-dioxoleno, 1,3-dioxolano, furano, imidazol, imidazolina, imidazolidina, 25 isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetomorfolina, cetopiperazina, morfolina, 1,2-oxa-tiepano, 1,2-oxatiolano, 1,4-oxazepano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxazol, oxaziridina, oxetano, oxirano, piperazina, piperidina, pirano, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, 30 pirrolidinona, pirrolina, tetraidrofurano, tetraidropirano, tetraidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiadiazina tiadiazol, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,3-tiazol, tiazol, tiazolidina, tiazolina, tienila, tietano, tiomorfolina, tiopirano,

1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol ou 1,2,4-triazol, e é não-substituído ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituído, independentemente um do outro, por R13,

j) -O-CF₃,

5 k) -O-(C₁-C₄)-alquila, onde a alquila é não-substituída ou substituída uma a três vezes por R13,

l) -N(R10)-(C₁-C₄)-alquila, onde a alquila é não-substituída ou substituída uma a três vezes por R13,

m) -CN,

10 n) -OH,

o) fenilóxi-, onde o fenilóxi é não-substituído ou substituído uma a três vezes por R13,

p) -C(O)-O-R11,

q) -C(O)-N(R11)-R12,

15 r) -N(R11)-R12,

s) -N(R10)-SO₂-R10,

t) -S-R10,

v) -SO_n-R10, onde n é 1 ou 2,

w) -SO₂-N(R11)-R12,

20 x) -C(O)-R10 ou

y) pelo menos um de R1, R2, R3 ou R4 está ausente se um ou mais de A1, A2, A3 ou A4 for um átomo de nitrogênio,

R10 é átomo de hidrogênio, -(C₁-C₃)-fluoralquila ou -(C₁-C₆)-alquila,

25 R11 e R12 são, independentemente um do outro, idênticos ou diferentes e são

a) átomo de hidrogênio,

b) -(C₁-C₄)-alquila, onde a alquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R13,

30 c) fenila, onde a fenila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R13,

d) -(C₄-C₁₄)-heteroarila, onde a heteroarila é como definida

acima e é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R13 ou

- R13 é F, Cl, -CN, =O, -OH, -(C₁-C₈)-alquila, -(C₁-C₈)-alcóxi, -CF₃, fenilóxi-, -C(O)-R10, -C(O)-O-R17, -C(O)-N-(R17)-R18, -N(R17)-R18, -N(R10)-SO₂-R10, -S-R10, -SO_n-R10, onde n é 1 ou 2, -SO₂-N(R17)-R18, fenila, onde a fenila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R14, -(C₄-C₁₄)-heteroarila, onde a heteroarila é como definida acima e é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R14, -(C₃-C₆)-cicloalquila, onde a dita cicloalquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R14, ou um resíduo cíclico de 3 a 7 elementos, o qual é como definido acima e é não-substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente um do outro, por R14,

- R14 é F, Cl, -OH, =O, -CN, -CF₃, -(C₁-C₈)-alquila, -(C₁-C₄)-alcóxi, -C(O)-OH, -NH₂, -C(O)-O-(C₁-C₄)-alquila, -(C₁-C₈)-alquilsulfonila, -C(O)-NH₂, -S-R10, -C(O)-NH-(C₁-C₈)-alquila, -C(O)-N-[(C₁-C₈)-alquila]₂, -N(R10)-C(O)-NH-(C₁-C₈)-alquila ou -N(R10)-C(O)-N[(C₁-C₈)-alquila]₂,

R17 e R18 são, independentemente um do outro, idênticos ou diferentes e são

- a) átomo de hidrogênio,
b) -(C₁-C₄)-alquila,
c) fenila ou

d) -(C₄-C₁₄)-heteroarila e
X é Cl, Br ou I.

- A presente invenção também se refere a um processo para a preparação de um composto de fórmula I, onde

A1, A2, A3 e A4, juntamente com os dois átomos de carbono na fórmula I, formam um benzeno ou piridina,

- Q é fenila, a qual é não-substituída ou substituída por R13, -(C₁-C₆)-alquilenos ou piridila,

R0, R1, R2, R3, R4 e R5 são, independente um do outro, idênticos ou diferentes e são

- a) átomo de hidrogênio,
 b) F,
 c) Cl,
 d) Br,
 5 e) $-(C_1-C_4)$ -alquila,
 f) $-(C_3-C_6)$ -cicloalquila
 g) fenila,
 h) $-O-(C_1-C_4)$ -alquila,
 i) $-C(O)-O-R_{11}$,
 10 j) $-CN$,
 k) $-C(O)-R_{10}$ ou
 l) pelo menos um de R_1 , R_2 , R_3 ou R_4 está ausente se um ou mais de A_1 , A_2 , A_3 ou A_4 for um átomo de nitrogênio,
 R_{10} é átomo de hidrogênio ou $-(C_1-C_4)$ -alquila,
 15 R_{11} é átomo de hidrogênio ou $-(C_1-C_4)$ -alquila,
 R_{13} é $-C(O)-O-R_{17}$,
 R_{14} é Cl, F, $-(C_1-C_8)$ -alquila ou $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alquila,
 R_{17} é átomo de hidrogênio ou $-(C_1-C_4)$ -alquila e
 X é Cl, Br ou I.
- 20 O solvente aprótico, útil para a etapa 1 no processo da presente invenção, deve ser um solvente onde os compostos de fórmulas II, III e IV, o catalisador de paládio, a base e o ligante são solúveis ou pelo menos parcialmente solúveis e compatíveis, e é quimicamente inerte sob as condições de reação e não contém água ou oxigênio como impurezas. Os
- 25 exemplos dos ditos solventes apróticos são: benzeno, tolueno, xileno, mesitileno, acetonitrila, tetraidrofurano, dimetilformamida, n-metilpirrolodinona, dimetilacetamida, sulfóxido de dimetila, diglima (éter (2-metoxietílico)) ou piridina. O benzeno, o mesitileno ou o tolueno é preferido. O mais preferido é o tolueno.
- 30 A base útil neste processo da presente invenção é um composto orgânico ou inorgânico básico e atua como receptor de prótons, sem inibir a atividade catalítica da espécie de paládio empregada ou impedir que a

espécie intermediária acoplada do composto de fórmula IV sofra a aminociclicização redutiva. As classes adequadas de tais bases são, por exemplo, os carbonatos, os fosfatos, os fluoretos, os alcóxidos e os hidróxidos com um metal adequado como contra-íon. Os carbonatos e os fosfatos são as bases preferidas no processo da presente invenção. O carbonato de potássio ou o fosfato de potássio e, em particular, o carbonato de cério são as bases preferidas. As bases são geralmente empregadas em excesso moderado, baseado no 2-halo-nitroareno do composto de fórmula II. Uma faixa útil é um excesso de 1,1 a 2 vezes com base no 2-halo-nitroareno do composto de fórmula II. A base pode ser favoravelmente empregada em um excesso de 1,4 vez, baseado no 2-halo-nitroareno do composto de fórmula I.

O catalisador de paládio útil neste processo pode ser selecionado a partir das seguintes classes: alcenoatos de Pd, complexos de alcenoatos de Pd, acetonatos de Pd, halogenetos de Pd, complexos de halogenetos de Pd, complexos de Pd-fosfina. Os exemplos representativos incluem, porém não estão limitados ao: acetato de paládio (II), trifluoroacetato de paládio (II), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0), aduto de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) clorofórmio, cloreto de paládio (II), cloreto de 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilpaládio(II), acetato(2'-di-terc-butilfosfina-1,1'-bifenil-2-il)paládio(II), (1,2-Bis(difenilfosfina)etano)dicloropaládio(II), Bis[1,2-bis(difenilfosfina)etano]paládio (0), Perclorato de [(2S,3S)-bis(difenilfosfina)butano] [eta3-alil]paládio(II), dímero de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno(1,4-naftoquinona)paládio (0). Os catalisadores preferidos são o acetato de paládio (II), o 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilpaládio(II) e, em particular, o trifluoroacetato de paládio (II).

O catalisador de paládio é geralmente empregado em uma quantidade na faixa de 1 a 10 mols por cento com base no 2-halo-nitroareno do composto de fórmula II. Uma faixa útil é 1 a 9 mols por cento de catalisador de paládio, com base no 2-halo-nitroareno do composto de fórmula I.

O ligante útil neste processo é um ligante de fosfina mono- ou bidentado e pode ser selecionado a partir dos seguintes compostos, porém não está limitado ao: (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, (9,9-dimetil-9h-xanteno-4,5-diil)bis[difenil fosfina], (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(difenilfosfino)ferrocenil] etildicicloexilfosfina, 1,2-Bis(difenilfosfino)etano, 1,3-Bis(difenilfosfino)propano, (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(Dicicloexilfosfino)ferrocenil]-etildi-terc-butilfosfina, (*R*)-(+)-1,1'-Bis(difenilfosfino)-2,2'-bis(*N,N*-diisopropilamido)ferroceno, (*S,S*)-1-[1-(Di-*terc*-butilfosfino)etil]-2-(difenilfosfino)ferroceno, (1*R*,2*R*)-(+)-1,2-Diaminocicloexano-*N,N'*-bis(2-difenilfosfino-1-naftoila, (-)-1,2-Bis((2*S*,5*S*)-2,5-diiso-propilfosfolano)-benzeno, Éter bis[(2-difenilfosfino)fenílico], (*S*)-(-)-2,2'-Bis(di-para-tolilfosfino)-1,1'-binafila, 4,5-Bis(bis(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-fosfino)-9,9-dimetilxanteno, 2,2'-bis[(2',4',6'-triisopropil)dicicloexilfosfino]-bifenila, 2,2'-bis(di-*terc*-butilfosfino)bifenila, tri-*terc*-butilfosfina. Mais favoravelmente o (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno ou a (9,9-dimetil-9h-xanteno-4,5-diil)bis[difenil fosfina] são empregados, em particular em combinação com uma fonte de paládio não contendo nenhuma fosfina propriamente dita, como, por exemplo, o acetato de paládio (II), o trifluoracetato de paládio (II), o tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0), o cloreto de paládio (II). O ligante mais preferido é o (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno.

O ligante de fosfina é geralmente empregado em uma quantidade na faixa de 1 a 10 mols por cento, com base no 2-halo-nitroareno do composto de fórmula II. Uma faixa útil é 1 a 9 mols por cento de ligante de fosfina, com base no 2-halo-nitroareno do composto de fórmula II. Mais favoravelmente, o ligante de fosfina é empregado em uma razão equimolar em relação à fonte de paládio.

A etapa de reação 1 é efetuada na faixa de temperaturas de 60 °C a 150 °C. Uma temperatura útil é cerca de 70 °C a 90 °C. Geralmente, a reação é efetuada sob a exclusão de ar e umidade, tal como sob uma atmosfera inerte como, p.ex., em uma atmosfera de argônio ou nitrogênio, na pressão atmosférica. O tempo de reação para a etapa 1 está na faixa de 3 a 48 horas (h).

É possível filtrar ou isolar o composto de fórmula IV antes de reagi-lo na segunda etapa. Também é possível efetuar a etapa de reação 2 sem qualquer etapa de separação, no mesmo vaso de reação.

O solvente útil para a etapa 2 ou o segundo solvente no processo da presente invenção é um solvente aprótico ou prótico, onde os compostos de fórmula IV ou I são solúveis ou pelo menos parcialmente solúveis e compatíveis com as condições de reação e as estruturas e os reagentes envolvidos. Os exemplos dos ditos solventes apróticos ou próticos são: metanol, etanol, propanol, ácido acético, cloreto de metileno, dimetilformamida, tetraidrofurano, piridina, *p*-xileno, acetato de etila, benzeno, tolueno, xileno, mesitileno ou acetonitrila. O metanol, o etanol, o ácido acético, o cloreto de metileno, a dimetilformamida, a piridina, o *p*-xileno e o isopropanol são preferidos. O ácido acético é o mais preferido.

O reagente redutor útil para a aminociclização redutiva na etapa 2, no processo da presente invenção, pode ser selecionado a partir dos seguintes exemplos, porém não está limitado ao: H_2/Ni Raney, $H_2/Pd-C$, H_2/PtO_2 , H_2/Ru , $NaBH_4/NiCl_2$, $NaBH_4/FeCl_2$, $H_3PO_2/Pd-C$, Sn/HCl , $SnCl_2/HCl$, $Fe/HOAc$, Fe/HCl , $FeSO_4/HCl$, $Fe/FeSO_4$, Zn/HCl , Na_2S , e $Na_2S_2O_4$. O $Fe/HOAc$ é favorável como um reagente para a aminociclização redutiva.

A etapa de reação 2 é realizada na faixa de temperaturas de 80 °C a 140 °C. Uma temperatura útil é cerca de 110 °C a 120 °C. O tempo de reação para a etapa 2 está na faixa de 15 min a 120 min.

O progresso de cada etapa de reação pode ser monitorado por métodos conhecidos para aqueles versados na técnica, como, por exemplo, a cromatografia em camada fina sobre sílica-gel, a cromatografia gasosa, a ressonância magnética nuclear, a espectroscopia de infravermelho, e a cromatografia líquida em alta pressão combinada com detecção por ultravioleta ou espectroscopia de massa. De preferência utilizam-se a cromatografia em camada fina sobre sílica gel e a cromatografia líquida em alta pressão (HPLC) combinada com a espectroscopia de massa. Os procedimentos de isolamento e purificação, úteis para os compostos obtidos pelo processo da presente invenção, são bastante conhecidos para aqueles

versados na técnica, como, por exemplo, a filtração através de um cartucho contendo celite, a produção aquosa, a extração com solventes orgânicos, a destilação, a cristalização, a cromatografia sobre sílica, e a cromatografia líquida em alta pressão sobre fase normal ou fase invertida. Os métodos
5 preferidos incluem, porém não estão limitados àqueles exemplificados.

O termo alquila, conforme usado neste documento, expressamente inclui os grupos saturados bem como os grupos insaturados, estes últimos grupos contendo uma ou mais, por exemplo, uma, duas ou três, ligações duplas e/ou ligações triplas. Todas estas afirmações também
10 se aplicam se um grupo alquila ocorrer como um substituinte sobre um outro resíduo, por exemplo, em um resíduo de alquilóxi, um resíduo de alquilocarbonila ou um resíduo de arilalquila. Os exemplos de $-(C_1-C_8)$ -alquila" ou $-(C_1-C_8)$ -alquilenos são os resíduos de alquila contendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono que são metila, metileno, etila, etileno,
15 propila, propileno, butila, butileno, pentila, pentileno, hexila, heptila ou octila, n-isômeros de todos estes resíduos, isopropila, isobutila, 1-metilbutila, isopentila, neopentila, 2,2-dimetilbutila, 2-metilpentila, 3-metilpentila, isoexila, sec-butila, tBu, terc-pentila, sec-butila, terc-butila ou terc-pentila. Os resíduos de alquila insaturados são, por exemplo, os resíduos de alquenila, tais como
20 vinila, 1-propenila, 2-propenila (= alila), 2-butenila, 3-butenila, 2-metil-2-butenila, 3-metil-2-butenila, 5-hexenila ou 1,3-pentadienila, ou os resíduos de alquinila, tais como etinila, 1-propinila, 2-propinila (= propargila) ou 2-butinila. Os resíduos de alquila podem também ser insaturados quando eles forem substituídos.

25 O termo $-(C_3-C_8)$ -cicloalquila" é entendido como resíduos de alquila cíclicos, são resíduos de cicloalquila contendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono no anel, como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila ou ciclooctila, que podem também ser substituídos e/ou insaturados. Os grupos alquila cíclicos insaturados e os grupos cicloalquila
30 insaturados como, por exemplo, a ciclopentenila ou a cicloexenila, podem ser ligados via qualquer átomo de carbono. O termo "A1, A2, A3, A4 são, independentemente um do outro, selecionados a partir de átomos de

carbono ou nitrogênio para formar, juntamente com os dois átomos de carbono na fórmula I, um anel aromático ou heteroaromático estável" refere-se a um resíduo que pode ser derivado de compostos tais como benzeno, pirazina, piridazina, piridina, pirimidina, triazina ou tetrazina.

5 O termo " $-(C_6-C_{14})$ -arila" é entendido como significando radicais de hidrocarbonetos aromáticos contendo de 6 a 14 átomos de carbono no anel. Os exemplos de radicais $-(C_6-C_{14})$ -arila são fenila, naftila, por exemplo, 1-naftila e 2-naftila, bifenilila, por exemplo, 2-bifenilila, 3-bifenilila e 4-bifenilila, antrila ou fluorenila. Os radicais bifenilila, os radicais naftila e, em particular, os radicais fenila são os radicais arila preferidos.

O termo " $-(C_4-C_{14})$ -heteroarila" refere-se aos sistemas de mono-, di- ou trianéis, onde um ou mais dos 4 a 14 átomos de carbono no anel são substituídos por heteroátomos, tais como nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Os exemplos são acridinila, azaindol (1H-pirrolopiridinila), azabenzimidazolila, azaspirodecanila, azepinila, azetidinila, benzimidazolila, benzofuranila, benzotiofuranila, benzotiofenila, benzoxazolila, benzotiazolila, benztriazolila, benztetrazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, carbazolila, 4aH-carbazolila, carbolinila, cromanila, cromenila, cinolinila, decaidroquinolinila, 4,5-diidrooxazolinila, dioxazolila, dioxazinila, 1,3-dioxolanila, 1,3-dioxolenila, 3,3-dioxo[1,3,4]oxatiazinila, 6H-1,5,2-ditiazinila, diidrofuro[2,3-b]-tetraidrofuranila, furanila, furazanila, imidazolidinila, imidazolinila, imidazolila, indanila, 1H-indazolila, indolinila, indolizinila, indolila, 3H-indolila, isobenzofuranila, isocromanila, isoindazolila, isoindolinila, isoindolila, isoquinolinila, isotiazolila, isotiazolidinila, isotiazolinila, isoxazolila, isoxazolinila, isoxazolidinila, 2-isoxazolinila, cetopiperazinila, morfolinila, naftiridinila, octaidroisoquinolinila, oxadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,2-oxa-tiepanila, 1,2-oxatiolanila, 1,4-oxazepanila, 1,4-oxazepinila, 1,2-oxazinila, 1,3-oxazinila, 1,4-oxazinila, oxazolidinila, oxazolinila, oxazolila, oxetanila, oxocanila, fenantridinila, fenantrolinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxatiinila, fenoxazinila, ftalazinila, piperazinila, piperidinila, pteridinila, purinila, piranila, pirazinila, pirazolidinila, pirazolinila, pirazolila, piridazinila, piridooxazolila, piridoimidazolila, piridotiazolila,

piridinila, piridila, pirimidinila, pirrolidinila, pirrolidinonila, pirrolinila, 2H-pirrolila, pirrolila, quinazolinila, quinolinila, 4H-quinolizinila, quinoxalinila, quinuclidinila, tetraidrofuranila, tetraidroisoquinolinila, tetraidroquinolinila, tetraidrofuranila, tetraidropiranila, tetraidropiridinila, tetraidrotiofenila, 5 tetrazinila, tetrazolila, 6H-1,2,5-tiadiazinila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, tiantrenila, 1,2-tiazinila, 1,3-tiazinila, 1,4-tiazinila, 1,3-tiazolila, tiazolila, tiazolidinila, tiazolinila, tienila, tietanila, tienotiazolila, tienooxazolila, tienoimidazolila, tietanila, tiomorfolinila, tiofenolila, tiofenila, tiopiranila, 1,2,3-triazinila, 1,2,4-triazinila, 1,3,5-triazinila, 10 1,2,3-triazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,5-triazolila, 1,3,4-triazolila e xantenila.

O termo "um resíduo cíclico de 3 a 7 elementos, contendo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos" refere-se às estruturas de heterociclos, que podem ser derivadas de compostos tais como azepina, azetidina, aziridina, azirina, 1,4 15 diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, diaziridina, diazirina, dioxazol, dioxazina, dioxol, 1,3-dioxoleno, 1,3-dioxolano, furano, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetomorfolina, cetopiperazina, morfolina, 1,2-oxa-tiepano, 1,2-oxatiolano, 1,4-oxazepano, 1,2-oxazina, 1,3- 20 oxazina, 1,4-oxazina, oxazol, oxaziridina, oxetano, oxirano, piperazina, piperidina, pirano, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetraidrofurano, tetraidropirano, tetraidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiadiazina tiadiazol, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,3-tiazol, tiazol, tiazolidina, tiazolina, tienila, 25 tietano, tiomorfolina, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol ou 1,2,4-triazol.

O grupo monocíclico de 3 a 7 elementos pode ser ligado via qualquer átomo de carbono no anel e, no caso de heterociclos com nitrogênio, via qualquer átomo de nitrogênio no anel adequado. Assim, por 30 exemplo, um resíduo de pirrolila pode ser a 1-pirrolila, a 2-pirrolila ou a 3-pirrolila, um resíduo de pirrolidinila pode ser a pirrolidin-1-ila (= pirrolidino), a pirrolidin-2-ila ou a pirrolidin-3-ila, um resíduo de piridinila pode ser a piridin-

2-ila, a piridin-3-ila ou a piridin-4-ila, um resíduo de piperidinila pode ser a piperidin-1-ila (= piperidino), a piperidin-2-ila, a piperidin-3-ila ou a piperidin-4-ila. A furila pode ser a 2-furila ou a 3-furila, a tienila pode ser a 2-tienila ou a 3-tienila, a imidazolila pode ser a imidazol-1-ila, a imidazol-2-ila, a imidazol-4-ila ou a imidazol-5-ila, a 1,3-oxazolila pode ser a 1,3-oxazol-2-ila, a 1,3-oxazol-4-ila ou a 1,3-oxazol-5-ila, a 1,3-tiazolila pode ser a 1,3-tiazol-2-ila, a 1,3-tiazol-4-ila ou a 1,3-tiazol-5-ila, a pirimidinila pode ser a pirimidin-2-ila, a pirimidin-4-ila (= 6-pirimidinila) ou a 5-pirimidinila, a piperazinila pode ser a piperazin-1-ila (= piperazin-4-ila = piperazino) ou a piperazin-2-ila.

O termo "R1 e R2, R2 e R3 ou R3 e R4 formam com os átomos aos quais eles estão unidos um anel de 5 ou 8 elementos, contendo 0, 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos escolhidos a partir de nitrogênio, enxofre ou oxigênio" refere-se aos resíduos que podem ser derivados de compostos tais como azepina, azirina, azocano, azocano-2-ona, ciloeptila, cicloexila, ciclooctano, cicloocteno, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, [1,2]diazocan-3-ona, [1,3]diazocan-2-ona, [1,4]diazocano, dioxazina, dioxazol, [1,4]dioxocano, 1,3-dioxolano, dioxol, 1,3-dioxoleno, furano, imidazol, imidazolidina, imidazolina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isotiazol, isoxazol, isoxazolidina, isoxazolina, 2-isoxazolina, cetomorfolina, cetopiperazina, morfolina, 1,2-oxa-tiepano, 1,2-oxatiolano, 1,4-oxazepano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxaziridina, [1,4]oxazocano, [1,3]oxazocan-2-ona, oxocano, oxocan-2-ona, oxazol, piperidina, piperazina, fenila, piridazina, piridina, pirimidina, pirano, pirazina, pirazol, pirazolpirrol, pirazolidina, pirazolina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 5,6,7,8-tetraidro-1*H*-azocin-2-ona, tetraidrofurano, tetraidropirano, tetraidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiadiazina, tiadiazol, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, tiazol, 1,3-tiazol, tiazolidina, tiazolina, tienila, tietano, tiomorfolina, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol ou 1,2,4-triazol.

O fato que muitos dos nomes dos heterociclos antes listados são os nomes químicos de sistemas de anéis insaturados ou aromáticos não implica que o grupo mono- ou policíclico de 4 a 14 elementos poderia

somente ser derivado do sistema de anel insaturado respectivo. Os nomes aqui somente servem para descrever o sistema de anel em relação ao tamanho do anel e o número dos heteroátomos e as suas posições relativas. Conforme explicado acima, o grupo mono- ou policíclico de 4 a 14 elementos

5 pode ser saturado ou parcialmente insaturado ou aromático, e pode, assim, ser derivado não somente dos heterociclos antes listados propriamente ditos, porém também de todos os seus análogos parcial ou completamente hidrogenados e também de seus análogos mais altamente insaturados, se aplicável. Como exemplos de análogos completa ou parcialmente

10 hidrogenados dos heterociclos antes listados, a partir dos quais este grupo pode ser derivado, podem ser mencionados os seguintes: pirrolina, pirrolidina, tetraidrofurano, tetraidrotiofeno, diidropiridina, tetraidropiridina, piperidina, 1,3-dioxolano, 2-imidazolina, imidazolidina, 4,5-diidro-1,3-oxazol, 1,3-oxazolidina, 4,5-diidro-1,3-tiazol, 1,3-tiazolidina, peridro-1,4-dioxana,

15 piperazina, peridro-1,4-oxazina (= morfolina), peridro-1,4-tiazina (= tiomorfolina), peridroazepina, indolina, isoindolina, 1,2,3,4-tetraidroquinolina ou 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina.

O termo "-(C₁-C₃)-fluoralquila" é um resíduo de alquila parcial ou totalmente fluorado, o qual pode ser derivado de resíduos tais como -CF₃, -

20 CHF₂, -CH₂F, -CHF-CF₃, -CHF-CHF₂, -CHF-CH₂F, -CH₂-CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₃, -CF₂-CHF₂, -CF₂-CH₂F, -CH₂-CHF-CF₃, -CH₂-CHF-CHF₂, -CH₂-CHF-CH₂F, -CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CF₂-CHF₂, -CH₂-CF₂-CH₂F, -CHF-CHF-CF₃, -CHF-CHF-CHF₂, -CHF-CHF-CH₂F, -CHF-CH₂-CF₃, -CHF-CH₂-CHF₂, -CHF-CH₂-CH₂F, -

25 CHF-CF₂-CF₃, -CHF-CF₂-CHF₂, -CHF-CF₂-CH₂F, -CF₂-CHF-CF₃, -CF₂-CHF-CHF₂, -CF₂-CHF-CH₂F, -CF₂-CH₂-CF₃, -CF₂-CH₂-CHF₂, -CF₂-CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CHF₂ ou -CF₂-CF₂-CH₂F.

O halogênio é o flúor, o cloro, o bromo ou o iodo, preferivelmente o flúor, o cloro ou o bromo, particular e preferivelmente o cloro ou o bromo.

30 O termo "triflato" refere-se ao éster do ácido trifluor-metanossulfônico ou trifluormetanossulfonato.

O termo "nonaflato" refere-se ao éster do ácido 1,1,2,2,3,3,4,4,4-

nonaflúor-1-butanossulfônico ou 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonaflúor-1-butanossulfonato.

O termo "pelo menos um de R1, R2, R3 ou R4 está ausente se um ou mais de A1, A2, A3 ou A4 for um átomo de nitrogênio" refere-se a um
 5 resíduo onde o átomo de nitrogênio não é substituído por qualquer resíduo, por exemplo, se A1 for o átomo de nitrogênio e A2, A3 e A4 forem, cada, um átomo de carbono e R4 estiver ausente e R1, R2 e R3 forem, cada, um átomo de hidrogênio, o resíduo piridina é formado. Se R1, R2 e R3 não
 10 forem, cada, um átomo de hidrogênio, porém um dos resíduos especificados de acordo com b) até x), então é formado um resíduo piridina substituído. Se A1 e A2 forem, cada, um átomo de nitrogênio e A3 e A4 forem, cada, um átomo de carbono e R4 e R3 estiverem ausentes e R1 e R2 forem, cada, um átomo de hidrogênio, o resíduo piridazina é formado. Se R1 e R2 não forem, cada, um átomo de hidrogênio, porém um dos resíduos especificados de
 15 acordo com b) até x), então é formado um resíduo piridazina substituído.

Os átomos de carbono opticamente ativos presentes nos compostos da fórmula (I) podem, independentemente um do outro, ter configuração R ou configuração S. Os compostos da fórmula (I) podem estar presentes na forma de enantiômeros puros ou diastereoisômeros puros ou
 20 na forma de misturas de enantiômeros e/ou diastereoisômeros, por exemplo, na forma de racematos. A presente invenção refere-se aos enantiômeros puros e às misturas de enantiômeros, bem como aos diastereoisômeros puros e às misturas de diastereoisômeros. A invenção compreende as misturas de dois ou mais que dois estereoisômeros da fórmula (I), e
 25 compreende todas as razões dos estereoisômeros nas misturas. Se os compostos da fórmula (I) puderem estar presentes como isômeros E ou isômeros Z (ou isômeros cis ou isômeros trans), a invenção refere-se tanto aos isômeros E puros e isômeros Z puros quanto às misturas E/Z em todas as razões. A invenção também compreende todas as formas tautoméricas
 30 dos compostos da fórmula (I).

Os diastereoisômeros, incluindo os isômeros E/Z, podem ser separados nos isômeros individuais, por exemplo, através de cromatografia.

Os racematos podem ser separados nos dois enantiômeros por métodos usuais, por exemplo, através de cromatografia sobre fases quirais ou por resolução, por exemplo, através de cristalização dos sais diastereoisoméricos obtidos com ácidos ou bases opticamente ativos. Os
5 compostos estereoquimicamente uniformes da fórmula (I) podem também ser obtidos empregando-se materiais de partida estereoquimicamente uniformes ou utilizando-se reações estereosseletivas.

Os compostos especialmente preferidos da fórmula (I) são aqueles onde dois ou mais resíduos são definidos conforme indicado antes
10 para os compostos preferidos da fórmula (I), ou os resíduos podem ter uma ou algumas das designações dos resíduos dadas nas suas definições gerais ou nas definições dos compostos preferidos anteriormente. Todas as combinações possíveis de definições dadas para as definições preferidas e de designações específicas de resíduos explicitamente são um assunto da
15 presente invenção.

Os materiais de partida ou os blocos de formação para uso nos procedimentos sintéticos gerais que podem ser aplicados na preparação dos compostos de fórmula (I) estão prontamente disponíveis para alguém de habilidade comum na técnica. Em muitos casos, eles estão comercialmente
20 disponíveis ou foram descritos na literatura. Caso contrário, eles podem ser preparados a partir de compostos precursores prontamente disponíveis analogamente aos procedimentos descritos na literatura, ou por procedimentos ou analogamente aos procedimentos descritos neste pedido.

Adicionalmente, para obter os substituintes desejados no núcleo
25 de benzeno e no núcleo heterocíclico do sistema de anel de benzimidazol ou azabenzimidazol na fórmula (I), os grupos funcionais introduzidos no sistema de anel durante a síntese de benzimidazol ou azabenzimidazol podem ser quimicamente modificados. Por exemplo, os benzimidazóis que carregam um átomo de hidrogênio na posição 2 podem também ser obtidos por
30 oxidação do 2-metil benzimidazol para o ácido benzimidazol-2-carboxílico e descarboxilação subsequente ou a partir de benzimidazóis que carregam um grupo éster na posição respectiva. Os grupos ácidos carboxílicos e os

grupos ácidos acéticos na posição 2 podem ser convertidos em seus homólogos por reações usuais para o alongamento de cadeia de ácidos carboxílicos.

5 Especialmente, os grupos presentes no sistema de anel de benzimidazol ou azabenzimidazol podem ser modificados por uma variedade de reações e, assim, os resíduos desejados R0, R1, R2, R3, R4 e R5 são obtidos. Por exemplo, os grupos nitro podem ser reduzidos até grupo amino sob as condições de reação descritas ou por diversos agentes redutores, tais como sulfetos, ditionitos, hidretos complexos ou por hidrogenação catalítica. Uma redução de um grupo nitro pode também ser realizada em 10 um estágio posterior da síntese de um composto da fórmula (I), e uma redução de um grupo nitro até um grupo amino pode também ocorrer simultaneamente com a reação efetuada sobre um outro grupo funcional, por exemplo, quando reagindo um grupo como um grupo ciano com o sulfeto de 15 hidrogênio ou quando hidrogenando um grupo. Os grupos ésteres presentes no núcleo de benzeno podem ser hidrolisados até os ácidos carboxílicos correspondentes, os quais, após ativação, podem então ser reagidos com aminas ou álcoois sob condições padrões. Os grupos éteres presentes no núcleo de benzeno, por exemplo, os grupos benzilóxi ou outros grupos 20 éteres facilmente cliváveis, podem ser clivados para dar grupos hidroxila, os quais então podem ser reagidos com uma variedade de agentes, por exemplo, agentes de eterificação ou agentes de ativação, permitindo a substituição do grupo hidroxila por outros grupos. Os grupos contendo enxofre podem ser reagidos analogamente.

25 Devido ao fato que, no presente caso, os grupos funcionais estão unidos a um anel de benzimidazol ou azabenzimidazol, pode, em certos casos, tornar-se necessário adaptar especificamente as condições de reação ou escolher reagentes específicos a partir de uma variedade de reagentes que possam, em princípio, ser empregados em uma reação de 30 conversão ou, caso contrário, tomar medidas específicas para obter uma conversão desejada, por exemplo, usar técnicas de grupos de proteção. Entretanto, descobrir as variantes de reação e as condições de reação

adequadas em tais casos não causa nenhum problema para alguém versado na técnica.

No curso da preparação dos compostos da fórmula I, pode geralmente ser vantajoso ou necessário introduzir grupos funcionais que
5 reduzam ou impeçam as reações indesejadas ou as reações laterais na etapa de síntese respectiva, na forma de grupos precursores, os quais são posteriormente convertidos nos grupos funcionais desejados, ou temporariamente bloquear os grupos funcionais por uma estratégia de grupo protetor adequada para o problema de síntese. Tais estratégias são bastante
10 conhecidas para aqueles versados na técnica (ver, por exemplo, Greene e Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 1991, ou P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme 1994). Como exemplo de grupo precursor, podem ser mencionados os grupos ciano, os quais podem, em uma etapa posterior, ser transformados em derivados de ácidos carboxílicos ou por
15 redução em grupos aminometila? Os grupos protetores podem também ter o sentido de uma fase sólida, e a clivagem a partir da fase sólida significa a remoção do grupo protetor. O uso de tais práticas é conhecido para aqueles versados na técnica (Burgess K (Ed.) *Solid Phase Organic Synthesis*, Nova Iorque: Wiley, 2000). Por exemplo, um grupo hidróxi fenólico pode ser unido
20 a uma resina de trítill-poliestireno, a qual atua como um grupo protetor, e a molécula é clivada desta resina por tratamento com TFA em um estágio posterior da síntese.

No curso da síntese, o emprego de auxílio de microondas para acelerar, facilitar ou possibilitar as reações pode ser benéfico ou mesmo
25 requerido em muitos casos. Algumas reações são, por exemplo, descritas por J. L. Krstenansky, I. Cotteril, *Curr. Opin. Drug. Disc. & Development.*, 4(2000), 454; P. Lidstrom, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, *Tetrahedron*, 57(2001), 9225; M. Larhed, A. Hallberg, *Drug Discovery Today*, 8 (2001) 406; S. Caddick, *Tetrahedron*, 51 (1995) 10403.

30 Os sais fisiologicamente toleráveis dos compostos de fórmula I são sais não-tóxicos que são fisiologicamente aceitáveis, em particular, sais farmaceuticamente utilizáveis. Tais sais dos compostos de fórmula I

contendo grupos ácidos, por exemplo, um grupo carboxila (COOH), incluem, por exemplo, os sais de metais alcalinos ou os sais de metais alcalino-terrosos, tais como os sais de sódio, os sais de potássio, os sais de magnésio e os sais de cálcio, bem como os sais com íons-amônio

5 quaternário fisiologicamente toleráveis, tais como o tetrametilamônio ou o tetraetilamônio, e os sais de adição ácidos com amônia e aminas orgânicas fisiologicamente toleráveis, tais como a metilamina, a dimetilamina, a trimetilamina, a etilamina, a trietilamina, a etanolamina ou a tris-(2-hidroxi-
10 etil)amina. Os grupos básicos contidos nos compostos de fórmula I, por exemplo, os grupos amino ou os grupos guanidino, formam sais de adição ácidos, por exemplo, com ácidos inorgânicos, tais como o ácido clorídrico, o ácido bromídrico, o ácido sulfúrico, o ácido nítrico ou o ácido fosfórico, ou com ácidos carboxílicos e ácidos sulfônicos orgânicos, tais como o ácido fórmico, o ácido acético, o ácido oxálico, o ácido cítrico, o
15 ácido láctico, o ácido málico, o ácido succínico, o ácido malônico, o ácido benzóico, o ácido maléico, o ácido fumárico, o ácido tartárico, o ácido metanossulfônico ou o ácido p-toluenossulfônico. Os compostos da fórmula I, os quais simultaneamente contêm um grupo básico e um grupo ácido, por exemplo, um grupo guanidino e um grupo carboxila, podem também estar
20 presentes como zwitteríons (betaínas), os quais estão também incluídos no escopo da presente invenção.

Os sais dos compostos de fórmula I podem ser obtidos por métodos usuais, conhecidos para aqueles versados na técnica, por exemplo, combinando-se um composto da fórmula I com um ácido ou base inorgânica ou orgânica em um solvente ou dispersante, ou a partir de outros sais por
25 troca catiônica ou troca aniônica. A presente invenção também inclui todos os sais dos compostos de fórmula I que, por causa da baixa tolerabilidade fisiológica, não são diretamente adequados para uso em substâncias farmacêuticas, porém são adequados, por exemplo, como intermediários
30 para efetuar as modificações químicas adicionais dos compostos de fórmula I ou como materiais de partida para a preparação de sais fisiologicamente toleráveis.

Um aspecto adicional da invenção é o uso de um composto da fórmula I, como preparado pelo processo de acordo com a invenção, para a produção de substâncias farmacêuticas, agentes diagnósticos, cristais líquidos, polímeros, herbicidas, fungicidas, nematicidas, parasitocidas, inseticidas, acaricidas e artropodicidas.

Os métodos preferidos incluem, porém não estão limitados àqueles descritos nos exemplos. Além disso, os compostos da fórmula I podem ser usados como intermediários de síntese para a preparação de outros compostos, em particular de outros ingredientes ativos farmacêuticos, os quais são obteníveis a partir dos compostos da fórmula I, por exemplo, pela introdução de substituintes ou modificação de grupos funcionais.

As sequências sintéticas gerais para preparar os compostos úteis na presente invenção são resumidas nos exemplos dados abaixo. Tanto uma explicação dos, quanto o procedimento real para os, diversos aspectos da presente invenção são descritos, onde apropriado. Os exemplos a seguir são pretendidos serem meramente ilustrativos da presente invenção, e não uma limitação dela no escopo ou no espírito. Aqueles com habilidade na técnica prontamente entenderão que podem ser usadas variações conhecidas das condições e dos processos descritos nos exemplos para sintetizar os compostos da presente invenção.

Exemplos

Quando na etapa final da síntese de um composto foi usado um ácido, tal como o ácido trifluoracético ou o ácido acético, por exemplo, quando o ácido trifluoracético foi empregado para remover um grupo tBu ou quando um composto foi purificado por cromatografia usando um eluente que continha tal ácido, em alguns casos, dependendo do procedimento de produção, por exemplo, os detalhes de um processo de liofilização, o composto foi obtido parcial ou completamente na forma de um sal do ácido usado, por exemplo, na forma do sal de ácido acético ou sal de ácido trifluoracético ou sal de ácido clorídrico.

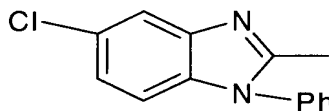
Abreviações usadas:

terc-Butila

tBu

	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno	BINAP
	Calculado	cal
	dibenzilidenoacetona	dba
	Sulfóxido de dimetila	DMSO
5	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno	DPPF
	Bombardeio rápido de átomos	FAB
	Cromatografia líquida em alta pressão	HPLC
	Cromatografia líquida com espectrometria de massa	LC-MS
	Ponto de fusão	pf
10	Ácido acético	HOAc
	Ácido trifluoracético	TFA
	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno	Xantphos

Exemplo 1: 5-Cloro-2-metil-1-fenil-1*H*-benzimidazol

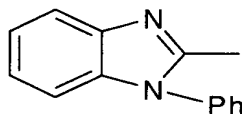


- Método A: O 2,5-dicloronitrobenzeno (96 mg, 0,5 mmol), a *N*-fenil-acetamida (81 mg, 0,6 mmol), o trifluoracetato de paládio (13 mg, 0,04 mmol), o BINAP (24 mg, 0,08 mmol) e o carbonato de cézio (212 mg, 0,7 mmol) foram colocados em um tubo de reação, o qual foi então purgado com argônio seco. O tolueno seco (3 mL) foi adicionado, e a mistura foi aquecida a 80 °C por 18 horas (h). A reação foi hidrolisada com 3 mL de água e
- filtrada através de um cartucho Varian Chem Elut 12198007, enxaguando com acetato de etila. O bruto foi dissolvido em 10 mL de ácido acético glacial e refluxado por 30 min na presença de pó de ferro (279 mg, 5 mmols). O ácido foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi suspenso em solução saturada de bicarbonato de sódio e extraído com acetato de etila. O
- bruto obtido foi purificado por HPLC preparativa, proporcionando o composto do título como um sólido amarelo (114 mg, 94% de rendimento). pf 109-111°C. RMN ¹H (DMSO) δ 2,52 (s, 3 H), 7,22 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,48-7,59 (m, 5 H), 7,86 (s, 1 H); RMN ¹³C δ 13,5, 112,2, 116,4, 123,9, 126,9, 127,9, 129,7, 130,1, 133,9, 138,5, 154,0, 157,0. HRMS (FAB):
- cal. para C₁₄H₁₂N₂Cl [*M*+H⁺]: 243,0689; encontrado: 243,0684.

Método B (Procedimento de Um Vaso): A primeira etapa de reação é efetuada conforme descrito no método A. Após aquecer a 80 °C por 18 h, o pó de ferro e o ácido acético glacial são adicionados diretamente. Então a mistura de reação é aquecida ao refluxo por 30 min. A produção e a purificação do produto são conduzidas em analogia ao método A, obtendo 93 mg do composto do título (77% de rendimento).

Método C: o composto do título foi também obtido usando uma quantidade menor de um catalisador diferente, e também uma quantidade menor de ligante, visto que o método A foi seguido com 2,5-dicloronitrobenzeno (96 mg, 0,5 mmol), *N*-fenil-acetamida (81 mg, 0,6 mmol), acetato de paládio (2,2 mg, 0,01 mmol), BINAP (6 mg, 0,02 mmol) e carbonato de cézio (212 mg, 0,7 mmol), obtendo 80 mg do composto do título (66 % de rendimento).

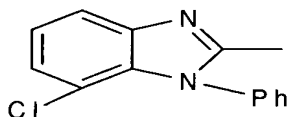
Exemplo 2: 2-Metil-1-fenil-1*H*-benzimidazol.



O método A proporcionou o composto do título a partir do 2-cloronitrobenzeno (79 mg, 0,5 mmol) e da *N*-fenil-acetamida (81 mg, 0,6 mmol) como um sólido amarelo (82 mg, 78% de rendimento). pf 46-48°C. RMN ¹H δ 2,63 (m, 3 H), 7,32 (d, *J* = Hz, 1 H), 7,47 (t, *J* = Hz, 1 H), 7,53 (t, *J* = Hz, 1 H), 7,66-7,72 (m, 5 H), 7,88 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H); RMN ¹³C δ 12,6, 111,8, 115,1, 125,3, 127,1, 130,2, 130,3, 132,9, 133,8, 152,2, 158,3. HRMS (FAB): cal. para C₁₄H₁₃N₂ [M+H⁺]: 209,1079; encontrado: 209,1072. O mesmo produto foi obtido a partir do 2-bromonitrobenzeno (101 mg, 0,5 mmol) em 80% de rendimento (83 mg), e a partir do 2-iodonitrobenzeno (125 mg, 0,5 mmol) em 81% de rendimento (84 mg).

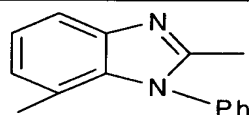
O método C proporcionou 83 mg do composto do título (80 % de rendimento).

Exemplo 3: 7-Cloro-2-metil-1-fenil-1*H*-benzimidazol.



O método A aplicado ao 2,3-dicloronitrobenzeno (96 mg, 0,5 mmol) e à *N*-fenilacetamida (81 mg, 0,6 mmol) produziu o composto do título como um sólido marrom (81 mg, 67%). pf 103-105°C. RMN ¹H (DMSO) δ 2,38 (s, 3 H), 7,30-7,33 (m, 2 H), 7,56-7,62 (m, 5H), 7,70 (dd, *J* = 5,4, 3,7 Hz, 1 H); RMN ¹³C δ 13,2, 115,9, 116,0, 124,5, 125,0, 128,7, 129,3, 130,2, 134,6, 138,9, 153,7, 158,5. HRMS (FAB): cal. para C₁₄H₁₂N₂Cl [M+H⁺]: 243,0689; encontrado: 243,0683.

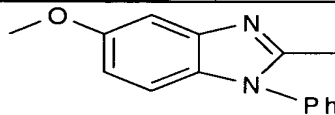
Exemplo 4: 2,7-Dimetil-1-fenil-1*H*-benzimidazol.



O método A aplicado ao 2-cloro-3-nitrotolueno (68 mg, 0,5 mmol) e à *N*-fenilacetamida (81 mg, 0,6 mmol) produziu o composto do título como um sólido amarelo claro. pf 107-109°C. RMN ¹H (DMSO) δ 1,83 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 7,02 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,55-7,63 (m, 5 H); RMN ¹³C δ 13,3, 17,1, 114,8, 121,7, 123,0, 125,5, 128,6, 129,4, 129,9, 136,0, 144,5, 151,2, 157,2. HRMS (FAB): cal. para C₁₅H₁₅N₂ [M+H⁺]: 223,1235; encontrado: 223,1231.

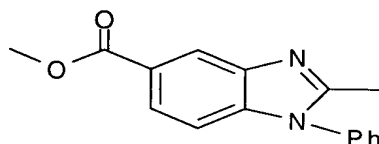
O método C proporcionou 85 mg do composto do título (77 % de rendimento).

Exemplo 5: 5-Metóxi-2-metil-1-fenil-1*H*-benzimidazol.



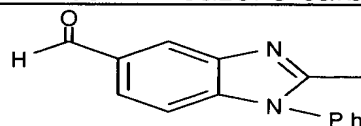
O método A aplicado ao 4-cloro-3-nitroanisol (84 mg, 0,5 mmol) e à *N*-fenilacetamida (81 mg, 0,6 mmol) produziu o composto do título como um sólido amarelo-claro. pf 88-90°C. RMN ¹H (DMSO) δ 2,61 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 7,07 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,25 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,38 (br s, 1 H), 7,65-7,73 (m, 5 H); RMN ¹³C δ 12,5, 55,9, 97,7, 112,6, 114,7, 126,9, 127,8, 130,2, 130,3, 132,8, 133,1, 151,2, 157,6, 157,8. HRMS (FAB): cal. para C₁₅H₁₅N₂O [M+H⁺]: 239,1184; encontrado: 239,1180.

Exemplo 6: Éster metílico do ácido 2-metil-1-fenil-1*H*-benzimidazol-5-carboxílico.



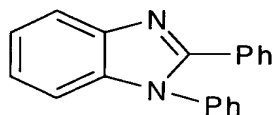
O composto do título foi preparado seguindo o Método A em uma escala maior, a partir do éster metílico do ácido 4-cloro-3-nitrobenzóico (5,39 g, 25 mmols), da *N*-fenilacetamida (3,38 g, 25 mmols), do trifluoracetato de paládio (416 mg, 1,25 mmol), do BINAP (778 mg, 1,25 mmol) e do Cs_2CO_3 (11,4 g, 35 mmols), e refluxando exatamente por 5 horas, dando surgimento ao composto do título como cristais incolores (5,19 g, 78%). pf 108 °C a 110 °C. RMN ^1H (DMSO) δ 2,55 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,52-7,71 (m, 5 H), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,30 (br s, 1 H); RMN ^{13}C δ 13,6, 52,1, 110,8, 118,5, 124,7, 124,8, 127,0, 129,7, 130,1, 134,0, 137,9, 153,7, 157,8, 166,2. HRMS (FAB): cal. para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 267,1134; encontrado: 267,1128.

Exemplo 7: 2-Metil-1-fenil-1H-benzimidazol-5-carbaldeído



O método A aplicado ao 4-dimetoximetil-1-iodo-2-nitrobenzeno (155 mg, 0,5 mmol) e à *N*-fenilacetamida (81 mg, 0,6 mmol) produziu o composto do título como um óleo amarelo-claro (79 mg, 67% de rendimento). RMN ^1H (DMSO) δ 2,50 (s, 3 H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,61-7,68 (m, 5 H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 10,10 (s, 1 H); RMN ^{13}C δ 13,6, 111,4, 120,1, 124,2, 127,0, 129,8, 130,2, 132,3, 139,1, 154,7, 158,3, 192,4. HRMS (FAB): cal. para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 237,1028; encontrado: 237,1024.

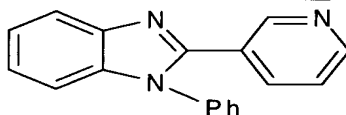
Exemplo 8: 1,2-Difenil-1H-benzimidazol



O método A aplicado ao 1-iodo-2-nitrobenzeno (125 mg, 0,5 mmol) e à benzanilida (118 mg, 0,6 mmol) produziu o composto do título como um sólido amarelo-claro (112 mg, 83%). pf 105-107°C. RMN ^1H (DMSO) δ 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,35-7,62 (m, 12 H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz,

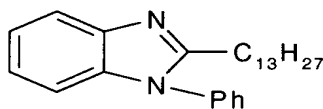
1 H); RMN ^{13}C δ 111,0, 118,1, 123,7, 124,1, 127,5, 127,9, 128,4, 129,2, 129,3, 130,0, 130,2, 135,5, 136,2, 139,3, 151,3. HRMS (FAB): cal. para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 271,1235; encontrado: 271,1230.

Exemplo 9: 1-Fenil-2-piridin-3-il-1H-benzimidazol



5 O método A aplicado ao 1-iodo-2-nitrobenzeno (125 mg, 0,5 mmol) e à nicotinanilida (119 mg, 0,6 mmol) produziu o composto do título como um sólido marrom (68 mg, 50%). pf 110-112°C. RMN ^1H (DMSO) δ 7,26 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,32-7,63 (m, 8 H), 7,86 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,89 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 8,62 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 8,72 (br s, 1 H); RMN ^{13}C δ 111,0, 118,7, 123,8, 124,0, 124,4, 125,4, 127,6, 129,5, 130,2, 135,2, 136,4, 137,7, 140,3, 148,6, 149,6, 158,3. HRMS (FAB): cal. para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 272,1188; encontrado: 272,1180.

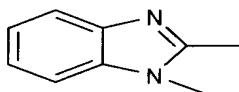
Exemplo 10: 1-Fenil-2-tridecil-1H-benzimidazol.



15 O método A aplicado ao 1-iodo-2-nitrobenzeno (125 mg, 0,5 mmol) e à miristanilida (182 mg, 0,6 mmol) produziu o composto do título como um óleo incolor (130 mg, 69%). RMN ^1H (DMSO) δ 0,74 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H), 1,14-1,28 (m, 20 H), 1,68 (p, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 2,83 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 7,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,29 (dd, $J = 8,1, 7,7$ Hz, 1 H), 7,47 (dd, $J = 8,1, 7,7$ Hz, 1 H), 7,56-7,68 (m, 5 H), 7,74 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H); RMN ^{13}C δ 13,9, 22,0, 26,3, 26,4, 28,3, 28,4, 28,7, 28,8, 28,9, 29,9, 31,2, 110,7, 116,9, 123,5, 123,7, 127,2, 129,6, 130,1, 134,2, 135,0, 137,6, 154,7. HRMS (FAB): cal. para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 377,2957; encontrado: 377,2953.

O método C proporcionou 149 mg do composto do título (79 % de rendimento).

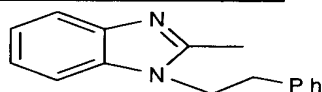
25 Exemplo 11: 1,2-dimetil-1H-benzimidazol



O método A aplicado ao 1-iodo-2-nitrobenzeno (125 mg, 0,5

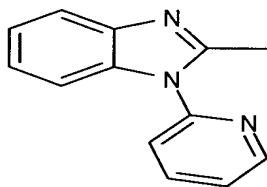
mmol) e a *N*-metilacetamida (44 mg, 0,6 mmol) produziu o composto do título como um sólido amarelo claro (62 mg, 85%). pf 101 °C a 103°C. RMN ¹H (DMSO) δ 2,79 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 7,46-7,55 (m, 2 H), 7,78 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H); RMN ¹³C δ 11,6, 30,8, 112,3, 114,1, 124,9, 125,3, 132,6, 151,9, 158,3. HRMS (FAB): cal. para C₉H₁₁N₂ [M+H⁺]: 147,0922; encontrado: 147,0917. O método C proporcionou 38 mg do composto do título (52 % de rendimento).

Exemplo 12: 2-Metil-1-fenetil-1*H*-benzimidazol.



O método A aplicado ao 1-iodo-2-nitrobenzeno (125 mg, 0,5 mmol) e à *N*-feniletilacetamida (98 mg, 0,6 mmol) produziu o composto do título como um sólido amarelo claro (54 mg, 46%). pf 104 °C a 106 °C. RMN ¹H (DMSO) δ 2,51 (s, 3 H), 3,10 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 4,63 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 7,09-7,52 (m, 7 H), 7,72 (d, *J* = 4,6 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J* = 4,6 Hz, 1 H); RMN ¹³C δ 11,1, 34,1, 45,8, 112,5, 114,2, 125,1, 125,5, 126,9, 128,5, 128,9, 131,6, 137,2, 151,2, 158,0. HRMS (FAB): cal. para C₁₆H₁₇N₂ [M+H⁺]: 237,1392; encontrado: 237,1383.

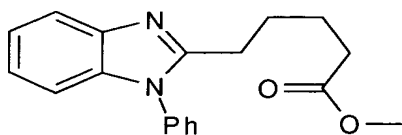
Exemplo 13: 2-Metil-1-piridin-2-il-1*H*-benzimidazol.



O método A aplicado ao 1-iodo-2-nitrobenzeno (125 mg, 0,5 mmol) e à 2-acetamido-piridina (82 mg, 0,6 mmol) produziu o composto do título como um sólido marrom (40 mg, 38%). pf 121-123°C. RMN ¹H (DMSO) δ 2,69 (s, 3 H), 7,36-7,46 (m, 2 H), 7,53 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,68 (dd, *J* = 7,6, 4,7 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 8,21 (dd, *J* = 7,9, 7,6 Hz, 1 H), 8,75 (d, *J* = 4,7 Hz); RMN ¹³C δ 13,6, 112,0, 116,1, 121,0, 124,7, 124,9, 133,0, 135,2, 140,1, 147,2, 150,0, 151,7, 157,9. HRMS (FAB): cal. para C₁₃H₁₂N₃ [M+H⁺]: 210,1031; encontrado: 210,1025.

Exemplo 14: Éster metílico do ácido 5-(1-fenil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-

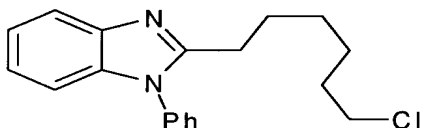
pentanóico.



O método A aplicado ao 1-iodo-2-nitrobenzeno (125 mg, 0,5 mmol) e ao éster metílico do ácido 5-fenilcarbamoil-pentanóico (141 mg, 0,6 mmol) produziu o composto do título como um óleo marrom (136 mg, 88%).

- 5 RMN ^1H (DMSO) δ 1,50-1,74 (m, 4 H), 2,27 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 2,89 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 7,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,38 (t aparente, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,46 (t aparente, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,52-7,72 (m, 5 H), 7,79 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); RMN ^{13}C δ 23,3, 25,3, 25,4, 32,2, 50,9, 111,3, 115,6, 124,3, 124,4, 126,8, 130,0, 132,4, 133,2, 133,4, 153,9, 172,3. HRMS (FAB): cal. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 309,1603; encontrado: 309,1595.

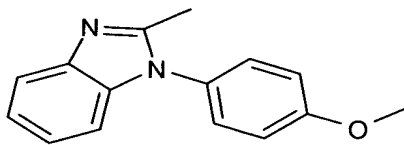
Exemplo 15: 2-(5-Cloro-pentil)-1-fenil-1H-benzimidazol.



O método A aplicado ao 1-iodo-2-nitrobenzeno (125 mg, 0,5 mmol) e à fenilamida do ácido 7-cloro-heptanóico (144 mg, 0,6 mmol) produziu o composto do título como um óleo amarelo claro (95 mg, 64 %).

- 15 RMN ^1H (DMSO) δ 1,34-1,77 (m, 6 H), 2,92 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 3,53 (t, $J = 6,7$ Hz, 2 H), 7,26 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,43 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 7,64-7,72 (m, 5 H), 7,85 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); RMN ^{13}C δ 25,3, 25,5, 25,7, 31,3, 44,9, 111,5, 115,7, 124,8, 124,9, 127,2, 130,2, 130,3, 133,2, 134,1, 154,5. HRMS (FAB): cal. para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 299,1315; encontrado: 299,1306.

Exemplo 16: 1-(4-Metóxi-fenil)-2-metil-1H-benzimidazol.

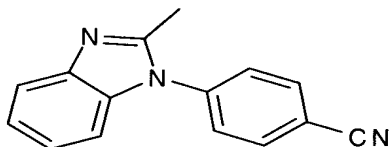


O método A aplicado ao 1-iodo-2-nitrobenzeno (125 mg, 0,5 mmol) e à *p*-acetanisidida (99 mg, 0,6 mmol) produziu o composto do título como um sólido incolor (107 mg, 90 %). pf 121 °C a 123 °C. RMN ^1H

(DMSO) δ 2,61 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 7,23 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H), 7,28 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,52 (dd, $J = 8,1, 7,4$ Hz, 1 H), 7,48 (dd, $J = 7,8, 7,4$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H), 7,83 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); RMN ^{13}C δ 12,6, 55,6, 111,7, 115,1, 115,3, 125,1, 125,3, 128,4, 132,5, 134,1, 152,3, 158,2, 160,2.

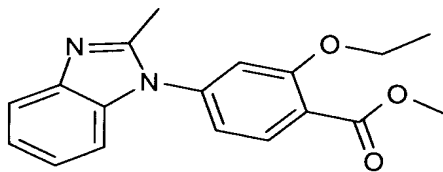
5 HRMS (FAB): cal. para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 239,1184; encontrado: 239,1179.

Exemplo 17: 4-(2-Metil-benzoimidazol-1-il)-benzonitrila.



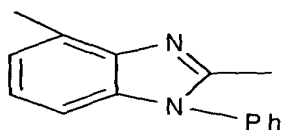
O método A aplicado ao 1-iodo-2-nitrobenzeno (125 mg, 0,5 mmol) e ao *p*-acetamidobenzo-nitrila (96 mg, 0,6 mmol) produziu o composto do título como um sólido marrom (96 mg, 82 %). pf 166 °C a 168 °C. RMN ^1H (DMSO) δ 2,62 (s, 3 H), 7,33 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,42 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,47 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,89 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 8,20 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H); RMN ^{13}C δ 13,0, 111,2, 112,6, 116,0, 117,9, 124,7, 124,8, 128,2, 133,7, 134,4, 135,0, 137,5, 151,8. HRMS (FAB): cal. para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 234,1031; encontrado: 234,1025.

15 Exemplo 18: Éster metílico do ácido 2-etóxi-4-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-benzóico:



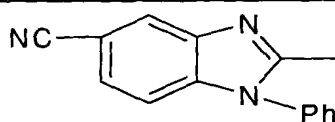
O método A aplicado ao 1-iodo-2-nitrobenzeno (125 mg, 0,5 mmol) e ao 4-acetamido-2-etoxibenzoato de metila (142 mg, 0,6 mmol) produziu o composto do título como um óleo marrom claro (118 mg, 76 %). RMN ^1H (DMSO) δ 1,34 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 4,13 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 7,32 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1 H), 7,43-7,57 (m, 4 H), 7,86 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); RMN ^{13}C δ 12,7, 14,3, 52,2, 64,7, 112,0, 112,6, 115,1, 118,5, 122,1, 125,4, 132,0, 132,5, 133,4, 136,7, 152,1, 158,3, 165,5. HRMS (FAB): cal. para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 311,1396; encontrado: 311,1387.

Exemplo 19: 2,4-Dimetil-1-fenil-1H-benzimidazol:



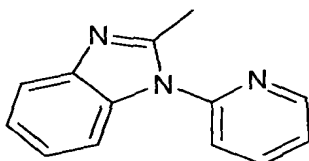
O método A aplicado ao 3-cloro-2-nitrotolueno (86 mg, 0,5 mmol) e à *N*-fenilacetamida (81 mg, 0,6 mmol) produziu o composto do título como um sólido marrom (37 mg, 33 %). RMN ^1H (DMSO) δ 2,46 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 6,88 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,04-7,11 (m, 2 H), 7,50-7,64 (m, 5 H); RMN ^{13}C δ 13,8, 16,3, 107,5, 122,5, 122,6, 126,8, 129,9, 135,1, 135,3, 150,3, 158,3.

Exemplo 20: 5-ciano-2-metil-1-fenil-1H-benzimidazol:



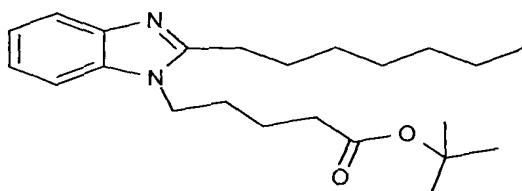
O método A aplicado ao 4-cloro-3-nitrobenzonitrila (91 mg, 0,5 mmol) e à *N*-fenilacetamida (81 mg, 0,6 mmol) produziu o composto do título como um sólido marrom (40 mg, 34 %). RMN ^1H (DMSO) δ 2,54 (s, 3 H), 7,28 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,52-7,59 (m, 6 H), 8,12 (s, 1 H); RMN ^{13}C δ 13,8, 104,6, 111,4, 119,3, 122,7, 126,2, 127,0, 129,6, 130,1, 134,2, 138,5, 140,4, 154,6.

Exemplo 21: 2-Metil-1-piridin-2-il-1H-benzimidazol.



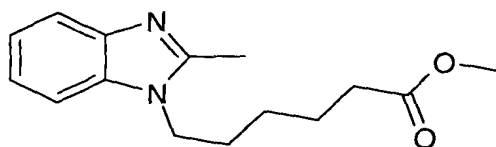
O método A aplicado ao 1-iodo-2-nitrobenzeno (125 mg, 0,5 mmol) e à 2-acetamido-piridina (82 mg, 0,6 mmol) produziu o composto do título como um óleo amarelo (40 mg, 38 %). RMN ^1H (DMSO) δ 2,74 (s, 3 H), 7,42-7,49 (m, 2 H), 7,56 (d, 1 H), 7,70 (dd, 1 H), 7,78-7,88 (m, 2 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,77 (dd, 1 H); RMN ^{13}C δ 13,6, 112,0, 116,1, 121,0, 124,7, 124,9, 133,0, 135,2, 140,1, 147,2, 150,0, 151,7.

Exemplo 22: Éster terc-butílico do ácido 5-(2-heptil-benzoimidazol-1-il)-pentanóico.



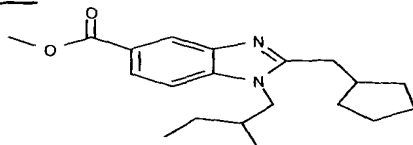
O método A aplicado ao 1-iodo-2-nitrobenzeno (125 mg, 0,5 mmol) e ao éster terc-butilico do ácido 5-octanoilamino-pentanóico (180 mg, 0,6 mmol) produziu o composto do título como um óleo amarelo (40 mg, 38 %). RMN ^1H (DMSO) δ 0,86 (t, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,22-1,86 (m, 23 H), 2,27 (t, $J = 7,3$, 2 H), 3,14 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 4,43 (t, $J = 7,2$ Hz), 7,49-7,54 (m, 2 H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,93 (d, $J = 8,8$ Hz).

Exemplo 23: Éster metílico do ácido 6-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-hexanóico.



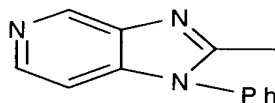
O método A aplicado ao 1-iodo-2-nitrobenzeno (125 mg, 0,5 mmol) e ao éster metílico do ácido 6-acetilamino-hexanóico (112 mg, 0,6 mmol) produziu o composto do título como um óleo amarelo (20 mg, 15 %). RMN ^1H (DMSO) δ 1,32-1,83 (m, 6 H), 2,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 3,55 (s, 3 H), 4,38 (t, $J = 7,3$, 2 H), 7,48-7,56 (m, 2 H), 7,76 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,91 (d, $J = 8,1$ Hz).

Exemplo 24: Éster metílico do ácido 2-ciclopentilmetil-1-(2-metil-butil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico.



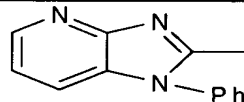
O método A aplicado ao 1-iodo-2-nitrobenzeno (125 mg, 0,5 mmol) e à 2-ciclopentil-*N*-(2-metil-butil)-acetamida (118 mg, 0,6 mmol) produziu o composto do título como um óleo amarelo (66 mg, 40 %). RMN ^1H (DMSO) δ 0,82 (d, 3 H), 0,88 (t, 3 H), 1,19-2,52 (m, 14 H), 3,06 (d, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 4,13 (dd, 1 H), 4,24 (dd, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 8,20 (s, 1 H).

Exemplo 25: 2-Metil-1-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina.



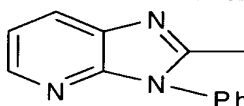
O método A aplicado à 4-cloro-3-nitropiridina (79 mg, 0,5 mmol) e à *N*-fenilacetamida (81 mg, 0,6 mmol) proporcionou o composto do título como um sólido marrom (76 mg, 73). pf 134-136°C. RMN ^1H (DMSO) δ 2,54 (s, 3 H), 7,65-7,73 (m, 6 H), 8,54 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 9,44 (s, 1 H); RMN ^{13}C δ 14,4, 108,2, 126,9, 130,2, 130,3, 133,4, 134,0, 134,8, 139,2, 145,0, 159,2. HRMS (FAB): cal. para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 210,1031; encontrado: 210,1025.

Exemplo 26: 2-Metil-1-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina.



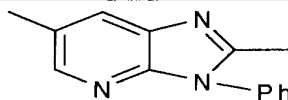
O método A aplicado à 3-cloro-2-nitropiridina (79 mg) e à *N*-fenilacetamida (81 mg, 0,6 mmol) proporcionou o composto do título como um óleo viscoso marrom (45 mg, 43% de rendimento). RMN ^1H (DMSO) δ 2,54 (s, 3 H), 7,35-7,68 (m, 6 H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 8,58 (br s, 1 H); RMN ^{13}C δ 14,0, 118,9, 120,1, 126,8, 128,5, 129,6, 130,1, 133,9, 143,0, 151,6, 156,7. HRMS (FAB): cal. para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 210,1031; encontrado: 210,1026.

Exemplo 27: 2-Metil-3-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina.



O método A aplicado à 2-cloro-3-nitropiridina (79 mg, 0,5 mmol) e à *N*-fenilacetamida (81 mg, 0,6 mmol) proporcionou o composto do título como um óleo viscoso amarelo claro (93 mg, 89%). RMN ^1H (DMSO) δ 2,48 (s, 3 H), 7,24 (dd, 1 H), 7,53-7,63 (m, 5 H), 8,02 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H); RMN ^{13}C δ 14,6, 118,3, 125,9, 127,4, 128,7, 129,3, 134,1, 134,3, 143,0, 148,7, 152,9. HRMS (FAB): cal. para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 210,1031; encontrado: 210,1027.

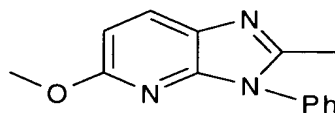
Exemplo 28: 2,6-Dimetil-3-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina.



O método A aplicado à 2-cloro-5-metil-3-nitropiridina (86 mg, 0,5

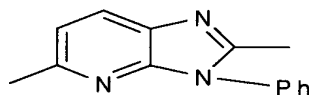
mmol) e à *N*-fenilacetamida (81 mg, 0,6 mmol) proporcionou o composto do título como um sólido marrom (90 mg, 81%). pf 77-79°C. RMN ^1H (DMSO) δ 2,44 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 7,56-7,63 (m, 5 H), 7,95 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H); RMN ^{13}C δ 13,1, 17,9, 124,4, 127,5, 129,5, 129,6, 129,8, 132,9, 145,1, 145,7, 153,2. HRMS (FAB): cal. para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 224,1187; encontrado: 224,1184.

Exemplo 29: 5-Metóxi-2-metil-3-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina.



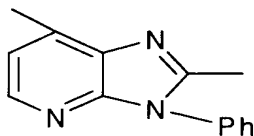
O método A aplicado à 2-cloro-6-metóxi-3-nitropiridina (94 mg, 0,5 mmol) e à *N*-fenilacetamida (81 mg, 0,6 mmol) proporcionou o composto do título como um sólido amarelo-claro (112 mg, 94%). pf 114-116°C. RMN ^1H (DMSO) δ 2,56 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 6,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,53-7,68 (m, 5 H), 8,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H). RMN ^{13}C δ 13,8, 53,4, 107,7, 122,9, 127,0, 128,0, 128,4, 129,2, 132,6, 144,1, 150,3, 161,1. HRMS (FAB): cal. para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 240,1237; encontrado: 240,1234.

Exemplo 30: 2,5-Dimetil-3-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina.



O método A aplicado à 2-cloro-6-metil-3-nitropiridina (86 mg, 0,5 mmol) e à *N*-fenilacetamida (81 mg, 0,6 mmol) proporcionou o composto do título como um óleo viscoso marrom (70 mg, 63%). RMN ^1H (DMSO) δ 2,42 (s, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,51-7,63 (m, 5 H), 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H); RMN ^{13}C δ 14,6, 23,8, 118,0, 126,1, 127,7, 128,7, 129,4, 132,1, 134,8, 148,3, 150,9, 151,1. HRMS: cal. para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 224,1188; encontrado: 224,1184.

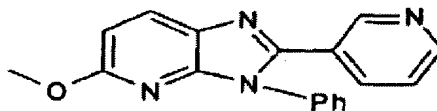
Exemplo 31: 2,7-Dimetil-3-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina.



O método A aplicado à 2-cloro-4-metil-3-nitropiridina (86 mg, 0,5 mmol) e à *N*-fenilacetamida (81 mg, 0,6 mmol) proporcionou o composto do

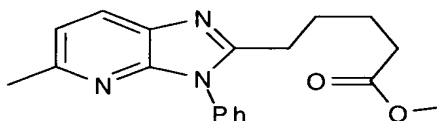
título como um sólido amarelo claro (70 mg, 63%). pf 117-119°C. RMN ^1H (DMSO) δ 2,59 (s, 3 H), 2,73 (s, 3 H), 7,26 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,58-7,72 (m, 5 H), 8,22 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H); RMN ^{13}C δ 13,8, 16,0, 120,8, 127,3, 129,3, 129,4, 129,5, 130,1, 136,0, 144,2, 146,4, 152,1. HRMS (FAB): cal. para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 224,1188; encontrado: 224,1180.

Exemplo 32: 5-Metóxi-3-fenil-2-piridin-3-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina.



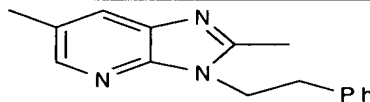
O método B aplicado à 2-cloro-6-metóxi-3-nitro-piridina (94 mg, 0,5 mmol) e à *N*-piridin-3-ilacetamida (82 mg, 0,6 mmol) proporcionou o composto do título como um óleo viscoso (74 mg, 49%). RMN ^1H (DMSO) δ 3,79 (s, 3 H), 6,83 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,44-7,83 (m, 7 H), 8,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 8,57 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H).

Exemplo 33: Éster metílico do ácido 5-(5-metil-3-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-pentanóico.

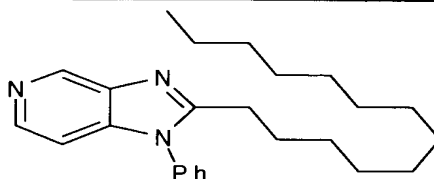


O método B aplicado à 2-cloro-6-metil-3-nitropiridina (86 mg, 0,5 mmol) e ao éster metílico do ácido 5-fenilcarbamóil-pentanóico (141 mg, 0,6 mmol) proporcionou o composto do título como um óleo viscoso (61 mg, 38%). RMN ^1H (DMSO) δ 1,52-1,73 (m, 4 H), 2,22 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,75 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 3,53 (s, 3 H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz), 7,47-7,63 (m, 5 H), 7,93 (d, $J = 8,0$ Hz).

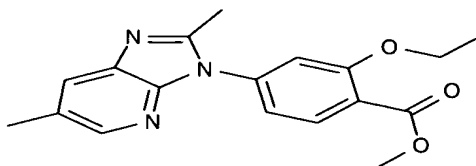
Exemplo 34: 2,6-Dimetil-3-fenetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina



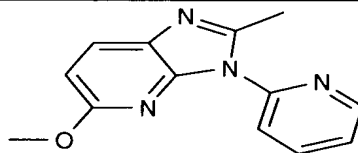
O método B aplicado à 2-cloro-5-metil-3-nitropiridina (86 mg, 0,5 mmol) e à *N*-fenetil-acetamida (98 mg, 0,6 mmol) proporcionou o composto do título como um óleo viscoso (54 mg, 43%). RMN ^1H (DMSO) δ 2,38 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 3,12 (t, 2 H), 4,53 (t, 2 H), 7,08-7,29 (m, 5 H), 7,93 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H).

Exemplo 35: 1-Fenil-2-tridecil-1H-imidazo[4,5-c]piridina

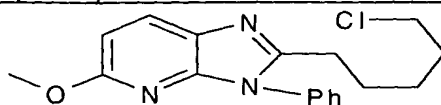
O método B aplicado à 4-cloro-3-nitropiridina (79 mg, 0,5 mmol) e à fenilamida do ácido tetradecanóico (182 mg, 0,6 mmol) proporcionou o composto do título como um óleo viscoso (64 mg, 34%). RMN ^1H (DMSO) δ 0,83 (t, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 1,16-1,32 (m, 20 H), 1,73 (p, $J = 6,7$ Hz, 2 H), 2,83 (t, $J = 6,7$ Hz, 2 H). 7,63-7,71 (m, 6 H), 8,56 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 9,43 (s, 1 H).

Exemplo 36: Éster metílico do ácido 4-(2,6-dimetilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-etoxibenzóico

O método B aplicado à 2-cloro-5-metil-3-nitropiridina (86 mg, 0,5 mmol) e ao éster metílico do ácido 4-acetilamino-2-etoxibenzóico (142 mg, 0,6 mmol) proporcionou o composto do título como um óleo viscoso (136 mg, 84%). RMN ^1H (DMSO) δ 1,34 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,12 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H).

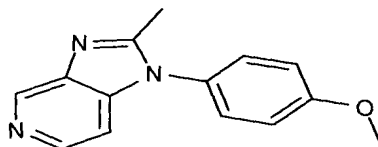
Exemplo 37: 5-Metóxi-2-metil-3-piridin-2-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

O método B aplicado à 2-cloro-6-metóxi-3-nitropiridina (94 mg, 0,5 mmol) e à *N*-piridin-2-ilacetamida (82 mg, 0,6 mmol) proporcionou o composto do título como um óleo viscoso (32 mg, 27%). RMN ^1H (DMSO) δ 2,66 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,58 (dd, $J = 7,6, 4,7$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 8,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,14 (dd, $J = 7,9, 7,6$ Hz, 1 H), 8,69 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H).

Exemplo 38: 2-(5-Cloro-pentil)-5-metóxi-3-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridina

O método B aplicado à 2-cloro-6-metóxi-3-nitropiridina (94 mg, 0,5 mmol) e à fenilamida do ácido 6-cloroexanóico (113 mg, 0,6 mmol) proporcionou o composto do título como um óleo viscoso (94 mg, 57%).

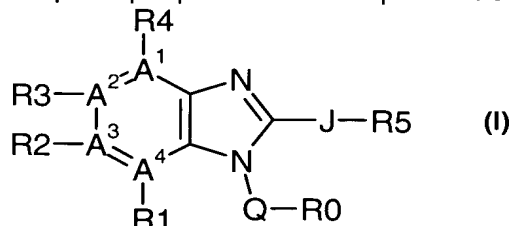
- 5 RMN ^1H (DMSO) δ 1,34-1,41 (m, 2 H), 1,62-1,71 (m, 6 H), 2,78 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 6,73 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,53-7,63 (m, 5 H), 7,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H).

Exemplo 39: 1-(4-Metoxifenil)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina

O método B aplicado à 4-cloro-3-nitropiridina (79 mg, 0,5 mmol) e à *N*-(4-metoxifenil)acetamida (99 mg, 0,6 mmol) proporcionou o composto do título como um óleo viscoso (84 mg, 70%). RMN ^1H (DMSO) δ 2,55 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 7,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,69 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 8,57 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 9,44 (s, 1 H).

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparar um composto de fórmula I



e/ou todas as formas estereoisoméricas do composto de fórmula I, e/ou as misturas destas formas em qualquer razão, e/ou um sal fisiologicamente tolerado do composto de fórmula I, onde

A1, A2, A3, A4 são, independentemente um do outro, selecionados a partir de átomos de carbono ou nitrogênio para formar, juntamente com os dois átomos de carbono na fórmula I, um anel aromático ou heteroaromático estável;

Q é $-(C_1-C_6)$ -alquilenos, onde o alquilenos é não-substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente um do outro, por R14;

$-(C_3-C_8)$ -cicloalquila, onde a cicloalquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R14;

$-(C_6-C_{14})$ -arila, onde a arila é não-substituída ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituída, independentemente uma da outra, por R13; ou $-(C_4-C_{14})$ -heteroarila, onde a heteroarila é não-substituída ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituída, independentemente uma da outra, por R13;

J é $-(C_1-C_6)$ -alquilenos, onde o alquilenos é não-substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente um do outro, por R14;

$-(C_3-C_8)$ -cicloalquila, onde a cicloalquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R14;

$-(C_6-C_{14})$ -arila, onde a arila é não-substituída ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituída, independentemente uma da outra, por R13; ou

$-(C_4-C_{14})$ -heteroarila, onde a heteroarila é não-substituída ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituída, independentemente uma da outra, por R13;

R0, R1, R2, R3, R4 e R5 são, independente um do outro, idênti-

cos ou diferentes e são

- a) átomo de hidrogênio,
- b) $-(C_1-C_4)$ -alquila, onde a alquila é não-substituída ou substituída uma a três vezes por R13,
- 5 c) halogênio,
- d) fenilóxi-, onde o fenilóxi é não-substituído ou substituído uma a três vezes por R13,
- e) $-(C_1-C_3)$ -fluoralquila,
- f) $-N(R_{10})-(C_1-C_4)$ -alquila, onde a alquila é não-substituída ou
- 10 substituída uma a três vezes por R13,
- g) $-(C_6-C_{14})$ -arila, onde a arila é não-substituída ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituída, independentemente uma da outra, por R13,
- h) $-(C_4-C_{14})$ -heteroarila, onde a heteroarila é não-substituída ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituída, independentemente uma da ou-
- 15 tra, por R13,
- i) $-(C_3-C_8)$ -cicloalquila, onde a dita cicloalquila é não-substituída ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituída, independentemente uma da outra, por R13, ou
- j) um resíduo cíclico de 3 a 7 elementos, contendo até 1, 2, 3 ou
- 20 4 heteroátomos escolhidos a partir de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, onde o dito resíduo cíclico é não-substituído ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituído, independentemente um do outro, por R13,
- k) $-O-CF_3$,
- l) $-O-(C_1-C_4)$ -alquila, onde a alquila é não-substituída ou substitu-
- 25 ída uma a três vezes por R13,
- m) $-NO_2$,
- n) $-CN$,
- o) $-OH$,
- p) $-C(O)-R_{10}$,
- q)- $C(O)-O-R_{11}$,
- 30 r) $-C(O)-N(R_{11})-R_{12}$,
- s) $-N(R_{11})-R_{12}$,

t) -N(R10)-SO₂-R10,

v) -S-R10,

w) -SO_n-R10, onde n é 1 ou 2,

x) -SO₂-N(R11)(R12) ou

5 y) pelo menos um de R1, R2, R3 ou R4 está ausente se um ou mais de A1, A2, A3 ou A4 for um átomo de nitrogênio, ou

R1 e R2, R2 e R3 ou R3 e R4 formam com os átomos aos quais eles estão unidos um anel de 5 ou 8 elementos, contendo 0, 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos escolhidos a partir de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, onde o dito
10 anel é não-substituído ou substituído uma, duas, três ou quatro vezes por R14,

R10 é átomo de hidrogênio, -(C₁-C₃)-fluoralquila ou -(C₁-C₆)-alquila,

R11 e R12 são, independentemente um do outro, idênticos ou
15 diferentes e são

a) átomo de hidrogênio,

b) -(C₁-C₆)-alquila, onde a alquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R13,

c) -(C₆-C₁₄)-arila-, onde a arila é não-substituída ou mono-, di- ou
20 trissubstituída, independentemente uma da outra, por R13,

d) -(C₄-C₁₄)-heteroarila, onde a heteroarila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R13 ou

R13 é halogênio, -NO₂, -CN, =O, -OH, -(C₁-C₈)-alquila, -(C₁-C₈)-alcóxi, -CF₃, fenilóxi-, -C(O)-O-R17, -C(O)-N-(R17)-R18, -N(R17)-R18, -
25 C(O)-R10, -N(R10)-SO₂-R10, -S-R10, -SO_n-R10, onde n é 1 ou 2, -SO₂-N(R17)-R18, -(C₆-C₁₄)-arila, onde a arila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R14, -(C₄-C₁₄)-heteroarila, onde a heteroarila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R14, -(C₃-C₈)-cicloalquila, onde a
30 dita cicloalquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R14, ou um resíduo cíclico de 3 a 7 elementos, contendo até 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos escolhidos a partir de nitrogênio,

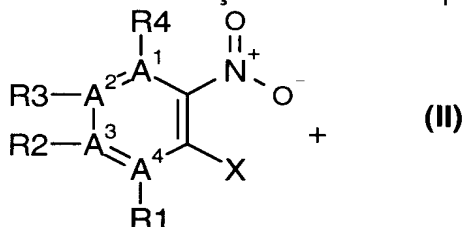
enxofre ou oxigênio, onde o dito resíduo cíclico é não-substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente um do outro, por R14,

R14 é halogênio, -OH, =O, -CN, -CF₃, -(C₁-C₈)-alquila, -(C₁-C₄)-alcóxi, -NO₂, -C(O)-OH, -NH₂, -C(O)-O-(C₁-C₄)-alquila, -(C₁-C₈)-alquilsulfonila, -C(O)-NH-(C₁-C₈)-alquila, -C(O)-N[(C₁-C₈)-alquila]₂, -C(O)-NH₂, -S-R10, -N(R10)-C(O)-NH-(C₁-C₈)-alquila, ou -N(R10)-C(O)-N[(C₁-C₈)-alquila]₂,

R17 e R18 são, independentemente um do outro, idênticos ou diferentes e são

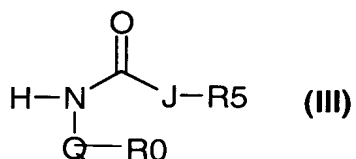
- 10 a) átomo de hidrogênio,
- b) -(C₁-C₆)-alquila,
- c) -(C₆-C₁₄)-arila- ou
- d) -(C₄-C₁₄)-heteroarila,

o dito processo compreende uma reação de um composto de fórmula II



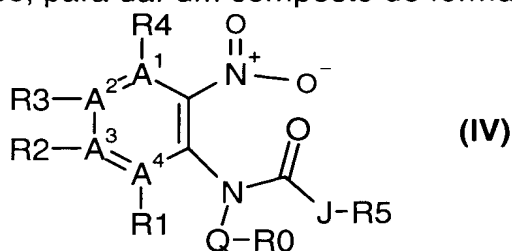
15 em que R1, R2, R3, R4, A1, A2, A3 e A4 são como definidos na fórmula I e X é Cl, Br, I, triflato ou nonaflato, com um composto de fórmula

III



em que Q, J, R0 e R5 são como definidos na fórmula I,

na presença de um catalisador de paládio, uma base, um ligante
20 e um solvente aprótico, para dar um composto de fórmula IV



e a conversão do composto de fórmula IV em um composto de fórmula I, na presença de um reagente redutor e um segundo solvente, e opcionalmente o composto de fórmula I é convertido em seu sal fisiologicamente tolerado.

5 2. Processo de acordo com a reivindicação 1, onde um composto de fórmula I é preparado, onde

A1, A2, A3 e A4 formam, juntamente com os dois átomos de carbono na fórmula I, um benzeno, pirazina, piridazina, piridina, pirimidina, triazina ou tetrazina,

10 Q é $-(C_1-C_6)$ -alquilenos, onde o alquilenos é não-substituído ou mono-, di- ou trissubstituído, independentemente um do outro, por R14;

$-(C_3-C_6)$ -cicloalquila, onde a cicloalquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R14;

fenila, onde a fenila é não-substituída ou mono-, di-, tri- ou quatro
15 vezes substituída, independentemente uma da outra, por R13; ou

$-(C_4-C_{14})$ -heteroarila, onde a heteroarila é selecionada a partir de acridinila, azaindol (1H-pirrolopiridinila), azabenzimidazolila, azaespirodecanila, azepinila, azetidínila, benzimidazolila, benzofuranila, benzotiofuranila, benzotiofenila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzotriazolila, benzotetrazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, carbazolila, 4aH-carbazolila, carbolinila, cromanila, cremenila, cinolinila, decaidroquinolinila, 4,5-diidrooxazolinila, dioxazolila, dioxazinila, 1,3-dioxolanila, 1,3-dioxolenila, 3,3-dioxo[1,3,4]oxatiazinila, 6H-1,5,2-ditiazinila, diidrofuro[2,3-b]-tetraidrofuranila, furanila, furazanila, imidazolidinila, imidazolinila, imidazolila, indanila, 1H-indazolila, indolinila, indolizinila, indolila, 3H-indolila, isobenzofuranila, isocromanila, isoindazolila, isoindolinila, isoindolila, isoquinolinila, isotiazolila, isotiazolidinila, isotiazolinila, isoxazolila, isoxazolinila, isoxazolidinila, 2-isoxazolinila, cetopiperazinila, morfolinila, naftiridinila, octaidroisoquinolinila, oxadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,2-oxa-tiepanila, 1,2-oxatiolanila, 1,4-oxazepanila, 1,4-oxazepinila, 1,2-oxazinila, 1,3-oxazinila, 1,4-oxazinila, oxazolidinila, oxazolinila, oxazolila, oxetanila, oxocanila, fenantridinila, fenantrolinila, fenazinila,

fenotiazinila, fenoxatiinila, fenoxazinila, ftalazinila, piperazinila, piperidinila, pteridinila, purinila, piranila, pirazinila, pirazolidinila, pirazolinila, pirazolila, piridazinila, piridooxazolila, piridoimidazolila, piridotiazolila, piridinila, piridila, pirimidinila, pirrolidinila, pirrolidinonila, pirrolinila, 2H-pirrolila, pirrolila, quina-
 5 zolinila, quinolinila, 4H-quinolizinila, quinoxalinila, quinuclidinila, tetraidrofura-
 nila, tetraidroisoquinolinila, tetraidroquinolinila, tetraidrofuranila, tetraidropira-
 nila, tetraidropiridinila, tetraidrotiofenila, tetrazinila, tetrazolila, 6H-1,2,5-
 tiadiazinila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, 1,3,4-
 tiadiazolila, tiantrenila, 1,2-tiazinila, 1,3-tiazinila, 1,4-tiazinila, 1,3-tiazolila,
 10 tiazolila, tiazolidinila, tiazolinila, tienila, tietanila, tienotiazolila, tienooxazolila,
 tienoimidazolila, tietanila, tiomorfolinila, tiofenolila, tiofenila, tiopiranila, 1,2,3-
 triazinila, 1,2,4-triazinila, 1,3,5-triazinila, 1,2,3-triazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-
 triazolila, 1,2,5-triazolila, 1,3,4-triazolila e xantenila,

e onde a heteroarila é não-substituída ou mono-, di-, tri- ou qua-
 15 tro vezes substituída, independentemente uma da outra, por R13;

J é uma ligação covalente,

-(C₁-C₆)-alquilenos, onde o alquilenos é não-substituído ou mono-,
 di- ou trissubstituído, independentemente um do outro, por R14;

-(C₃-C₆)-cicloalquila, onde a cicloalquila é não-substituída ou
 20 mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R14;

fenila, onde a fenila é não-substituída ou mono-, di-, tri- ou qua-
 tro vezes substituída, independentemente uma da outra, por R13; ou

-(C₄-C₁₄)-heteroarila, onde a heteroarila é como definida acima e
 é não-substituída ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituída, independen-
 25 temente uma da outra, por R13;

R0, R1, R2, R3, R4 e R5 são, independente um do outro, idênti-
 cos ou diferentes e são

a) átomo de hidrogênio,

b) F,

30 c) Cl ou Br,

d) -(C₁-C₄)-alquila, onde a alquila é não-substituída ou substituí-
 da uma a três vezes por R13,

e) $-(C_1-C_3)$ -fluoralquila,

f) fenila, onde a fenila é não-substituída ou substituída uma a três vezes por R13,

5 g) $-(C_4-C_{14})$ -heteroarila, onde a heteroarila é como definida acima e é não-substituída ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituída, independentemente uma da outra, por R13,

h) $-(C_3-C_8)$ -cicloalquila, onde a dita cicloalquila é não-substituída ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituída, independentemente uma da outra, por R13,

10 i) um resíduo cíclico de 3 a 7 elementos selecionado a partir de azepina, azetidina, aziridina, azirina, 1,4 diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, diaziridina, diazirina, dioxazol, dioxazina, dioxol, 1,3-dioxoleno, 1,3-dioxolano, furano, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-
 15 isoxazolina, cetomorfolina, cetopiperazina, morfolina, 1,2-oxa-tiepano, 1,2-oxatiolano, 1,4-oxazepano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxazol, oxaziridina, oxetano, oxirano, piperazina, piperidina, pirano, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetraidrofurano, tetraidropirano, tetraidropiridina, tetrazina,
 20 tetrazol, tiadiazina tiadiazol, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,3-tiazol, tiazol, tiazolidina, tiazolina, tienila, tietano, tiomorfolina, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol ou 1,2,4-triazol, e é não-substituído ou mono-, di-, tri- ou quatro vezes substituído, independentemente um do outro, por R13,

25 j) $-O-CF_3$,

k) $-O-(C_1-C_4)$ -alquila, onde a alquila é não-substituída ou substituída uma a três vezes por R13,

l) $-N(R_{10})-(C_1-C_4)$ -alquila, onde a alquila é não-substituída ou substituída uma a três vezes por R13,

30 m) $-CN$,

n) $-OH$,

o) fenilóxi-, onde o fenilóxi é não-substituído ou substituído uma

a três vezes por R13,

p) -C(O)-O-R11,

q) -C(O)-N(R11)-R12,

r) -N(R11)-R12,

5 s) -N(R10)-SO₂-R10,

t) -S-R10,

v) -SO_n-R10, onde n é 1 ou 2,

w) -SO₂-N(R11)-R12,

x) -C(O)-R10 ou

10 y) pelo menos um de R1, R2, R3 ou R4 está ausente se um ou mais de A1, A2, A3 ou A4 for um átomo de nitrogênio,

R10 é átomo de hidrogênio, -(C₁-C₃)-fluoralquila ou -(C₁-C₆)-alquila,

R11 e R12 são, independentemente um do outro, idênticos ou
15 diferentes e são

a) átomo de hidrogênio,

b) -(C₁-C₄)-alquila, onde a alquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R13,

c) fenila, onde a fenila é não-substituída ou mono-, di- ou tris-
20 substituída, independentemente uma da outra, por R13,

d) -(C₄-C₁₄)-heteroarila, onde a heteroarila é como definida acima e é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R13 ou

R13 é F, Cl, -CN, =O, -OH, -(C₁-C₈)-alquila, -(C₁-C₈)-alcóxi, -CF₃,
25 fenilóxi-, -C(O)-R10, -C(O)-O-R17, -C(O)-N(R17)-R18, -N(R17)-R18, -N(R10)-SO₂-R10, -S-R10, -SO_n-R10, onde n é 1 ou 2, -SO₂-N(R17)-R18, fenila, onde a fenila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R14, -(C₄-C₁₄)-heteroarila, onde a heteroarila é como definida acima e é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída,
30 ída, independentemente uma da outra, por R14, -(C₃-C₆)-cicloalquila, onde a dita cicloalquila é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída, independentemente uma da outra, por R14, ou um resíduo cíclico de 3 a 7 elemen-

tos, o qual é como definido acima e é não-substituído ou mono-, di- ou tris-substituído, independentemente um do outro, por R14,

R14 é F, Cl, -OH, =O, -CN, -CF₃, -(C₁-C₈)-alquila, -(C₁-C₄)-alcóxi, -C(O)-OH, -NH₂, -C(O)-O-(C₁-C₄)-alquila, -(C₁-C₈)-alquilsulfonila, -C(O)-NH₂,
 5 -S-R10, -C(O)-NH-(C₁-C₈)-alquila, -C(O)-N[(C₁-C₈)-alquila]₂, -N(R10)-C(O)-NH-(C₁-C₈)-alquila ou -N(R10)-C(O)-N[(C₁-C₈)-alquila]₂,

R17 e R18 são, independentemente um do outro, idênticos ou diferentes e são

- 10 a) átomo de hidrogênio,
 b) -(C₁-C₄)-alquila,
 c) fenila ou
 d) -(C₄-C₁₄)-heteroarila e
 X é Cl, Br ou I.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, onde um
 15 composto de fórmula I é preparado, onde

A1, A2, A3 e A4 formam, juntamente com os dois átomos de carbono na fórmula I, um benzeno ou piridina,

Q é fenila, a qual é não-substituída ou substituída por R13, -(C₁-C₆)-alquileno ou piridila,

20 R0, R1, R2, R3, R4 e R5 são, independente um do outro, idênticos ou diferentes e são

- 25 a) átomo de hidrogênio,
 b) F,
 c) Cl,
 d) Br,
 e) -(C₁-C₄)-alquila,
 f) -(C₃-C₆)-cicloalquila
 g) fenila,
 h) -O-(C₁-C₄)-alquila,
 30 i) -C(O)-O-R11,
 j) -CN,
 k) -C(O)-R10 ou

l) pelo menos um de R1, R2, R3 ou R4 está ausente se um ou mais de A1, A2, A3 ou A4 for um átomo de nitrogênio,

R10 é átomo de hidrogênio ou $-(C_1-C_4)$ -alquila,

R11 é átomo de hidrogênio ou $-(C_1-C_4)$ -alquila,

5 R13 é $-C(O)-O-R17$,

R14 é Cl, F, $-(C_1-C_8)$ -alquila ou $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alquila,

R17 é átomo de hidrogênio ou $-(C_1-C_4)$ -alquila e

X é Cl, Br ou I.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1 a 3, onde um dos
10 seguintes compostos de fórmula I é preparado:

5-Cloro-2-metil-1-fenil-1H-benzimidazol; 2-Metil-1-fenil-1H-benzimidazol; 7-Cloro-2-metil-1-fenil-1H-benzimidazol; 2,7-Dimetil-1-fenil-1H-benzimidazol; 5-Metóxi-2-metil-1-fenil-1H-benzimidazol; 2-Metil-1-fenil-1H-benzimidazol-5-carbaldeído; 1,2-Difenil-1H-benzimidazol; 1-Fenil-2-piridin-3-
15 il-1H-benzimidazol; 1-Fenil-2-tridecil-1H-benzimidazol; 1,2-dimetil-1H-benzimidazol; 2-Metil-1-fenetil-1H-benzimidazol; 2-Metil-1-piridin-2-il-1H-benzimidazol; Éster metílico do ácido 5-(1-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-pentanóico; 2-(5-Cloro-pentil)-1-fenil-1H-benzimidazol; 1-(4-Metóxi-fenil)-2-metil-1H-benzimidazol; 4-(2-Metil-benzoimidazol-1-il)-benzonitrila, Éster me-
20 tílico do ácido 2-etóxi-4-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-benzóico, 2,4-Dimetil-1-fenil-1H-benzimidazol, 5-ciano-2-metil-1-fenil-1H-benzimidazol, 2-Metil-1-piridin-2-il-1H-benzimidazol; Éster terc-butílico do ácido 5-(2-heptil-benzoimidazol-1-il)-pentanóico; Éster metílico do ácido 6-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-hexanóico; Éster metílico do ácido 2-ciclopentilmetil-1-(2-
25 metil-butil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico; 2-Metil-1-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina; 2-Metil-1-fenil-1H-imidazo[4,5-b]piridina; 2-Metil-3-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridina; 2,6-Dimetil-3-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridina; 5-Metóxi-2-metil-3-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridina; 2,5-Dimetil-3-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridina; 2,7-Dimetil-3-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridina; 5-Metóxi-3-fenil-2-
30 piridin-3-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina; Éster metílico do ácido 5-(5-metil-3-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-pentanóico; 2,6-Dimetil-3-fenetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina; 1-Fenil-2-tridecil-1H-imidazo[4,5-c]piridina; Éster metí-

lico do ácido 4-(2,6-dimetilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2-etoxibenzóico; 5-Metóxi-2-metil-3-piridin-2-il-3*H*-imidazo[4,5-b]piridina; 2-(5-Cloro-pentil)-5-metóxi-3-fenil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridina ou 1-(4-Metoxifenil)-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-c]piridina.

5 5. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 4, onde o catalisador de paládio é selecionado a partir de: alcenoatos de Pd, complexos de alcenoatos de Pd, acetonatos de Pd, halogenetos de Pd, complexos de halogenetos de Pd e complexos de Pd-fosfina.

10 6. Processo de acordo com a reivindicação 5, onde o catalisador de paládio é selecionado a partir de: acetato de paládio (II), trifluoracetato de paládio (II), tris(dibenzilideno-acetona)dipaládio(0), aduto de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) clorofórmio, cloreto de paládio (II), cloreto de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilpaládio(II), acetato(2'-di-terc-butilfosfino-1,1'-bifenil-2-il)paládio(II), (1,2-
15 Bis(difenilfosfino)etano)dicloropaládio(II), Bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano]paládio (0), Perclorato de [(2*S*,3*S*)-bis(difenilfosfino)butano] [eta3-alil]paládio(II), e dímero de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno(1,4-naftoquinona)paládio (0).

20 7. Processo de acordo com a reivindicação 5, onde o catalisador de paládio é o acetato de paládio (II), o cloreto de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilpaládio(II) ou o trifluoracetato de paládio (II).

8. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 7, onde a base é selecionada do grupo de carbonatos, fosfatos, fluoretos, alcóxidos e hidróxidos com um metal como contra-íon.

25 9. Processo de acordo com a reivindicação 8, onde a base é selecionada do grupo: carbonato de potássio, fosfato de potássio e carbonato de cézio.

30 10. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 9, onde o ligante é selecionado do grupo: (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, 4,5-Bis(difenil-fosfino)-9,9-dimetilxanteno, (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(difenilfosfino) ferrocenil] etildicicloexilfosfina, 1,2-Bis(difenilfosfino)etano, 1,3-Bis(difenilfosfino)propano, (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(Dicicloexilfosfino)ferrocenil]-etildi-

terc-butilfosfina, (*R*)-(+)-1,1'-Bis(difenilfosfino)-2,2'-bis(*N,N*-diisopropilamido)ferroceno, (*S,S*)-1-[1-(Di-*terc*-butilfosfino)etil]-2-(difenilfosfino)ferroceno, (1*R*,2*R*)-(+)-1,2-Diaminocicloexano-*N,N*-bis(2-difenilfosfino-1-naftoila, (-)-1,2-Bis((2*S*,5*S*)-2,5-diiso-propilfosfolano)-benzeno, Éter bis[(2-difenilfosfino)fenílico], (*S*)-(-)-2,2'-Bis(di-para-tolilfosfino)-1,1'-binafila, 4,5-Bis(bis(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-fosfino)-9,9-dimetilxanteno, 2,2'-bis[(2',4',6'-triiisopropil)dicicloexil-fosfino]bifenila e 2,2'-bis(di-*terc*-butilfosfino)bifenila, tri-*terc*-butilfosfina.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, onde o ligante é o 2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftaleno ou o 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno.

12. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 11, onde o solvente aprótico é selecionado do grupo: benzeno, tolueno, xileno, mesitileno, acetonitrila, tetraidrofurano, dimetilformamida, *n*-metilpirrolodinona, dimetilacetamida, sulfóxido de dimetila, éter (2-metoxietílico) e piridina.

13. Processo de acordo com a reivindicação 12, onde o solvente aprótico é selecionado do grupo: benzeno, mesitileno e tolueno.

14. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 13, onde a reação entre os compostos de fórmula II e fórmula III é realizada na faixa de temperaturas de 60 °C a 150 °C, preferivelmente de 70 °C a 90 °C.

15. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 14, onde o segundo solvente é selecionado do grupo: metanol, etanol, propanol, ácido acético, cloreto de metileno, dimetilformamida, tetraidrofurano, piridina, *p*-xileno, acetato de etila, benzeno, tolueno, xileno, mesitileno e acetonitrila.

16. Processo de acordo com a reivindicação 15, onde o segundo solvente é selecionado do grupo: metanol, etanol, ácido acético, cloreto de metileno, dimetilformamida, piridina e *p*-xileno.

17. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 16, onde o reagente redutor é selecionado do grupo: H₂/Ni Raney, H₂/Pd-C, H₂/PtO₂, H₂/Ru, NaBH₄/NiCl₂, NaBH₄/FeCl₂, H₃PO₂/Pd-C, Sn/HCl, SnCl₂/HCl, Fe/HOAc, Fe/HCl, FeSO₄/HCl, Fe/FeSO₄, Zn/HCl, Na₂S, e Na₂S₂O₄.

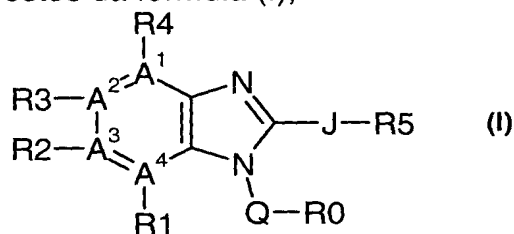
18. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 17, onde a

reação de redução do composto de fórmula IV para o composto de fórmula I é realizada na faixa de temperaturas de 80 °C a 140 °C, preferivelmente de 110 °C a 120 °C.

RESUMO

Patente de Invenção: "SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE BENZIMIDAZÓIS E AZABENZIMIDAZÓIS CATALISADA POR PALÁDIO".

5 A presente invenção refere-se a um processo para a síntese regiosseletiva de compostos da fórmula (I),



10 onde R0; R1; R2; R3; R4; R5; A1; A2; A3; A4, Q e J têm os significados indicados nas reivindicações. A presente invenção proporciona um processo regiosseletivo, catalisado por paládio direto, para uma ampla variedade de benzimidazóis ou azabenzimidazóis substituídos com N, multifuncionais, assimétricos, da fórmula (I), começando a partir dos 2-halo-nitroarenos e das amidas substituídas com N, úteis para a produção de substâncias farmacêuticas, agentes diagnósticos, cristais líquidos, polímeros, herbicidas, fungicidas, nematocidas, parasiticidas, inseticidas, acaricidas e antropodocidas.