

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

(21) **PI0610355-3 A2**



* B R P I 0 6 1 0 3 5 5 A 2 *

(22) Data de Depósito: 17/05/2006
(43) Data da Publicação: 15/06/2010
(RPI 2058)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 401/00
C07D 417/00
C07D 413/00
C07F 9/02

(54) Título: **MÉTODOS PAR SINTETIZAR
COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS**

(30) Prioridade Unionista: 17/05/2005 US 60/681,893

(73) Titular(es): NOVARTIS AG

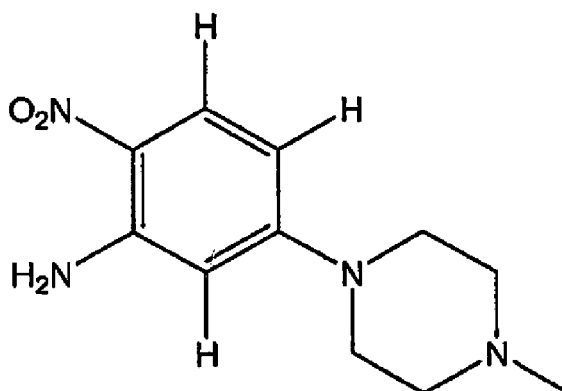
(72) Inventor(es): DAVID RYCKMAN, ERIC HARWOOD,
GABRIEL CALVIN, SHUGUANG ZHU

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006019349 de 17/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/125130 de 23/11/2006

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a um método para sintetizar um composto heterocíclico, incluindo reagir 1-metil-piperazina com 5-cloro-2-nitro-anilina em uma temperatura interna suficiente para produzir um composto da Fórmula VIH. A 1-metil-piperazina e a 5-cloro-2-nitro-anilina são reagidas em um solvente que compreende água em uma quantidade maior do que 50% em volume, baseado na quantidade do solvente e/ou são reagidas em um solvente que compreende um componente solvente orgânico que tem um ponto de ebulição maior do que 100°C à pressão atmosférica.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MÉTODOS PARA SINTETIZAR COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS**".

CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se, geralmente, a métodos para sintetizar compostos de quinolinonas. Mais especificamente, a invenção aqui descrita refere-se a métodos aperfeiçoados para sintetizar compostos de quinolinonas, e métodos para sintetizar compostos de amino-quinolinonas e composições que contêm baixas quantidades de lítio.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Vários compostos e composições químicas foram relatadas como tendo atividade contra um ou mais receptores do fator do crescimento endotelial vascular, tirosina cinases (VEGF-RTK). Os exemplos incluem derivados de quinolininas tais como descritos no documento nº WO 98/13350, derivados de aminonicotinamidas (vide, por exemplo, documento nº WO 01/55114), compostos *anti-sentido* (vide, por exemplo, documento nº WO 01/52904), peptidomiméticos (vide, por exemplo, documento nº WO 01/52875), derivados de quinazolininas (vide, por exemplo, patente nº US 6.258.951), anticorpos monoclonais (vide, por exemplo, documento nº EP 1 086 705 A1), várias 5,10,15,20-tetraril-porfirinas e 5,10,15-triaril-corróis (vide, por exemplo, documento nº WO 00/27379), derivados de ácidos alcanosulfônicos heterocíclicos e alcanos-carboxílicos (vide, por exemplo, documento nº DE19841985), derivados de oxindolil-quinazolininas (vide, por exemplo, documento nº WO 99/10349), derivados de 1,4-diazaantracinas (vide, por exemplo, patente nº US 5.763.441), e derivados de cinolininas (vide, por exemplo, documento nº WO 97/34876), e vários compostos de indazol (vide, por exemplo, documentos nºs WO 01/02369 e WO 01/53268).

A síntese de derivados de 4-hidróxi-quinolona e 4-hidróxi-quinolina está descrita em inúmeras referências. Por exemplo, Ukrainets *et al.* Descreveram a síntese de 3-(benzimidazol-2-il)-4-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolina. Ukrainets, I. *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 42, 7747-7748 (1995); Ukrainets, I. *et al.*, *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii*, 2, 239-241(1992). Ukrainets descreveu também a síntese e a atividade anticonvulsiva e antitiet-

róidea de outras 4-hidróxi-quinolonas e tio-análogos tais como 1H-2-oxo-3-(2-benzimidazolil)-4-hidróxi-quinolina. Ukrainets, I. *et al.*, *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinii*, 1, 105-108 (1993); Ukrainets, I. *et al.*, *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinii*, 8, 1105-1108 (1993); Ukrainets, I. *et al.*, *Chem. Heterocyclic Comp.* 33, 600-604, (1997).

A síntese de vários derivados de quinolina está descrita no documento nº WO 97/48694. Os compostos são descritos como sendo capazes de se ligarem a receptores de hormônios nucleares e como sendo úteis para estimular a proliferação de osteoblastos e o crescimento ósseo. Os compostos são descritos também como sendo úteis no tratamento ou prevenção de doenças associadas às famílias de receptores de hormônios nucleares.

Vários derivados de quinolina, nos quais o anel benzeno da quinolina é substituído com um grupo enxofre, estão descritos no documento nº WO 92/18483. Estes compostos são descritos como sendo úteis em formulações farmacêuticas e como medicamentos.

Os derivados de quinolonas e cumarina foram descritos como tendo uso em uma série de aplicações não relacionadas à medicina e formulações farmacêuticas. Referências que descrevem a preparação de derivados de quinolonas para uso em composições fotopolimerizáveis ou para propriedades luminescentes incluem: patente nº US 5.801.212, expedida para Okamoto *et al.*; documentos nºs JP 8-29973, JP 7-43896, JP 6-9952, JP 63-258903, EP 797376, e DE 23 63 459.

Vários compostos de quinolinona substituídos, incluindo compostos de quinolinona-benzimidazolila e quinolinona-benzimidazolila substituídos com 4-amino tal como 4-amino-5-flúor-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-quinolin-2(1H)-ona foram descritos recentemente em referências tais como os documentos nºs WO 02/22598 e WO 2004/043389. Tais compostos são descritos como inibidores de VEGF-RTKs. Tais compostos estão descritos também nos pedidos de patente publicados nºs US 2002/0107392 e US 2003/0028018, e nas patentes nºs 6.605.617, 6.774.237, e 6.762.194. Os compostos heterocíclicos relacionados a benzimidazolil-

quinolinonas foram descritos recentemente nos documentos n^{os} WO 02/18383, US 2002/0103230, e na patente n^o US 6.756.383. Outros desses compostos estão descritos com novos usos de tais compostos para inibir serina/treonina cinases e tirosina cinases estão descritos nos documentos n^{os} WO 2004/018419, e US 2004/0092535, depositado em 19 de agosto de 2003, e reivindicando prioridade para cada um dos seguintes pedidos de patente provisórios: pedido de patente provisório n^o US 60/405.729, depositado em 23 de agosto de 2002; pedido de patente provisório n^o US 60/426.107, depositado em 13 de novembro de 2002; pedido de patente provisório n^o US 60/426.226, depositado em 13 de novembro de 2002; pedido de patente provisório n^o US 60/426.282, depositado em 13 de novembro de 2002; pedido de patente provisório n^o US 60/428.210, depositado em 21 de novembro de 2002; pedido de patente provisório n^o US 60/460.327, depositado em 3 de abril de 2003; pedido de patente provisório n^o US , depositado em 3 de abril de 2003; pedido de patente provisório n^o US 60/460.493, depositado em 3 de abril de 2003; pedido de patente provisório n^o US 60/478.916, depositado em 16 de junho de 2003; e pedido de patente provisório n^o US 60/484.048, depositado em 1^o de julho de 2003. Cada uma das referências citadas neste parágrafo é aqui incorporada como referência em sua totalidade e para todos os propósitos como se aqui inteiramente enunciada.

Vários métodos para sintetizar compostos de amino-benzimidazol-quinolinonas estão descritos no pedido de patente n^o US 10/982.757, depositado em 5 de novembro de 2004, que é aqui incorporado como referência em sua totalidade e para todos os propósitos como se aqui especificamente enunciado.

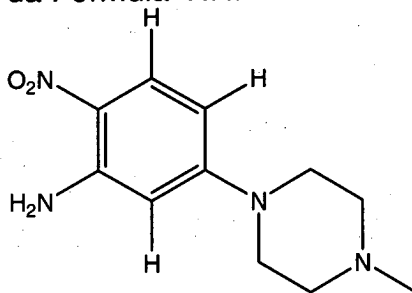
Embora vários métodos para sintetizar compostos de quinolononas tenham sido descritos, novos métodos que otimizam os rendimentos destes compostos não necessários por causa das suas aplicações importantes em formulações e aplicações farmacêuticas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece métodos para sintetizar compostos

heterocíclicos úteis na síntese de compostos de benzimidazolil-quinolinonas substituídas com amino.

En un aspecto, a presente invenção fornece um método para sintetizar um composto da Fórmula VIH:



VIH

5 O método inclui reagir 1-metil-piperazina com 5-halo-2-nitro-anilina em uma temperatura interna suficiente para produzir o composto da Fórmula VIH. Nesses aspectos do método, a 1-metil-piperazina e a 5-halo-2-nitro-anilina são reagidas em um solvente que compreende água. A água
10 pode estar presente em uma quantidade maior do que 50 por cento em volume, baseado na quantidade do solvente. Em algumas modalidades, a 5-halo-2-nitro-anilina é 5-cloro-2-nitro-anilina, e em outras modalidades, é 5-flúor-2-nitro-anilina.

Em algumas modalidades, o solvente compreende água em uma quantidade maior do que 80 por cento em volume, baseado na quantidade
15 do solvente. Em algumas modalidades, o solvente compreende água em uma quantidade maior do que 90 por cento em volume, baseado na quantidade do solvente. Em ainda outras dessas modalidades, o solvente compreende água em uma quantidade maior do que 98 por cento em volume, baseado na quantidade do solvente. Em ainda outras dessas modalidades, o sol-
20 vente consiste essencialmente em água. Em ainda outras modalidades, o solvente consiste essencialmente ou consiste em água desmineralizada ou destilada.

Em algumas modalidades, o solvente é uma solução aquosa que compreendem um sal, tal como NaCl. Em algumas modalidades, a concen-
25 tração do sal nas soluções aquosas fica na faixa entra cerca de 1 a cerca de 5 M. Em algumas modalidades, a concentração do sal fica na faixa entra

cerca de 2 a cerca de 5 M, em outras modalidades fica na faixa entre cerca de 3 a cerca de 4,5 M, e em outras modalidades fica na faixa entre cerca de 3,5 a cerca de 4,2 M. Em ainda outras modalidades, a solução aquosa é saturada com sal, tal como NaCl.

5 Em algumas modalidades dos métodos para sintetizar um composto da Fórmula VIH, o solvente compreende um sal e uma base inorgânica. Da mesma forma que em outros métodos aqui descritos, o sal pode ser NaCl, mas isso não é assim limitado. A concentração do sal na solução aquosa pode ficar na faixa entre cerca de 1 a cerca de 5 M, entre cerca de 2 a
10 cerca de 5 M, entre cerca de 3 a cerca de 5 M, ou como descrito acima. As bases inorgânicas apropriadas para uso nos métodos incluem NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂, Na₂CO₃, K₂CO₃, K₃PO₄, ou misturas de quaisquer duas ou mais delas. A quantidade de base inorgânica usada em algumas modalidades pode ficar na faixa entre cerca de 0,5 a cerca de 4 equivalentes, baseado na quantidade de 5-halo-2-nitro-anilina. Em outras modalidades, a
15 quantidade de base inorgânica é da cerca de 1 a cerca de 4 equivalentes, cerca de 1 a cerca de 3 equivalentes, cerca de 1,5 a cerca de 2,5 equivalentes ou cerca de 2 equivalentes.

Em algumas modalidades, a temperatura interna é maior do que
20 cerca de 95°C. Em várias modalidades, a temperatura interna fica na faixa entre cerca de 99°C a cerca de 115°C, entre cerca de 100°C a cerca de 110°C, entre cerca de 105°C a cerca de 115°C, ou entre cerca de 105°C a cerca de 110°C.

Em algumas modalidades, a 1-metil-piperazina e a 5-halo-2-
25 nitro-anilina são reagidas na temperatura interna para um tempo de reação menor do que 20 horas. Em algumas modalidades, o tempo de reação é menor do que 10 horas. Em algumas modalidades, o tempo de reação é menor do que 8 horas.

Em algumas modalidades, a razão molar da 1-metil-piperazina
30 para a 5-halo-2-nitro-anilina fica na faixa entre cerca de 2:1 a cerca de 10:1 no início da reação. Em algumas modalidades, a razão molar da 1-metil-piperazina para a 5-halo-2-nitro-anilina fica na faixa entre cerca de 3:1 a cer-

ca de 4,5:1 no início da reação. Em ainda outras modalidades, a razão molar da 1-metil-piperazina para a 5-halo-2-nitro-anilina fica na faixa entra cerca de 4:1 a cerca de 4,3:1 no início da reação. Uma vantagem dos métodos que utilizam um sal e uma base inorgânica é que menos 1-metil-piperazina é necessária para produzir altos rendimentos do produto VIH do que é necessário sem a base inorgânica. Por exemplo, a 1-metil-piperazina e a 5-halo-2-nitro-anilina podem estar presentes em uma razão molar na faixa entra cerca de 1,5:1 a cerca de 3:1.

Em algumas modalidades, o rendimento do composto da Fórmula VIH, baseado na quantidade de 5-halo-2-nitro-anilina é maior do que 90 por cento. Em outras modalidades, o rendimento é maior do que 93 por cento. Em ainda outras modalidades, o rendimento é maior do que 96 por cento.

Em outro aspecto, são fornecidos métodos para sintetizar um composto heterocíclico, que incluem reagir uma mistura de 1-metil-piperazina e 5-halo-2-nitro-anilina em um primeiro solvente e em uma primeira temperatura suficiente para produzir um composto da Fórmula VIH no primeiro solvente, onde o primeiro solvente é um solvente orgânico; adicionar à mistura um volume de um segundo solvente, diferente do primeiro solvente; e formar uma pasta fluida do composto da Fórmula VIH. O primeiro solvente pode compreender um álcool. Por exemplo, o primeiro solvente pode compreender, consistir essencialmente em, ou consistir em etanol. Em algumas modalidades, a primeira temperatura suficiente para produzir o composto da Fórmula VIH pode ficar na faixa entra cerca de 90°C a cerca de 110°C. Em certas modalidades, a 1-metil-piperazina e a 5-halo-2-nitro-anilina estão presentes em uma razão molar na faixa entra cerca de 2:1 a cerca de 5:1. Em algumas modalidades, a 5-halo-2-nitro-anilina é 5-cloro-2-nitro-anilina, e em outras modalidades, é 5-flúor-2-nitro-anilina.

Em algumas modalidades dos métodos para sintetizar um composto heterocíclico, o segundo solvente compreende, consiste essencialmente, ou consiste em água. Tais métodos podem incluir ainda resfriar a mistura que contém o composto da Fórmula VIH até uma segunda temperatura não menor do que 80% da primeira temperatura, antes de adicionar o

volume de água, e onde a água é aquecida até cerca da segunda temperatura antes da adição. Por exemplo, a segunda temperatura pode ficar na faixa entre cerca de 85°C a cerca de 95°C. Em algumas modalidades, a pasta fluida é formada resfriando a mistura reativa até uma terceira temperatura (por exemplo, entre cerca de 15°C a cerca de 25°C), para induzir a formação de uma pasta fluida do composto da Fórmula VIH.

Em outras modalidades dos métodos para sintetizar um composto heterocíclico, o segundo solvente é um solvente orgânico. O segundo solvente compreende, consiste essencialmente, ou consiste em heptano. Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda resfriar a mistura que contém o composto da Fórmula VIH até uma segunda temperatura não menor do que 70% da primeira temperatura, por exemplo, cerca de 70°C a cerca de 85°C, antes de adicionar o volume do segundo solvente. Como assinalado acima, a pasta fluida é formada resfriando a mistura reativa até uma terceira temperatura, tal como entre cerca de 15°C a cerca de 25°C, para induzir a formação de uma pasta fluida do composto da Fórmula VIH. Os métodos podem incluir ainda adicionar um segundo volume de um segundo solvente orgânico durante o resfriamento até a terceira temperatura, para formar cristais do composto da Fórmula VIH. Os cristais do composto VIH podem ser coletados e lavados com água.

Em outro aspecto, a invenção fornece métodos para sintetizar um composto heterocíclico através do uso mais eficiente da 1-metil-piperazina separando o produto da solução da reação e reutilizando a solução da reação remanescente. Assim sendo, os métodos incluem reagir a 1-metil-piperazina com a 5-halo-2-nitro-anilina em um solvente que compreende água e um sal, para dar uma primeira mistura reativa, em uma temperatura suficiente para produzir um composto da Fórmula VIH. A primeira mistura reativa pode ser resfriada e filtrada para dar um primeiro sólido filtrado que compreende o composto da Fórmula VIH e um primeiro filtrado que compreende o solvente. A reação pode ser conduzida uma segunda vez adicionando ao primeiro filtrado a 1-metil-piperazina, 5-halo-2-nitro-anilina, e uma quantidade de uma base suficiente para neutralizar qualquer HCl no

primeiro filtrado, para dar uma segunda mistura reativa, em uma temperatura suficiente para produzir o composto da Fórmula VIH. Novamente, a segunda mistura reativa é resfriada e filtrada para produzir um segundo sólido filtrado que compreende o composto da Fórmula VIH e um segundo filtrado que
5 compreende o solvente. Os métodos podem incluir ainda adicionar ao segundo filtrado, 1-metil-piperazina, 5-halo-2-nitro-anilina, e uma quantidade de uma base suficiente para neutralizar qualquer HCl no segundo filtrado, para dar uma terceira mistura reativa, em uma temperatura suficiente para produzir o composto da Fórmula VIH. A terceira mistura reativa pode ser resfriada
10 e filtrada, para dar um terceiro sólido filtrado que compreende o composto da Fórmula VIH e um terceiro filtrado que compreende o solvente. Em algumas modalidades, o sal é NaCl. Em outras modalidades, a base é NaOH ou KOH. A temperatura para a solução reativa pode ficar na faixa, por exemplo,, entra cerca de 95°C a cerca de 120°C. Em algumas modalidades, a 5-halo-
15 2-nitro-anilina é 5-cloro-2-nitro-anilina, e em outras modalidades, é 5-flúor-2-nitro-anilina.

Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método para sintetizar um composto da Fórmula VIH, incluindo reagir 1-metil-piperazina com 5-halo-2-nitro-anilina em uma temperatura interna suficiente para produzir o composto da Fórmula VIH. A 1-metil-piperazina e a 5-halo-2-nitro-
20 anilina são reagidas em um solvente que compreende um solvente orgânico que tem um ponto de ebulição maior do que cerca de 100°C à pressão atmosférica. Em algumas modalidades, a 5-halo-2-nitro-anilina é 5-cloro-2-nitro-anilina, e em outras modalidades, é 5-flúor-2-nitro-anilina.

Em algumas modalidades, o solvente é um composto da Fórmula
25 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_q\text{-OH}$ ou $\text{HO-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$, onde q é selecionado entre 2, 3, ou 4. Em algumas modalidades, o solvente compreende propilenoglicol ou etilenoglicol. Em ainda outras modalidades, o solvente consiste essencialmente ou consiste em propilenoglicol ou etilenoglicol. Em ainda outras mo-
30 dalidades, o solvente consiste essencialmente ou consiste em etilenoglicol.

Em algumas modalidades, a temperatura interna é maior do que cerca de 95°C. Em várias modalidades, a temperatura interna fica na faixa

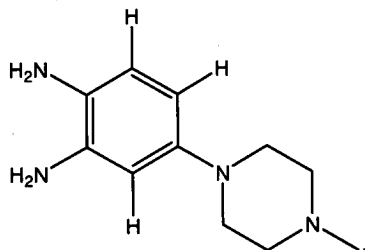
entra cerca de 99°C a cerca de 130°C, entra cerca de 115°C a cerca de 130°C, ou entra cerca de 120°C a cerca de 125°C.

Em algumas modalidades, a 1-metil-piperazina e a 5-cloro-2-nitro-anilina são reagidas na temperatura interna para um tempo de reação menor do que 20 horas. Em algumas modalidades, o tempo de reação é menor do que 10 horas. Em algumas modalidades, o tempo de reação é menor do que 8 horas. Em ainda outras modalidades, o tempo de reação fica na faixa entre 3 e 6 horas, e em algumas modalidades, fica na faixa entre 4 e 5 horas.

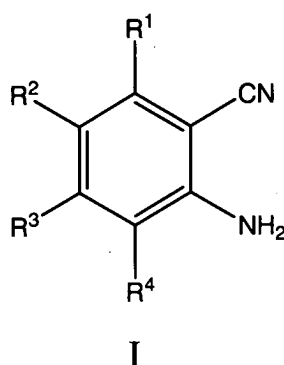
Em algumas modalidades, a razão molar da 1-metil-piperazina para a 5-halo-2-nitro-anilina fica na faixa entre cerca de 2:1 a cerca de 10:1 no início da reação. Em algumas modalidades, a razão molar da 1-metil-piperazina para a 5-halo-2-nitro-anilina fica na faixa entre cerca de 3:1 a cerca de 4,5:1 no início da reação. Em ainda outras modalidades, a razão molar da 1-metil-piperazina para a 5-halo-2-nitro-anilina fica na faixa entre cerca de 4:1 a cerca de 4,3:1 no início da reação.

Em algumas modalidades, o rendimento do composto da Fórmula VIH, baseado na quantidade de 5-halo-2-nitro-anilina é maior do que cerca de 90 por cento. Em outras modalidades, o rendimento é maior do que cerca de 92 por cento. Em ainda outras modalidades, o rendimento é maior do que cerca de 96 por cento.

Como deve ser entendido pelos versados na técnica, o composto que tem a Fórmula VIH e os métodos para fabricar este composto podem ser incorporados em qualquer um dos esquemas de sínteses aqui descritos. Por exemplo, em alguns aspectos, os métodos da invenção incluem ainda reduzir um composto que tem a Fórmula VIH, para produzir o composto que tem a fórmula IVA



IVA



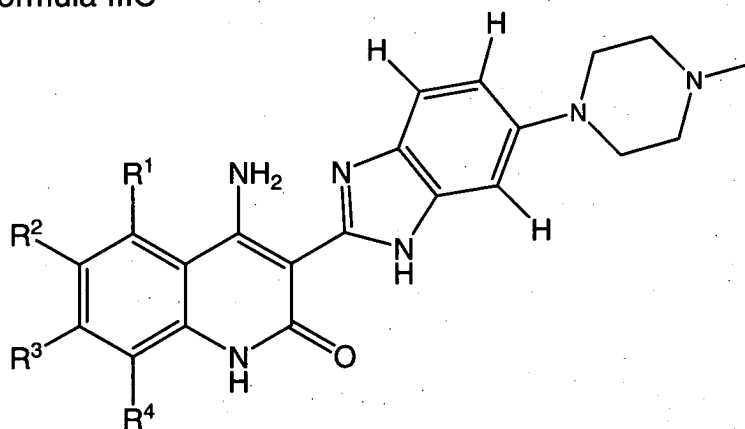
onde

R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 podem ser iguais ou diferentes e são selecionados independentemente entre H, Cl, Br, F, I, grupos $-OR^{10}$, grupos $-NR^{11}R^{12}$, grupos alquila primários, secundários ou terciários, substituídos ou não-substituídos, grupos arila substituídos ou não-substituídos, grupos alquenila substituídos ou não-substituídos, grupos alquinila substituídos ou não-substituídos, grupos heterociclila substituídos ou não-substituídos, ou grupos heterocicli-

5 grupos alquila substituídos ou não-substituídos; e

onde, além disso, o composto de benzimidazolila é um composto que tem a fórmula IIIC, é um tautômero do composto que tem a fórmula IIIC, é um sal do composto que tem a fórmula III, ou é um sal do tautômero do composto que tem a fórmula IIIC

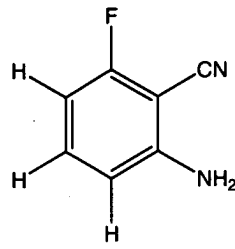
10



IIIC

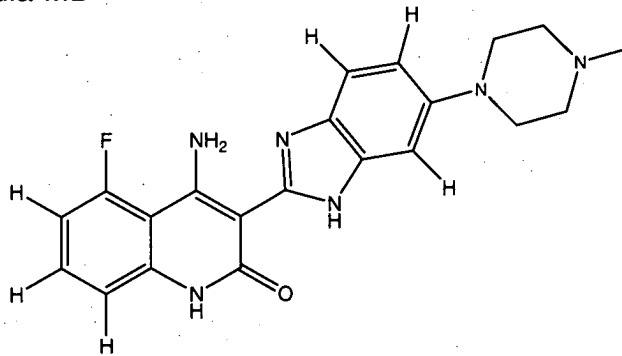
Em algumas modalidades dos métodos, R^1 é selecionado entre H, Cl, Br, F, ou I. Em outras modalidades, R^1 é F. Em ainda outras, R^2 , R^3 , e R^4 são todos H. Em algumas modalidades dos métodos, o composto da fórmula I é um composto da fórmula IA que tem a seguinte estrutura:

15



IA

e o composto de benzimidazolil-quinolinona é um composto que tem a fórmula IIIB, é um tautômero do composto que tem a fórmula IIIB, é um sal do composto que tem a fórmula IIIB, ou é um sal do tautômero do composto que tem a fórmula IIIB



IIIB

- 5 Tais métodos podem incluir ainda reagir o composto de benzimidazolil-quinolinona com ácido láctico, para produzir o sal do ácido láctico do composto de benzimidazolil-quinolinona.

Outros objetivos, características e vantagens da invenção devem ficar evidentes a partir da descrição detalhada que se segue.

10 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

- A presente invenção fornece métodos para sintetizar compostos de quinolinona substituídos com amino. Tais compostos atuam como antagonistas de tirosina cinases receptoras, e mais particularmente, como inibidores da função de PDGFR α e PDGFR β , bFGF e/ou VEGF-RTK. Tais compostos têm também atividade potente com relação a outras tirosina cinases e também com relação a várias serina/treonina cinases. Os compostos aqui fornecidos podem ser formulados em formulações farmacêuticas que são úteis, por exemplo, para tratar pacientes que necessitam de um inibidor de VEGF-RTK, especialmente em composições e métodos para reduzir a proliferação capilar e no tratamento de câncer. Os métodos para sintetizar com-
- 20

postos de quinolinona substituídos com amino possibilitam a síntese de formulações e compostos que têm quantidades reduzidas de lítio.

As seguintes abreviaturas e definições são utilizadas neste pedido de patente inteiro:

5 "bFGF" é uma abreviatura que representa o fator de crescimento de fibroblastos básicos.

"bFGFR", também referido como FGFR1, é uma abreviatura que representa uma tirosina cinase que interagem com o fator de crescimento de fibroblastos, FGF.

10 "PDGF" é uma abreviatura que representa fator do crescimento derivado de plaquetas. PDGF interage com as tirosina cinases PDGFR α e PDGFR β .

"RTK" é uma abreviatura que representa tirosina cinase receptora.

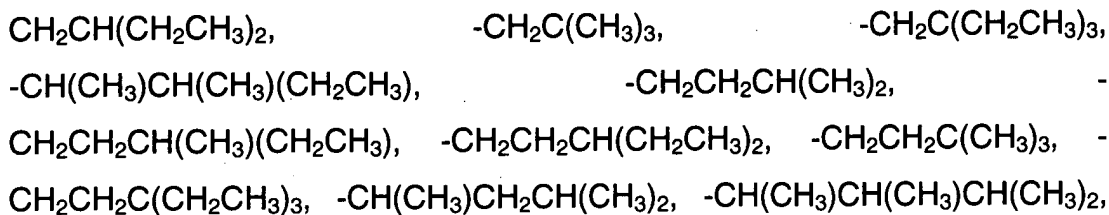
15 "Pasta fluida", como aqui utilizado, refere-se a uma mistura que compreende partículas insolúveis em um líquido.

"VEGF" é uma abreviatura que representa fator do crescimento endotelial vascular.

20 "VEGF-RTK" é uma abreviatura que representa tirosina cinase receptora do fator do crescimento endotelial vascular.

Geralmente, uma referência a um certo elemento, tal como hidrogênio ou H inclui todos isótopos desse elemento. Por exemplo, caso um grupo R seja definido como incluindo hidrogênio ou H, ele inclui também deutério e trítio.

25 A expressão "alquila não-substituída" refere-se a grupos alquila que não contêm heteroátomos. Assim sendo, a expressão inclui grupos alquila com cadeia linear, tais como metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, heptila, octila, nonila, decila, undecila, dodecila e similares. A expressão inclui também isômeros com cadeia ramificada de grupos alquila com cadeia
30 linear, incluindo, porém sem limitações, os seguintes grupos que são fornecidos a título exemplificativo: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, -



5 -CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃), e outros. A expressão inclui também grupos alquila cíclicos tais como grupos cicloalquila, tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, e ciclooctila, e esses anéis substituídos com grupos alquila com cadeia linear e ramificada, como definido acima. A expressão inclui também grupos alquila policíclicos tais como, porém sem limitações, adamantila, norbornila, e biciclo[2.2.2]octila, e

10 esses anéis substituídos com grupos alquila com cadeia linear e ramificada, como definido acima. Assim sendo, a expressão "grupos alquila não-substituídos" inclui grupos alquila primários, grupos alquila secundários, e grupos alquila terciários. Os grupos alquila não-substituídos podem estar

15 ligados a um ou mais átomos de carbono, átomos de oxigênio, átomos de nitrogênio, e/ou átomos de enxofre no composto originário. Os grupos alquila não-substituídos preferidos incluem grupos alquila com cadeia linear e ramificada e grupos alquila cíclicos que têm 1 a 20 átomos de carbono. Os grupos alquila não-substituídos mais preferidos têm 1 a 10 átomos de carbono,

20 enquanto que os grupos ainda mais preferidos têm 1 a 5 átomos de carbono. Os grupos alquila não-substituídos mais preferidos incluem grupos alquila com cadeia linear e ramificada, tendo 1 a 3 átomos de carbono, e incluem metila, etila, propila, e -CH(CH₃)₂.

A expressão "alquila substituída" refere-se a um grupo alquila

25 não-substituído, como definido acima, no qual uma ou mais ligações a carbonos ou hidrogênios são substituídas por uma ligação a átomos diferentes de hidrogênio e diferentes de carbono, tais como, porém sem limitações, um átomo de halogênio em halogenetos tais como F, Cl, Br, e I; um átomo de oxigênio em grupos tais como grupos hidroxila, grupos alcóxi, grupos arilóxi, e grupos éster; um átomos de enxofre em grupos tais como grupos tiol, grupos sulfeto de alquila e arila, grupos sulfona, grupos sulfonila, e grupos sulfoxido; um átomo de nitrogênio em grupos tais como aminas, amidas, alquil-

30

aminas, dialquil-aminas, aril-aminas, alquil-aril-aminas, diaril-aminas, N-
óxidos, imidas, e enaminas; um átomo de silício em grupos tais como em
grupos trialquil-silila, grupos dialquil-aril-silila, grupos alquil-diaril-silila, e gru-
pos triaril-silila; e outros heteroátomos em vários outros grupos. Os grupos
5 alquila substituídos incluem também grupos nos quais uma ou mais ligações
a carbonos ou hidrogênios é substituída por uma ligação a um heteroátomo
tal como oxigênio em grupos carbonila, carboxila, e éster; nitrogênio em gru-
pos tais como iminas, oximas, hidrazonas, e nitrilas. Os grupos alquila subs-
tituídos preferidos incluem, dentre outros, grupos alquila nos quais uma ou
10 mais ligações a um átomo de carbono ou hidrogênio é substituída por uma
ou mais ligações a átomos de flúor. Um exemplo de um grupo alquila substi-
tuído é o grupo triflúor-metila e outros grupos alquila que contêm o grupo
triflúor-metila. Outros grupos alquila incluem aqueles nos quais uma ou mais
ligações a um átomos de carbono ou hidrogênio é substituída por uma liga-
15 ção a um átomo de oxigênio, de tal modo que o grupo alquila substituído
contenha um grupo hidroxila, um grupo alcóxi, um grupo arilóxi, ou um grupo
heterociclóxi. Ainda outros grupos alquila incluem grupos alquila que têm um
grupo amina, alquil-amina, dialquil-amina, aril-amina, (alquil)-(aril)-amina,
diaril-amina, heterociclíl-amina, (alquil)-(heterociclíl)-amina, (aril)-
20 (heterociclíl)-amine, ou di-heterociclíl-amina.

A expressão "arila não-substituída" refere-se a grupos arila que
não contêm heteroátomos. Assim sendo, a título exemplificativo, a expres-
são inclui, porém sem limitações, grupos tais como fenila, bifenila, atracenila,
e naftila. Embora a expressão "arila não-substituída" inclua grupos que con-
25 têm anéis condensados, tais como naftaleno, ela não inclui grupos arila que
têm outros grupos, tais como grupos alquila ou halogênio ligados a um dos
membros dos anéis, pois os grupos arila tais como tolila são aqui considera-
dos como sendo grupos arila substituídos, como descrito abaixo. Um grupo
arila preferido é fenila. Em algumas modalidades, os grupos arila não-
30 substituídos têm 6 a 14 átomos de carbono. Os grupos arila não-substituídos
podem estar ligados a um ou mais átomos de carbono, átomos de oxigênio,
átomos de nitrogênio, e/ou átomos de enxofre no composto originário.

A expressão "grupo arila substituído" tem o mesmo significado com relação aos grupos arila não-substituídos que os grupos alquila substituídos tinham com relação aos grupos alquila não-substituídos. Entretanto, um grupo arila substituído inclui também grupos arila nos quais um dos carbonos aromáticos está ligado a um dos átomos diferentes de carbono e diferentes de hidrogênio descritos acima, e inclui também grupos arila nos quais um ou mais carbonos aromáticos do grupo arila está ligado a um grupo alquila, alquenila ou alquinila substituído ou não-substituído, como aqui definido. Isto inclui arranjos de ligações nos quais dois átomos de carbono de um grupo arila estão ligados a dois átomos de um grupo alquila, alquenila ou alquinila, para definir um sistema anelar fundido (por exemplo, diidronaftila ou tetraidronaftila). Assim sendo, a expressão "arila substituída" inclui, porém sem limitações, grupos tais como tolila, e hidróxi-fenila, dentre outros.

A expressão "alquenila não-substituída" refere-se a grupos com cadeia linear e ramificada e cíclicos tais como aqueles descritos com relação aos grupos alquila não-substituídos, como definido acima, exceto que existe pelo menos uma ligação dupla entre dois átomos de carbono. Os exemplos incluem, porém sem limitações, vinila, $-\text{CH}=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, ciclohexenila, ciclo-pentenila, ciclohexadienila, butadienila, pentadienila, e hexadienila, dentre outros. Em algumas modalidades, os grupos alquenila têm 2 a 8 átomos de carbono.

A expressão "alquenila substituída" tem o mesmo significado com relação a grupos alquenila não-substituídos que os grupos alquila substituídos com relação a grupos alquila não-substituídos. Um grupo alquenila substituído inclui grupos alquenila nos quais um átomo diferente de carbono ou diferente de hidrogênio está ligado a um carbono ligado com ligação dupla a outro carbono, e aqueles nos quais um dos átomos diferentes de carbono ou diferentes de hidrogênio está ligado a um carbono não envolvido em uma ligação dupla a outro carbono.

A expressão "alquinila não-substituída" refere-se a grupos com cadeia linear e ramificada, tais como aqueles descritos com relação a grupos

alquila não-substituídos, como definido acima, exceto que existe pelo menos uma ligação tripla entre dois átomos de carbono. Os exemplos incluem, porém sem limitações, $-C\equiv C(H)$, $-C\equiv C(CH_3)$, $-C\equiv C(CH_2CH_3)$, $-C(H)_2C\equiv C(H)$, $-C(H)_2C\equiv C(CH_3)$, e $-C(H)_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ dentre outros. Em algumas modalidades, os grupos alquinila não-substituídos têm 2 a 8 átomos de carbono.

A expressão "alquinila substituída" tem o mesmo significado com relação a grupos alquinila não-substituídos que os grupos alquila substituídos tinham com relação aos grupos alquila não-substituídos. Um grupo alquinila substituído inclui grupos alquinila nos quais um átomo diferente de carbono ou diferente de hidrogênio está ligado a um carbono ligado com ligação tripla a outro carbono, e aqueles nos quais um átomo diferente de carbono ou diferente de hidrogênio está ligado a um carbono não envolvido em uma ligação tripla a outro carbono.

A expressão "heterociclila não-substituída" refere-se a compostos com anéis aromáticos e não-aromáticos, incluindo compostos anelares monocíclicos, bicíclicos, e policíclicos, tais como, porém sem limitações quinclidila, contendo 3 ou mais membros nos anéis, dos quais um ou mais é um heteroátomo, tal como, porém sem limitações, N, O, e S. Embora a expressão "heterociclila não-substituída" inclua anéis heterocíclicos condensados, tais como benzimidazolila, ela não inclui grupos heterociclila que têm outros grupos tais como grupos alquila ou halogênio ligados a um dos membros do anel, pois os compostos tais como 2-metil-benzimidazolila são grupos heterociclila substituídos. Os exemplos de grupos heterociclila incluem, porém sem limitações: anéis insaturados com 3 a 8 membros, contendo 1 a 4 átomos de nitrogênio, tais como, porém sem limitações, pirrolila, pirrolinila, imidazolila, pirazolila, piridinila, diidropiridinila, pirimidila, pirazinila, piridazinila, triazolila (por exemplo, 4H-1,2,4-triazolila, 1H-1,2,3-triazolila, 2H-1,2,3-triazolila, etc.), tetrazolila, (por exemplo, 1H-tetrazolila, 2H-tetrazolila, etc.); anéis com 3 a 8 membros saturados, contendo 1 a 4 átomos de nitrogênio, tais como, porém sem limitações, pirrolidinila, imidazolidinila, piperidinila, piperazinila; compostos heterocíclicos insaturados condensados, contendo 1 a 4 átomos de nitrogênio, tais como, porém sem limitações, indolila, isoindo-

lila, indolinila, indolizinila, benzimidazolila, quinolila, isoquinolila, indazolila, benzotriazolila; anéis com 3 a 8 membros insaturados, contendo 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de nitrogênio, tais como, porém sem limitações, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila (por exemplo, 1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, etc.); anéis saturados com 3 a 8 membros, contendo 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de nitrogênio, tais como, porém sem limitações, morfolinila; grupos heterocíclicos insaturados condensados, contendo 1 a 2 átomos de átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de nitrogênio, por exemplo, benzoxazolila, benzoxadiazolila, benzoxazinila (por exemplo, 2H-1,4-benzoxazinila, etc.); anéis com 3 a 8 membros tinsaturados, contendo 1 a 3 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio, tais como, porém sem limitações, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila (por exemplo, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, etc.); anéis com 3 a 8 membros saturados, contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio, tais como, porém sem limitações, tiazolodinila; anéis com 3 a 8 membros saturados e insaturados, contendo 1 a 2 átomos de enxofre, tais como, porém sem limitações, tienila, diidroditiinila, diidroditionila, tetraidrotiofeno, tetraidrotiopirano; anéis heterocíclicos condensados insaturados, contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio, tais como, porém sem limitações, benzotiazolila, benzotiadiazolila, benzotiazinila (por exemplo, 2H-1,4-benzotiazinila, etc.), diidrobenzotiazinila (por exemplo, 2H-3,4-diidrobenzotiazinila, etc.), anéis insaturados com 3 a 8 membros, contendo átomos de oxigênio, tais como, porém sem limitações, furila; anéis heterocíclicos condensados insaturados, contendo 1 a 2 átomos de oxigênio, tais como benzodioxolila (por exemplo, 1,3-benzodioxolila, etc.); anéis insaturados com 3 a 8 membros, contendo um átomo de oxigênio e 1 a 2 átomos de enxofre, tais como, porém sem limitações, diidrooxatiinila; anéis saturados com 3 a 8 membros, contendo 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 2 átomos de enxofre, tais como 1,4-oxatiano; anéis condensados insaturados, contendo 1 a 2 átomos de enxofre tais como benzotienila, benzoditiinila; e anéis heterocíclicos condensados insaturados, contendo um átomo de oxigênio e 1 a 2 átomos de oxigênio, tais como benzoxatiinila. Os grupos heterociclila in-

cluem também aqueles descritos acima, nos quais um ou mais átomos de S no anel está ligados com ligação dupla a um ou dois átomos de oxigênio (sulfóxidos e sulfonas). Por exemplo, os grupos heterociclila incluem óxido de tetraidrotiofeno, e 1,1-dióxido de tetraidrotiofeno. Os grupos heterociclila preferidos contêm 5 ou 6 membros no anel. Os grupos heterociclila mais preferidos incluem morfolina, piperazina, piperidina, pirrolidina, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, tiofeno, tiomorfolina, tiomorfolina na qual o átomo de S da tiomorfolina está ligado a um ou mais átomos de O, pirrol, homopiperazina, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, oxazol, quinuclidina, tiazol, isooxazol, furano, e tetraidrofurano.

A expressão "heterociclila substituída" refere-se a um grupo heterociclila não-substituído, como definido acima, no qual um ou mais dos membros do anel está ligado a um átomo diferente de hidrogênio, tal como descrito acima com relação a grupos alquila substituídos e grupos arila substituídos. Os exemplos, incluem, porém sem limitações, os grupos 2-metil-benzimidazolila, 5-metil-benzimidazolila, 5-cloro-benzo-tiazolila, N-alquil-piperazinila, tais como 1-metil-piperazinila, N-óxido de piperazina, N-óxidos de N-alquil-piperazina, 2-fenóxi-tiofeno, e 2-cloro-piridinila, dentre outros. Além disso, os grupos heterociclila substituídos incluem também grupos heterociclila nos quais a ligação ao átomo diferente de hidrogênio é uma ligação a um átomo de carbono que é parte de um grupo arila substituído ou não-substituído, arquila substituída e não-substituída, ou um grupo heterociclila não-substituído. Os exemplos incluem, porém sem limitações, 1-benzil-piperidinila, 3-fenil-tiomorfolinila, 3-(pirrolidin-1-il)-pirrolidinila, e 4-(piperidin-1-il)-piperidinila. Grupos tais como os grupos piperazina N-alquil-substituídos, tais como N-metil-piperazina, grupos morfolina substituídos, e grupos N-óxido de piperazina, tais como N-óxido de piperazina e N-óxidos de N-alquil-piperazina são exemplos de alguns grupos heterociclila substituídos. Grupos tais como grupos piperazina substituídos, tais como grupos piperazina N-aquila-substituídos, tais como N-metil-piperazina e similares, grupos morfolina substituídos, grupos N-óxido de piperazina, e grupos N-óxido de N-alquil-piperazina, são exemplos de alguns grupos heterociclila substitu-

idos que são especialmente apropriados como grupos R⁶ ou R⁷.

A expressão "heterociclil-alquila não substituída" refere-se a grupos alquila não-substituídos, como definido acima, nos quais um hidrogênio ou carbono ligado ao grupo alquila não-substituído é substituído com uma ligação a um grupo heterociclila como definido acima. Por exemplo, metila (-CH₃) é um grupo alquila não-substituído. Caso um átomo de hidrogênio do grupo metila seja substituído por uma ligação a um grupo heterociclila, tal como se o carbono da metila fosse ligado ao carbono 2 da piridina (um dos carbonos ligado ao N da piridina) ou aos carbonos 3 ou 4 da piridina, então o composto é um grupo heterociclil-alquila não-substituído.

A expressão "heterociclil-alquila substituída" tem o mesmo significado com relação aos grupos heterociclil-alquila não-substituídos que os grupos alquila substituídos tinham com relação a grupos alquila não-substituídos. Entretanto, um grupo heterociclil-alquila substituído inclui também grupos nos quais um átomo diferente de hidrogênio está ligado a um heteroátomo no grupo heterociclila do grupo heterociclil-alquila, tais como, porém sem limitações, um átomo de nitrogênio no anel piperidina de um grupo piperidinil-alquila. Além disso, um grupo heterociclil-alquila substituído inclui também grupos nos quais uma ligação carbono ou uma ligação hidrogênio da parte alquila do grupo é substituída por uma ligação a um grupo alquila substituído e não-substituído ou alquila não-substituído e substituído. Os exemplos incluem, porém sem limitações, fenil-(piperidin-1-il)-metila e fenil-(morfolin-4-il)-metila.

A expressão "alcóxi não-substituído" refere-se a um grupo hidroxila (-OH) no qual a ligação ao átomo de hidrogênio é substituída por uma ligação a um átomo de carbono de um grupo alquila não-substituído de outra forma, como definido acima.

A expressão "alcóxi substituído" refere-se a um grupo hidroxila (-OH) no qual a ligação ao átomo de hidrogênio é substituído por uma ligação a um átomo de carbono de um grupo alquila substituído de outra forma, como definido acima.

A expressão "heterociclilóxi não-substituído" refere-se a um gru-

po hidroxila (-OH) no qual a ligação ao átomo de hidrogênio é substituída por uma ligação a um grupo heterociclila não-substituído de outra forma, como definido acima.

5 A expressão "heterociclilóxi substituído" refere-se a um grupo hidroxila (-OH) no qual a ligação ao átomo de hidrogênio é substituída por uma ligação a um grupo heterociclila substituído de outra forma, como definido acima.

10 A expressão "arilóxi-alquila não-substituída" refere-se a um grupo alquila não-substituído, como definido acima, no qual uma ligação carbono ou ligação hidrogênio é substituída por uma ligação a um átomo de oxigênio que está ligado a um grupo arila não-substituído, como definido acima.

15 A expressão "arilóxi-alquila substituída" refere-se a um grupo arilóxi-alquila não-substituído, como definido acima, no qual uma ligação a um grupo carbono ou hidrogênio do grupo alquila do grupo arilóxi-alquila está ligado a um átomo diferente de carbono e diferente de hidrogênio, como descrito acima com relação a grupos alquila substituídos ou nos quais o grupo arila do grupo arilóxi-alquila é um grupo arila substituído, como definido acima.

20 A expressão "heterociclilóxi-alquila não-substituída" refere-se a um grupo alquila não-substituído como definido acima, no qual uma ligação carbono ou ligação hidrogênio é substituída por uma ligação a um átomo de oxigênio que está ligado a um grupo heterociclila não-substituído como definido acima.

25 A expressão "heterociclilóxi-alquila substituída" refere-se a um grupo heterociclilóxi-alquila não-substituído, como definido acima, no qual uma ligação a um grupo carbono ou hidrogênio do grupo alquila do grupo heterociclilóxi-alquila está ligado a um átomo diferente de carbono e diferente de hidrogênio como descrito acima com relação a grupos alquila substituídos, ou no qual o grupo heterociclila do grupo heterociclilóxi-alquila é um grupo heterociclila substituído como definido acima.

30

A expressão "heterociclil-alcóxi não-substituído" refere-se a um grupo alquila não-substituído como definido acima, no qual uma ligação car-

bono ou uma ligação hidrogênio é substituída por uma ligação a um átomo de oxigênio que está ligado ao composto originário, e no qual outra ligação carbono ou ligação hidrogênio do grupo alquila não-substituído está ligado a um grupo heterociclila não-substituído como definido acima.

5 A expressão "heterociclil-alcóxi substituído" refere-se a um grupo heterociclil-alcóxi não-substituído como definido acima, no qual uma ligação a um grupo carbono ou hidrogênio do grupo alquila do grupo heterociclil-alcóxi está ligado a um átomo diferente de carbono e diferente de hidrogênio como descrito acima com relação a grupos alquila substituídos, ou no qual o

10 grupo heterociclila do grupo heterociclil-alcóxi é um grupo heterociclila substituído como definido acima. Além disso, um grupo heterociclil-alcóxi substituído inclui também grupos nos quais uma ligação carbono ou uma ligação hidrogênio ligada ao grupamento alquila do grupo pode ser substituído com um ou mais heterociclos substituídos e não-substituídos adicionais. Os e-

15 xemplos incluem, porém sem limitações, pirid-2-il-morfolin-4-il-metila e 2-pirid-3-il-2-morfolin-4-il-etila.

A expressão "alcóxi-alquila não-substituída" refere-se a um grupo alquila não-substituído como definido acima, no qual uma ligação carbono ou uma ligação hidrogênio é substituída por uma ligação a um átomo de oxigênio que está ligado a um grupo alquila não-substituído como definido acima.

20

A expressão "alcóxi-alquila substituída" refere-se a um grupo alcóxi-alquila não-substituído como definido acima, no qual uma ligação a um grupo carbono ou hidrogênio do grupo alquila e/ou do grupo alcóxi do grupo alcóxi-alquila está ligada a um átomo diferente de carbono ou diferente de hidrogênio como descrito acima com relação a grupos alquila substituídos.

25

O termo "protegido" com relação a grupos hidroxila, grupos amina, e grupos sulfidrilas refere-se a formas destas funcionalidades que são protegidas contra reação indesejável com um grupo protetor conhecido pelos

30 versados na técnica, tais como aqueles enunciados em "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3ª Edição, 1999), que podem ser adicionados ou removidos

usando os procedimentos enunciados naquela publicação. Os exemplos de grupos hidroxila protegidos incluem, porém sem limitações silil-éteres, tais como aqueles obtidos pela reação de um grupo hidroxila com um reagente, tal como, porém sem limitações, t-butil-dimetil-cloro-silano, trimetil-cloro-silano, triisopropil-cloro-silano, trietil-cloro-silano; éteres substituídos com metila e etila, tais como, porém sem limitações metóxi-metil-éter, metil-tiometil-éter, benzilóxi-metil-éter, t-butóxi-metil-éter, 2-metóxi-etóxi-metil-éter, tetraidropiranyl-éteres, 1-etóxi-etil-éter, alil-éter, benzil-éter; esterres tais como, porém sem limitações, formiato, acetato, tricloro-acetato e trifluor-acetato de benzoíla. Os exemplos de grupos amina protegidos incluem, porém sem limitações, amidas tais com formamida, acetamida, trifluor-acetamida, e benzamida; imidas, tais como ftalimida, e ditiosuccinimida; e outros. Os exemplos de grupos sulfidrilas protegidos incluem, porém sem limitações, tioéteres tais como S-benzil-tioéter, e S-4-picolil-tioéter; derivados de S-metila substituídos, tais como hemitio, ditio e aminotio acetais; e outros.

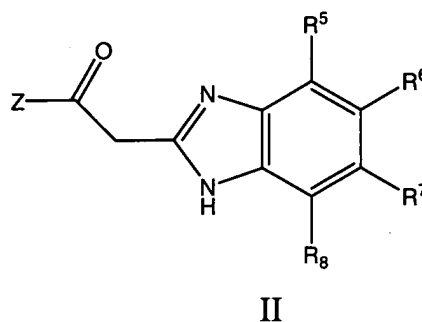
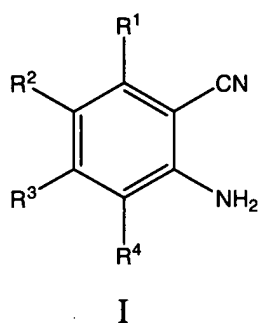
Um "sal farmacologicamente aceitável" inclui um sal com uma base inorgânica, uma base orgânica, um ácido inorgânico, um ácido orgânico ou um aminoácido básico ou ácido. Na qualidade de bases inorgânicas, a invenção inclui, por exemplo, metais alcalinos, tais como sódio ou potássio; metais alcalino-terrosos tais como cálcio e magnésio ou alumínio; e amônia. Na qualidade de bases orgânicas, a invenção inclui, por exemplo, trimetil-amina, trietil-amina, piridina, picolina, etanol-amina, dietanol-amina, e trietanol-amina. Na qualidade de ácidos inorgânicos, a presente invenção inclui, por exemplo, ácido clorídrico, ácido hidrobórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, e ácido fosfórico. Na qualidade de sais de ácidos orgânicos, a presente invenção inclui, por exemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluor-acético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, e ácido p-toluenossulfônico. Na qualidade de sais de aminoácidos básicos, a presente invenção inclui, por exemplo, arginina, lisina e ornitina. Os aminoácidos ácidos incluem, por exemplo, ácido aspártico e ácido glutâmico.

A menos que diferentemente indicado, os termos "temperatura," "temperatura interna" e "temperatura interna da reação" referem-se todos à temperatura de uma mistura reativa em um vaso de reação. A temperatura de uma mistura reativa não é necessariamente igual à temperatura do vaso de reação que contém a mistura reativa ou da fonte de calor usada para aquecer a mistura reativa.

Como aqui utilizado, o termo "cerca de" em conjunto com uma dada temperatura, massa, molaridade, ou razão molar, refere-se ao valor que está dentro de 10 por cento da dada temperatura, tempo, massa, molaridade, ou razão molar. Em algumas modalidades, "cerca de" em conjunto com uma dada temperatura refere-se a uma temperatura que é $\pm 5^{\circ}\text{C}$ da dada temperatura ou $\pm 2^{\circ}\text{C}$ da dada temperatura em outras modalidades. Nos casos em que o valor que é $\pm 5^{\circ}\text{C}$ ou $\pm 2^{\circ}\text{C}$ da dada temperatura é mais do que 10 por cento da dada temperatura, pretende-se que a faixa maior prevaleça.

Geralmente, a invenção fornece métodos para sintetizar compostos de benzimidazolil-quinolinonas tais como compostos de benzimidazolil-quinolinonas substituídos com amino. A invenção fornece ainda compostos de benzimidazolil-quinolinonas substituídos com amino e formulações que têm quantidades reduzidas de lítio, e métodos para sintetizar tais compostos e composições.

Em um aspecto, a presente invenção fornece um método para sintetizar um composto de 4-amino-3-benzimidazolil-quinolinona substituído ou não-substituído e composições que incluem tal composto. O método inclui reagir um primeiro composto que tem a fórmula I com um segundo composto que tem a fórmula II em um solvente apropriado, na presença de um sal de sódio ou potássio de uma base. Em algumas modalidades, o método inclui reagir o primeiro composto com o segundo composto em um solvente apropriado, na presença do sal de potássio da base. A reação do primeiro composto com o segundo composto produz o composto de 4-amino-3-benzimidazolil-quinolinona substituído ou não-substituído. A fórmula I e a fórmula II têm as seguintes estruturas:



onde

R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 podem ser iguais ou diferentes e são selecionados independentemente entre H, Cl, Br, F, I, grupo $-OR^{10}$, grupos $-NR^{11}R^{12}$, grupos alquila primários, secundários ou terciários substituídos ou não-substituídos, grupos arila substituídos ou não-substituídos, grupos alquenila substituídos ou não-substituídos, grupos alquinila substituídos ou não-substituídos, grupos heterociclila substituídos ou não-substituídos, ou grupos heterociclil-alquila substituídos ou não-substituídos; e

R^5 , R^6 , R^7 , e R^8 podem ser iguais ou diferentes e são selecionados independentemente entre H, Cl, Br, F, I, grupos $-OR^{13}$, grupos $-NR^{14}R^{15}$, grupos $-SR^{16}$, grupos alquila primários, secundários ou terciários substituídos ou não-substituídos, grupos arila substituídos ou não-substituídos, grupos alquenila substituídos ou não-substituídos, grupos alquinila substituídos ou não-substituídos, grupos heterociclila substituídos ou não-substituídos, ou grupos heterociclil-alquila substituídos ou não-substituídos, grupos alcóxi-alquila substituídos ou não-substituídos, grupos arilóxi-alquila substituídos ou não-substituídos, ou grupos heterociclilóxi-alquila substituídos ou não-substituídos;

Z é selecionado entre grupos $-OR^{9a}$ ou grupos $-NR^{9b}R^{9c}$;

R^{9a} é um grupo alquila não-substituído que tem 1 a 8 átomos de carbono e está ausente caso Z seja um grupo $-NR^{9b}R^{9c}$;

R^{9b} e R^{9c} são selecionados independentemente entre grupos alquila não-substituídos que têm 1 a 8 átomos de carbono ou estão ambos ausentes caso Z seja um grupo $-OR^{9a}$;

R^{10} e R^{13} podem ser iguais ou diferentes e são selecionados independentemente entre grupos alquila substituídos ou não-substituídos, grupos arila substituídos ou não-substituídos, grupos heterociclila substituí-

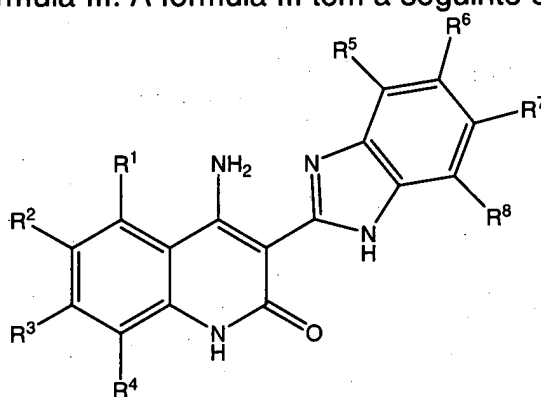
dos ou não-substituídos, grupos heterociclil-alkila substituídos ou não-substituídos, grupos alcóxi-alkila substituídos ou não-substituídos, grupos arilóxi-alkila substituídos ou não-substituídos, ou grupos heterociclilóxi-alkila substituídos ou não-substituídos;

5 R^{11} e R^{14} podem ser iguais ou diferentes e são selecionados independentemente entre grupos alkila substituídos ou não-substituídos, grupos arila substituídos ou não-substituídos, ou grupos heterociclila substituídos ou não-substituídos;

10 R^{12} e R^{15} podem ser iguais ou diferentes e são selecionados independentemente entre grupos alkila substituídos ou não-substituídos, grupos arila substituídos ou não-substituídos, ou grupos heterociclila substituídos ou não-substituídos; e

15 R^{16} é selecionado entre grupos alkila substituídos ou não-substituídos, grupos arila substituídos ou não-substituídos, ou grupos heterociclila substituídos ou não-substituídos.

Em algumas modalidades, o composto de 4-amino-3-benzimidazolil-quinolinona substituído ou não-substituído é um composto que tem a fórmula III, é um tautômero do composto que tem a fórmula III, é um sal do composto que tem a fórmula III, or é um sal do tautômero do composto que tem a fórmula III. A fórmula III tem a seguinte estrutura:



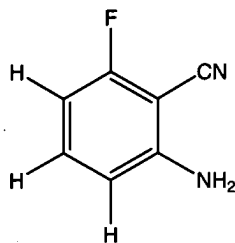
III

onde

R^1 até R^8 e R^{10} até R^{16} têm os significados fornecidos acima.

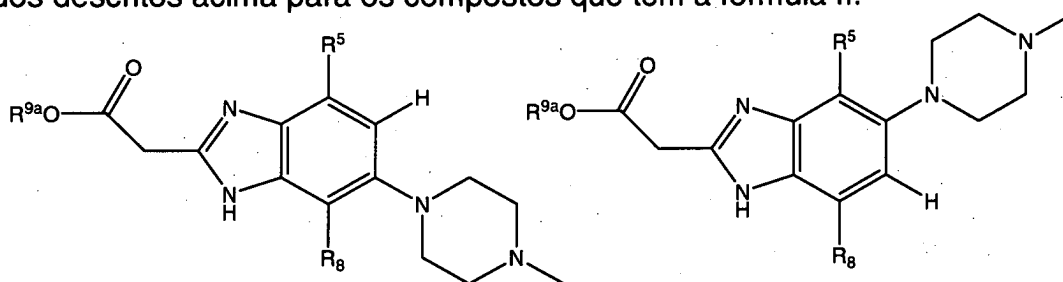
Em algumas modalidades do método, R^1 é selecionado entre H, Cl, Br, F, ou I. Em algumas modalidades, R^1 é F. Em algumas modalidades

específicas, R^1 é F e cada um entre R^2 , R^3 e R^4 é H de tal modo que o primeiro composto seja um composto que tem a fórmula IA que tem a seguinte estrutura



IA

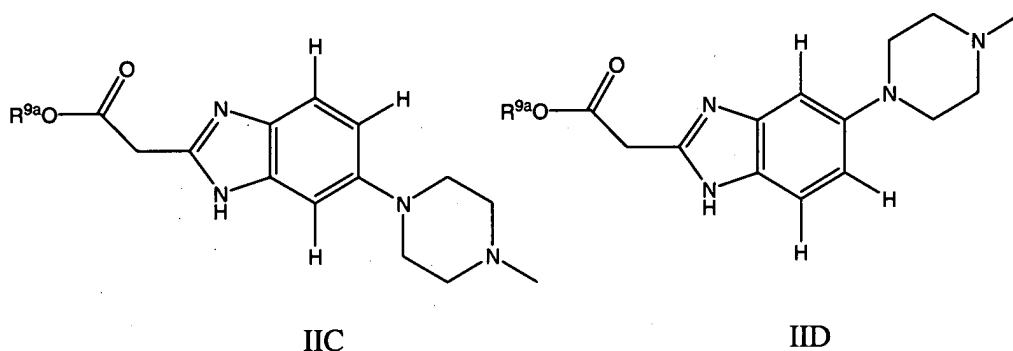
Em outras modalidades, pelo menos um entre R^6 ou R^7 é um grupo heterociclila sbstituído ou não-sbstituído. Em algumas modalidades, um entre R^6 ou R^7 é um grupo heterociclila e o outro entre R^6 ou R^7 é H. Em algumas modalidades, um entre R^6 ou R^7 é um grupo heterociclila selecionado entre um grupo piperidinila, um grupo piperazinila ou um grupo morfolinila, sbstituído ou não-sbstituído. Em algumas modalidades, um entre R^6 ou R^7 é um grupo N-alkil-piperazinila tal como um grupo N-metil-piperazinila, ou similares, e, em algumas modalidades, o outro entre R^6 ou R^7 é H. Em outras modalidades, Z é um grupo $-OR^{9a}$. Portanto, em algumas modalidades, o segundo composto é um composto que tem a fórmula IIA ou IIB e tem uma das seguintes estruturas onde R^5 , R^8 , e R^{9a} têm os significados descritos acima para os compostos que têm a fórmula II:



IIA

IIB

Em algumas outras modalidades, o segundo composto é um composto que tem a fórmula IIA ou IIB e ambos entre R^5 e R^8 são H, de tal modo que o segundo composto seja um composto que tem a fórmula IIC ou IID e tem uma das seguintes estruturas:



Em algumas modalidades do método, R^{9a} , R^{9b} , e R^{9c} são grupos alquila com cadeia linear selecionados entre os grupos metila, etila, propila, butila, ou pentila, ou são grupos alquila com cadeia ramificada selecionados entre os grupos isopropila, sec-butila, ou t-butila. Em algumas modalidades, R^{9a} , R^{9b} , ou R^{9c} são grupos metila, etila ou propila, e em ainda outras modalidades, R^{9a} , R^{9b} , ou R^{9c} são grupos etila.

Em algumas modalidades do método, o método inclui reagir o primeiro composto com o segundo composto em um solvente tal como dialquil-éter, tal como, porém sem limitações, etóxi-etano ou similares; um éter cíclico tal como, porém sem limitações, dioxano, tetraidrofurano ou similares; um solvente aromático, tal como tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, misturas deles, ou similares; ou combinações destes solventes. Outros solventes apropriados incluem solvente apróticos polares, tais como DMF (*N,N*-Dimetilformamida) e similares. Em algumas modalidades, o solvente é tetraidrofurano. Em outras modalidades, o solvente é tolueno. Em algumas modalidades, a concentração do primeiro composto é maior ou cerca de 0,10 M ou é maior ou cerca de 0,15 M, baseado na quantidade do solvente quando o primeiro composto e o segundo composto são reagidos. Em algumas modalidades, a concentração do primeiro composto fica na faixa entre cerca de 0,10 M a cerca de 0,30 M, baseado na quantidade do solvente quando o primeiro composto e o segundo composto são reagidos. Em algumas modalidades, a concentração do primeiro composto fica na faixa entre cerca de 0,15 M a cerca de 0,25 M, baseado na quantidade de solvente quando o primeiro composto e o segundo composto são reagidos. Em algumas modalidades, a concentração do primeiro composto fica na faixa entre cerca de 0,17 M a cerca de 0,22 M, baseado na quantidade de solvente quando o

primeiro composto e o segundo composto são reagidos. Em algumas modalidades, a concentração do primeiro composto é cerca de 0,19 M, baseado na quantidade de solvente quando o primeiro composto e o segundo composto são reagidos. Em algumas modalidades, a concentração do primeiro composto e/ou do segundo composto fica na faixa entre cerca de 0,15 M a cerca de 0,50 M, baseado na quantidade de solvente quando o primeiro composto e o segundo composto são reagidos. Em algumas modalidades, a concentração do primeiro composto e/ou do segundo composto fica na faixa entre cerca de 0,20 M a cerca de 0,45 M, baseado na quantidade de solvente quando o primeiro composto e o segundo composto são reagidos. Em algumas modalidades, a concentração do primeiro composto e/ou do segundo composto fica na faixa entre cerca de 0,25 M a cerca de 0,45 M, baseado na quantidade de solvente quando o primeiro composto e o segundo composto são reagidos. Em algumas modalidades, a concentração do segundo composto é maior do que cerca de 0,10 M, baseado na quantidade do solvente quando o primeiro composto e o segundo composto são reagidos. Em outras modalidades, a concentração do segundo composto é maior do que cerca de 0,15 M, enquanto que em outras modalidades, a concentração do segundo composto é maior do que cerca de 0,20 M, baseado na quantidade de solvente quando o primeiro composto e o segundo composto são reagidos. Em algumas modalidades, a concentração do segundo composto fica na faixa entre cerca de 0,15 M a cerca de 0,30 M, baseado na quantidade de solvente quando o primeiro composto e o segundo composto são reagidos. Em algumas modalidades, a concentração do segundo composto fica na faixa entre cerca de 0,18 M a cerca de 0,26 M, baseado na quantidade de solvente quando o primeiro composto e o segundo composto são reagidos. Em algumas modalidades, a concentração do segundo composto fica na faixa entre cerca de 0,20 M a cerca de 0,24 M, baseado na quantidade de solvente quando o primeiro composto e o segundo composto são reagidos. Em algumas modalidades, a concentração do segundo composto é cerca de 0,22 M, baseado na quantidade de solvente quando o primeiro composto e o segundo composto são reagidos. Em algumas modalidades, o solvente é

secado antes de usar na reação. Em algumas modalidades, o solvente da reação compreende menos do que 0,5 por cento de água, menos do que 0,25 por cento de água, menos do que 0,1 por cento de água, ou é menos do que 0,05 por cento em peso de água. Em ainda outras modalidades, o solvente compreende menos do que 0,01 por cento de água, ou é menos do que 0,005 por cento de água, baseado em peso. Em algumas modalidades, o solvente é secado antes do uso na reação. Em algumas modalidades, uma mistura do solvente e do segundo composto é secada antes da adição do sal de potássio ou sódio da base. Em algumas modalidades, a mistura do solvente e do segundo composto compreende menos do que 0,5 por cento de água, menos do que 0,25 por cento de água, menos do que 0,2 por cento de água, menos do que 0,1 por cento de água, ou menos do que 0,05 por cento de água, que pode ser determinada por análise de Karl Fischer.

Em algumas modalidades do método, o método inclui reagir o primeiro composto com o segundo composto no solvente apropriado usando o sal de sódio ou potássio de uma base, que pode ser usado para gerar um ânion enolato, o qual, em algumas modalidades, pode ser uma base estericamente impedida. Como aqui utilizado, o termo "base" refere-se a um composto químico que desprotona outro composto quando reagido com ele. Em algumas modalidades, o sal de sódio ou potássio da base que pode ser usado para gerar um ânion enolato é uma base tal como, por exemplo, NaH, KH, Na₂CO₃, K₂CO₃, alcóxidos de sódio e potássio, tais como, porém sem limitações, t-butóxido, propóxido, isopropóxido, etóxido, metóxido de sódio e potássio, e similares, amida sódica (NaNH₂), amida potássica (KNH₂), e similares. Em algumas modalidades, a base é t-butóxido de sódio ou potássio, e em algumas modalidades, a base é t-butóxido de potássio em um solvente tal como THF. Em algumas destas modalidades, a base é t-butoxido de potássio (20% em THF). Em algumas modalidades, a base estericamente impedida é um ânion amida, e em algumas modalidades, o nitrogênio da amida está ligado a dois grupos trialquil-silila. Em algumas modalidades, o sal de sódio o potássio da base é selecionado entre uma bis-(trialquil-silil)-amida sódica ou potássica. Em algumas modalidades, a bis-(trialquil-silil)-amida

sódica ou potássica é bis-(trimetil-silil)-amida sódica (NaHMDS) ou bis-(trimetil-silil)-amida potássica (KHMDS). Em algumas modalidades, o método inclui ainda adicionar o sal de sódio ou potássio da base a uma mistura do primeiro composto e do segundo composto no solvente apropriado. Em algumas modalidades, o sal de sódio ou potássio da base está presente em uma quantidade entre 2 e 4 equivalentes, e em algumas modalidades, em uma quantidade entre 2,5 e 3 equivalentes, em relação ao primeiro composto. Em ainda outras modalidades, o sal de sódio ou potássio da base está presente em uma quantidade de 2 a 4 equivalentes, e em algumas modalidades, em uma quantidade entre 2,5 e 3 equivalentes, em relação ao segundo composto. Em algumas modalidades, o segundo composto está presente em uma quantidade entre 1 e 2 equivalentes em relação ao primeiro composto. Em algumas modalidades, o segundo composto está presente em uma quantidade entre 1 e 1,5 equivalente em relação ao primeiro composto.

Em algumas modalidades do método para sintetizar um composto de 4-amino-3-benzimidazolil-quinolinona substituído ou não-substituído e composições que incluem tais compostos, o método inclui adicionar o sal de potássio da base a uma mistura que compreende o primeiro composto, o segundo composto, e o solvente apropriado em uma temperatura entre cerca de 20°C a cerca de 50°C. Em algumas modalidades, o sal de potássio da base é adicionado à mistura e a temperatura da mistura é entre cerca de 25°C a cerca de 45°C, entre cerca de 35°C a cerca de 45°C, ou entre cerca de 38°C a cerca de 42°C quando o sal de potássio da base é adicionado em primeiro lugar à mistura. Em algumas modalidades, a temperatura interna é 40°C ou cerca de 40°C quando o sal de potássio da base é adicionado em primeiro lugar à mistura. A temperatura interna da reação geralmente aumenta, por exemplo, até cerca de 62°C ou até cerca de 65°C depois da adição do sal de potássio da base à mistura reativa. Entretanto, em algumas modalidades, a temperatura interna é mantida em cerca de 30°C a cerca de 52°C, cerca de 36°C a cerca de 52°C, ou, em algumas modalidades, entre cerca de 38°C a cerca de 50°C durante a adição do sal de potássio da base. Em algumas modalidades, o sal de potássio da base é adicionado à mistura

durante um período entra cerca de 2 a cerca de 20 minutos. Em algumas modalidades, o sal de potássio da base é adicionado à mistura durante um período entra cerca de 3 a cerca de 10 minutos, e em algumas modalidades, o sal de potássio da base é adicionado à mistura durante um período entra
5 cerca de 5 a cerca de 10 minutos, ou, em algumas modalidades, durante um período da cerca de 5 minutos.

Em algumas modalidades do método para sintetizar um composto de 4-amino-3-benzimidazolil-quinolinona substituído ou não-substituído e composições que incluem tais compostos, o método inclui adicionar o sal de
10 sódio ou potássio da base à mistura que compreende o primeiro composto, o segundo composto, e o solvente apropriado em uma temperatura entra cerca de 15°C a cerca de 50°C. Em algumas modalidades, o sal de potássio da base é adicionado à mistura e a temperatura da mistura é entra cerca de 15°C a cerca de 25°C, entra cerca de 15°C a cerca de 20°C, ou entra cerca
15 de 17°C a cerca de 20°C quando sal de potássio da base é adicionado em primeiro lugar à mistura. Em algumas modalidades, a temperatura interna é da cerca de 17°C a cerca de 20°C quando o sal de potássio da base é adicionado em primeiro lugar à mistura. Em algumas modalidades, a temperatura interna é mantida em uma temperatura menor do que ou cerca de 25°C
20 durante a adição da base. Em algumas modalidades, a temperatura interna é elevada até cerca de 30°C e a reação é monitorada quanto à completude usando HPLC.

Em algumas modalidades, o método inclui ainda (a) adicionar um solvente aromático, tal como tolueno, ao frasco da reação, para produzir
25 uma mistura reativa que compreende o primeiro composto e o segundo composto; (b) destilar pelo menos uma parte do solvente aromático do frasco da reação, e (c) repetir (a) e (b) até que o teor de água seja menor do que 0,1 por cento, 0,05, 0,04 por cento, ou 0,03 por cento, que pode ser determinado usando análise de Karl Fischer. Em algumas modalidades, a destilação
30 pode ser conduzida sob pressão reduzida. Em algumas modalidades, o segundo composto é secado (a) misturando o segundo composto com um solvente orgânico apropriado, tal como THF, tolueno, etanol, ou similares, para

formar uma solução, (b) concentrar o segundo composto removendo pelo menos uma parte do solvente, e (c) opcionalmente, repetir as etapas (a) e (b) uma ou mais vezes. Em algumas modalidades, (a) e (b) são repetidas até que o teor de água da solução seja menor do que 0,5%, menor do que 5 0,4%, menor do que 0,3%, menor do que 0,25%, menor do que 0,20%, menor do que 0,10%, menor do que 0,05%, ou menor do que 0,03%, que pode ser determinado por análise de Karl Fischer. Em algumas modalidades, a etapas (a) e (b) são realizadas pelo menos quatro vezes. Em algumas modalidades, o segundo composto pode ser secado em um vaso de reação, e 10 quando a quantidade desejada de secagem é atingida, tal como um nível de água menor do que 0,25% ou menor do que 0,20%, o primeiro composto e o sal de potássio ou sódio da base são adicionados ao vaso da reação. Nessas modalidades, os solventes tais como aqueles apropriados para uso na reação do primeiro composto com o segundo composto podem ser usados 15 para secar o segundo composto. Tais solventes incluem solventes etéreos, tais como etóxi-etano, dioxano, THF, e similares, e solventes aromáticos, tal como tolueno.

Em algumas modalidades do método para sintetizar um composto de 4-amino-3-benzimidazolil-quinolinona substituído ou não-substituído e 20 as composições que incluem tal composto, o método inclui secar o segundo composto até um nível de água menor do que 5,5 por cento em peso antes de reagí-lo com o primeiro composto ou adicioná-lo a um vaso de reação que contém o primeiro composto ou o solvente apropriado. Em algumas modalidades, o segundo composto é secado até um nível de água menor do 25 que 5 por cento em peso, menor do que 4 por cento em peso, menor do que 3 por cento em peso, menor do que 2,5 por cento em peso, menor do que 2 por cento em peso, menor do que 1 por cento em peso, ou menor do que 0,5 por cento em peso. Em algumas modalidades, o segundo composto pode ser secado misturando o segundo composto hidratado com um solvente orgânico tal como THF, tolueno, ou etanol para formar uma solução, concen- 30 trar a solução pela remoção do solvente, e secar a composição resultante sob vácuo com aquecimento. Em algumas modalidades, o segundo compos-

to é secado: (a) misturando o segundo composto hidratado com um solvente orgânico tal como THF, tolueno, or etanol para formar uma solução, (b) concentrar o segundo composto removendo pelo menos uma parte do solvente, (c) opcionalmente, repetir as etapas (a) e (b) uma ou mais vezes, e depois

5 (d) secar a composição resultante sob vácuo com aquecimento.

Em algumas modalidades do método para sintetizar um composto de 4-amino-3-benzimidazolil-quinolinona substituído ou não-substituído e as composições que incluem tal composto, o método inclui reagir o primeiro composto com o segundo composto na presença do sal de sódio ou potássio da base por um período de tempo na faixa entra cerca de 30 minutos a cerca

10 de 360 minutos, entra cerca de 120 minutos a cerca de 300 minutos, entra cerca de 180 a cerca de 300 minutos, entra cerca de 180 minutos a cerca de 270 minutos, entra cerca de 210 minutos a cerca de 270 minutos, ou entra cerca de 210 minutos a cerca de 240 minutos em uma temperatura apropriada para produzir o composto de benzimidazolil-quinolinona desejado. Em

15 algumas modalidades, a mistura dos produtos da reação do composto de 4-amino-3-benzimidazolil-quinolinona substituído ou não-substituído, produzidos pela reação do primeiro composto com o segundo composto é interrompida rapidamente vertendo a mistura dos produtos da reação sobre água.

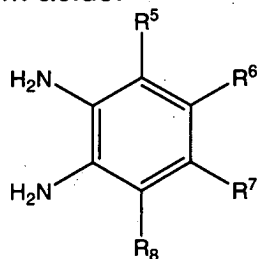
20 Em outras modalidades, a água é adicionada à mistura reativa, a qual, em algumas modalidades, é resfriada até uma temperatura entra cerca de 20°C a cerca de 35°C ou entra cerca de 20°C a cerca de 35°C antes de adicionar a água. Em algumas modalidades, o solvente pode ser removido sob vácuo depois que a água é adicionada, e depois mais água é adicionada antes de

25 coletar o sólido por filtração. A mistura dos produtos da reação abrandada é tipicamente filtrada e lavada com água, produzindo o composto de 4-amino-3-benzimidazolil-quinolinona e, em algumas modalidades, a mistura dos produtos da reação abrandada pode ser resfriada até uma temperatura da cerca de 5°C a cerca de 10°C antes da filtração, embora isto não seja necessário.

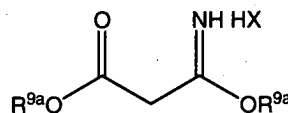
30 Em algumas modalidades, o produto coletado pode ser secado sob vácuo para produzir um rendimento maior do qua cerca de 30 por cento, maior do qua cerca de 40 por cento, maior do qua cerca de 50 por cento, maior do

qua cerca de 60 por cento, maior do qua cerca de 70 por cento, ou maior do qua cerca de 80 por cento do composto de 4-amino-3-benzimidazolil-quinolinona. Algumas modalidades do método podem incluir ainda: (a) misturar o produto coletado com etanol; (b) aquecer a mistura etanólica por um período entra cerca de 10 minutos a cerca de 180 minutos, entra cerca de 30 minutos a cerca de 120 minutos, ou cerca de 60 minutos em uma temperatura entra cerca de 40°C a cerca de 78°C, entra cerca de 45°C a cerca de 78°C, entra cerca de 60°C a cerca de 78°C, ou na temperatura de refluxo; (c) resfriar a mistura até uma temperatura menor do qua cerca de 40°C, menor do qua cerca de 35°C, menor do qua cerca de 30°C, ou menor do qua cerca de 20°C; e (d) filtrar a mistura resfriada. Entretanto, não é necessário que a mistura seja resfriada antes da filtração. Em algumas modalidades, o produto filtrado pode ser lavado com um solvente tal como etanol ou água. O produto resultante pode ser secado sob vácuo com aquecimento, tal como em uma estufa a vácuo, uma pistola de secagem, um evaporador rotativo, ou similares.

Em algumas modalidades do método para sintetizar um composto de 4-amino-3-benzimidazolil-quinolinona substituído ou não-substituído e composições que incluem tal composto, o método inclui reagir um composto que tem a fórmula IV com um composto que tem a fórmula V, para produzir o segundo composto, onde as variáveis R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , e R^{9a} têm os significados enunciados acima com relação ao segundo composto que tem a fórmula II, e X é um átomo de halogênio, tal como F, Cl, Br, ou I, ou é a base conjugada de um ácido.

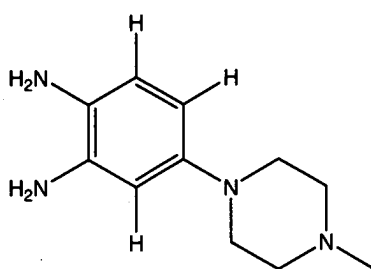


IV



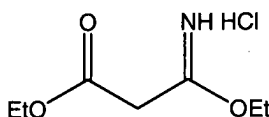
V

Em algumas modalidades, o composto que tem a fórmula IV tem a fórmula IVA.



IVA

Em algumas modalidades, o composto que tem a fórmula V tem a fórmula VA.



VA

Em algumas modalidades, o composto que tem a fórmula IV é reagido com o composto que tem a fórmula V em um solvente tal como um álcool, tal como, porém sem limitações, etanol, em uma temperatura interna

5 entra cerca de 30°C a cerca de 70°C, entra cerca de 35°C a cerca de 60°C, ou entra cerca de 40°C a cerca de 50°C por um período de tempo entra cerca de 45 minutos a cerca de 240 minutos, entra cerca de 60 minutos a cerca de 180 minutos, ou entra cerca de 60 minutos a cerca de 120 minutos. Em

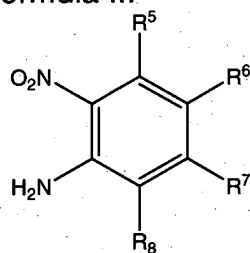
10 algumas modalidades, o produto da reação do composto que tem a fórmula IV com o composto que tem a fórmula V é resfriado, por exemplo, até cerca de 25°C ou temperatura similar, e é filtrado. Em outras modalidades, o produto da reação ainda está morno quando ele é filtrado através de um meio filtrante tal como Celite. Em algumas modalidades, o meio filtrante pode ser

15 lavado com um solvente, tal como etanol, e o filtrado pode ser concentrado pela remoção do solvente. O produto concentrado pode ser então misturado com uma solução aquosa de HCl, em algumas modalidades, uma solução a 0,37 por cento de HCl, e em outras modalidades, uma solução 1 M de HCl. Uma base tal como NaOH, por exemplo uma solução a 30% de NaOH, pode

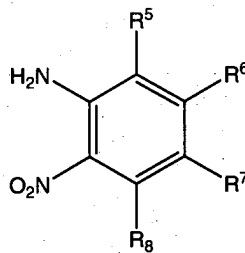
20 ser então adicionada em uma parcela ou gradualmente, de tal modo que se forme um precipitado. Em algumas modalidades, o produto da reação pode ser misturado ou dissolvido com água, em algumas modalidades, água desmineralizada, que é neutra com relação ao pH. Nessas modalidades, a mitu-

ra resultante é tipicamente resfriada até cerca de 0°C e depois é tornada básica pela adição de uma base, tal como NaOH. Em algumas modalidades, o pH é ajustado para cerca de 9,2 pela adição de NaOH a 20%. Em algumas modalidades, a mistura resultante é agitada por um período da cerca de 1 a 5 cerca de 5 horas, por exemplo, por cerca de 4 horas ou tempos similares, e é então filtrada, lavada com água e secada em uma estufa a vácuo, ou equipamentos similares.

Em algumas modalidades do método para sintetizar um composto de 4-amino-3-benzimidazolil-quinolinona e composições que incluem tal composto, um composto que tem a fórmula VIA, VIB, ou misturas delas, é reduzido, tipicamente, de forma catalítica, como descrito abaixo, com H₂, para produzir o composto que tem a fórmula IV, onde as variáveis R⁵, R⁶, R⁷, e R⁸ têm os significados enunciados acima com relação ao segundo composto que tem a fórmula II.

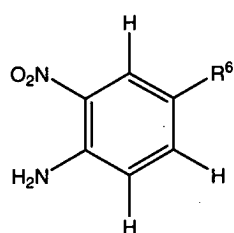


VIA

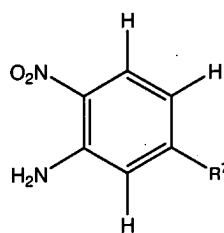


VIB

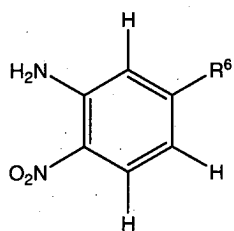
Em algumas modalidades, o composto que tem a fórmula VIA é um composto que tem a fórmula VIC ou VID e/ou o composto que tem a fórmula VIB é um composto que tem a fórmula VIE ou VIF. Em algumas dessas modalidades, R⁶ ou R⁷ é um grupo heterociclila substituído ou não-substituído, o qual, em algumas modalidades é selecionado entre grupos piperidinila, grupos piperazinila, ou grupos morfolinila, substituídos ou não-substituídos. Em algumas dessas modalidades, um entre R⁶ ou R⁷ é um grupo N-alkuil-piperazinila, tal como um grupo N-metil-piperazinila, de tal modo que os postos que têm a fórmula VIC, VID, VIE, e VIF tenham a fórmula VIG ou VIH.



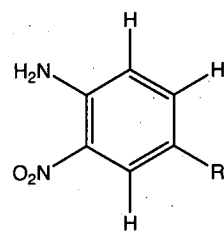
VIC



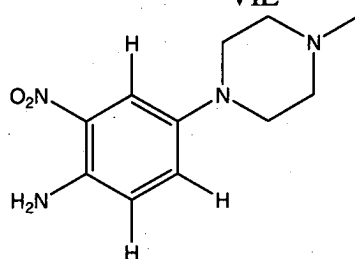
VID



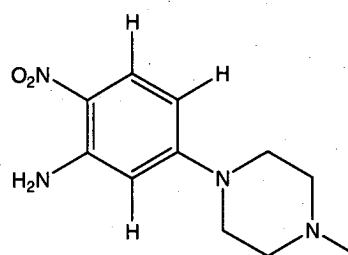
VIE



VIF



VIG

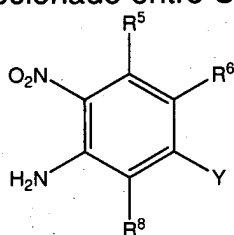


VIH

Em algumas modalidades, o composto reduzido por H_2 é um composto que tem a fórmula VIH. Em outras modalidades, o composto reduzido por H_2 é um composto que tem a fórmula VIG. Em algumas modalidades, o composto que tem a fórmula VIA, VIB, ou misturas delas, é reduzido com H_2 em um solvente alcoólico, tal como etanol, usando um catalisador de hidrogenação de metal de transição, tal como paládio sobre carvão (Pd/C). Em algumas modalidades, o Pd/C é 5 por cento Pd/C e em algumas modalidades, o Pd/C é 5 por cento Pd/C com 50 por cento de água em base ponderal. Em algumas modalidades, a reação é conduzida em uma temperatura interna entra cerca de 25°C a cerca de 70°C, entra cerca de 30°C a cerca de 60°C, ou, em algumas modalidades, entra cerca de 40°C a cerca de 55°C ou entra cerca de 45°C a cerca de 55°C por um período de tempo entra cerca de 1 a cerca de 12 horas, entra cerca de 3 a cerca de 10 horas, entra cerca de 4 a cerca de 8 horas, ou cerca de 6 horas. Em algumas modalidades, o composto reduzido que tem a fórmula IV é reagido diretamente com o composto que tem a fórmula V no mesmo vaso de reação sem purificação adi-

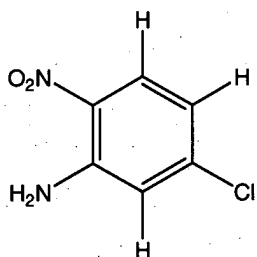
cional.

Em algumas modalidades do método para sintetizar um composto de 4-amino-3-benzimidazolil-quinolinona substituído ou não-substituído e composições que incluem este composto, um composto que tem a fórmula VII é reagido com um composto que tem a fórmula HR^7 ou um seu sal, para produzir o composto que tem a fórmula VIA, onde as variáveis R^5 , R^6 , e R^8 têm os significados enunciados acima com relação ao segundo composto que tem a fórmula II e Y é selecionado entre Cl ou F.

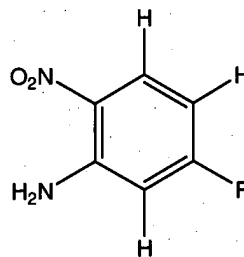


VII

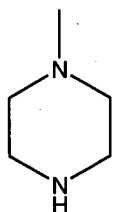
Em algumas dessas modalidades, o composto que tem a fórmula VII é um composto que tem a fórmula VIIA ou VIIB. Em algumas dessas modalidades, R^7 é um grupo heterociclila substituído ou não-substituído, o qual, em algumas modalidades é selecionado entre grupos piperidinila, grupos piperazinila, ou grupos morfolinila, substituídos ou não-substituídos. Em algumas dessas modalidades, R^7 é um grupo N-alkil-piperazinila, tal como um grupo N-metil-piperazinila, de tal modo que HR^7 tenha a fórmula $HR^7(a)$ ilustrada abaixo.



VIIA



VIIB

 $HR^7(a)$

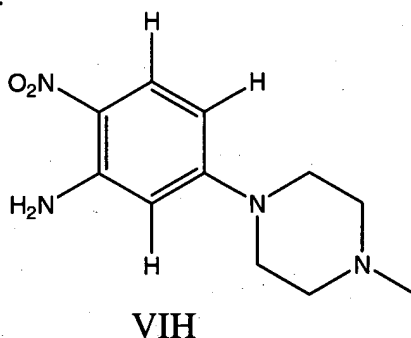
Em algumas modalidades, o composto que tem a fórmula VII é

reagido com o composto que tem a fórmula HR^7 , tal como N-metil-piperazina em uma temperatura entre cerca de 70°C a cerca de 120°C ou entre cerca de 80°C a cerca de 110°C, entre cerca de 85°C a cerca de 105°C, ou cerca de 100°C por um período entre cerca de 2 horas a cerca de 24 horas, entre

5 cerca de 4 horas a cerca de 12 horas, ou entre cerca de 6 horas a cerca de 10 horas. Vários solventes apropriados, tais como, porém sem limitações, água ou etanol, podem ser empregados na reação do composto que tem a fórmula HR^7 com a reação do composto que tem a fórmula VII. A adição de um solvente tal como etanol à reação ajuda a impedir a solidificação da reação.

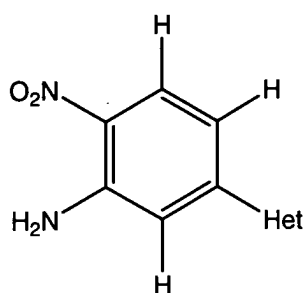
10 Em algumas modalidades, qualquer uma das reações do método é seguida de HPLC e é conduzida por um período de tempo até que os materiais de partida não estejam mais presentes em qualquer quantidade apreciável.

Métodos aperfeiçoados para sintetizar um composto da Fórmula VIH foram descobertos:



15 Os métodos podem ser usados para sintetizar compostos heterocíclicos que não VIH. Por exemplo, um composto 5-halo-2-nitro-anilina, tal como 5-cloro-2-nitro-anilina, pode ser reagido com um heterociclo que contém N, tal como uma pirrolidina substituída ou não-substituída, uma piperazina substituída ou não-substituída, tal como uma N-alquil-piperazina, ou

20 uma piperidina substituída ou não-substituída, para formar os compostos desejados da fórmula VIHa, onde Het é um heterociclo que contém N, e um átomo de N do heterociclo está ligado ao anel benzeno. Em algumas modalidades, o heterociclo é um heterociclo saturado, tal como uma piperazina, piperidina, ou pirrolidina.



VIHa

Em algumas modalidades, o grupo halo do composto de 5-halo-2-nitro-anilina usado na síntese é um flúor ou um cloro, de tal modo que o composto seja 5-flúor-2-nitro-anilina ou 5-cloro-2-nitro-anilina. Assim sendo, alguns métodos incluem reagir uma mistura de 1-metil-piperazina e um composto de 5-halo-2-nitro-anilina, tal como 5-cloro-2-nitro-anilina em uma temperatura interna suficiente para produzir um composto da Fórmula VIH. Quantidades em excesso do heterociclo podem ser usadas para forçar a completude da reação.

Por exemplo, os métodos incluem reagir uma mistura de 1-metil-piperazina e 5-halo-2-nitro-anilina em um primeiro solvente e em uma primeira temperatura suficiente para produzir um composto da Fórmula VIH no primeiro solvente, por exemplo, entra cerca de 70°C a cerca de 140°C, entra cerca de 80°C a cerca de 120°C, entra cerca de 90°C a cerca de 110°C, mais tipicamente entra cerca de 90°C a cerca de 100°C, ou mesmo entra cerca de 95°C a cerca de 100°C. O primeiro solvente é um solvente orgânico, por exemplo, um álcool tal como etanol. A 1-metil-piperazina e a 5-halo-2-nitro-anilina podem estar presentes em uma razão molar entra cerca de 0,5:1 a cerca de 10:1. Em algumas modalidades, um excesso de 1-metil-piperazina versus a nitro-anilina pode ser usado para forçar a completude da reação. Por exemplo, a 1-metil-piperazina e a 5-halo-2-nitro-anilina podem estar presentes em uma razão molar na faixa entra cerca de 2:1 a cerca de 5:1, entra cerca de 3:1 a cerca de 5:1, ou entra cerca de 3.5:1 a cerca de 4.5:1. Para isolar o composto da Fórmula VIH da mistura reativa, um volume de um segundo solvente, diferente do primeiro solvente, é adicionado à mistura reativa, e forma-se uma pasta fluida do composto da Fórmula VIH.

Em algumas modalidades, o segundo solvente compreende á-

gua. Em outras modalidades, o segundo solvente consiste em ou consiste essencialmente em água. Em algumas modalidades, a mistura que contém o composto da Fórmula VIH é resfriada até uma segunda temperatura não menor do que 80% da primeira temperatura (por exemplo,, cerca de 85°C a
5 cerca de 95°C), antes de adicionar o volume de água. Em ainda outras modalidades, a mistura é resfriada até uma temperatura não menor do que 90% da primeira temperatura. Antes da adição à mistura, a água é aquecida até cerca da mesma temperatura que a mistura, isto é, cerca da segunda temperatura. A pasta fluida é então formada resfriando a mistura reativa até uma
10 terceira temperatura, por exemplo, cerca de 15°C a cerca de 25°C. No decorrer do tempo, a pasta fluida espessa e cristais uniformes de VIH são obtidos.

Em outras modalidades, o segundo solvente é um solvente orgânico, tal como heptano. A mistura reativa pode ser resfriada até uma
15 segunda temperatura não menor do que 70% da temperatura inicial antes de adicionar o segundo solvente à mistura (por exemplo, cerca de 70°C a cerca de 85°C). A mistura reativa que contém o segundo solvente é resfriada até uma terceira temperatura (por exemplo, cerca de 15°C a cerca de 25°C) para formar uma pasta fluida do composto da Fórmula VIH. Um segundo volume do segundo solvente pode ser adicionado durante o resfriamento para
20 auxiliar na formação de cristais do composto da Fórmula VIH. Como assinalado acima, a mistura reativa é resfriada ainda mais até uma temperatura de, por exemplo, cerca de 15 a cerca de 25°C, para formar cristais de VIH. Os cristais do composto VIH podem ser coletados e lavados com água, por
25 exemplo, por filtração. É vantajoso, porém não necessário, que os cristais sejam substancialmente isentos de etanol antes de lavar com água para evitar a produção de partículas finas que são difíceis de manusear. Depois da lavagem com água, os cristais podem ser opcionalmente lavados novamente com um solvente orgânico, tal como heptano, e subseqüentemente, secados.
30 A secagem pode ser realizada sob vácuo, com ou sem aquecimento, acima da temperatura ambiente. O composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual ou maior do que 90 por cento em algumas modalidades, igual ou

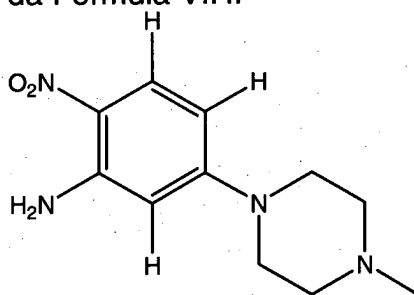
maior do que 95 por cento em outras modalidades, e igual ou maior do que 99 por cento em ainda outras modalidades.

Em algumas modalidades, os métodos aperfeiçoados para sintetizar um composto da Fórmula VIH são conduzidos em um solvente que compreende água em uma quantidade maior do que cerca de 50 por cento em volume, baseado na quantidade do solvente e/ou são reagidos em um solvente que compreende um componente solvente orgânico que tem um ponto de ebulição maior do que cerca de 100°C à pressão atmosférica. Embora os compostos da fórmula VIH possam ser sintetizados facilmente pela reação de 1-metil-piperazina com 5-halo-2-nitro-anilina em etanol, descobriu-se que os tempos da reação são encurtados significativamente e rendimentos excelentes são obtidos quando estas reações são conduzidas em água ou em um solvente que inclui um componente solvente orgânico com um ponto de ebulição da cerca de 100°C ou mais. Por exemplo, quando a reação é realizada em solução aquosa com um sal, tal como NaCl (outros sais, tais como KCl, podem ser usados como deve ficar evidente para os versados na técnica) em uma concentração na faixa entre cerca de 0 a cerca de 5 M, a reação é tipicamente completada (determinado usando HPLC) dentro da cerca de 5 a cerca de 6 horas, em oposição a 36-40 horas quando conduzida em etanol a 97°C. A eficiência temporal aperfeiçoada ganhada realizando a reação em água ou em uma solução aquosa de um sal proporciona benefícios significativos de custo durante a fabricação. Quando a reação é conduzida em uma solução aquosa de NaCl a cerca de 100°C a cerca de 110°C, o produto foi isolado com 94% de rendimento e uma pureza de 99,4% por HPLC. Isto se compara favoravelmente com um rendimento na faixa de 90-100 por cento quando a reação é realizada em etanol.

Além do tempo de reação encurtado, a elaboração da reação é tipicamente mais simples quando a formação de VIH é realizada usando os métodos aperfeiçoados da invenção. Por exemplo, quando a síntese é conduzida em uma solução aquosa de um sal a cerca de 100°C a cerca de 110°C, a elaboração envolve tipicamente adicionar água à mistura reativa a cerca de 90°C a cerca de 105°C, induzindo a cristalização do produto. Cris-

tais granulares foram observados tipicamente neste estágio o que é desejável pois isto tem um impacto positivo sobre a capacidade de filtração e o tempo de secagem. Depois de resfriar até a temperatura ambiente (cerca de 20°C a cerca de 25°C), o produto desejado (VIH) pode ser filtrado, lavado e secado em uma estufa a vácuo. Os tempos encurtados da reação também foram obtidos quando a reação de 1-metil-piperazina com 5-cloro-2-nitro-anilina foi conduzida em um solvente que inclui um componente solvente orgânico, tal como etilenoglicol, que tem um ponto de ebulição da cerca de 100°C ou mais. Quando a reação é conduzida em água a cerca de 100°C a cerca de 108°C, a reação se completa tipicamente dentro da cerca de 6 a cerca de 7 horas. Quando a reação é conduzida em etilenoglicol a cerca de 120°C a cerca de 125°C, a reação se completa tipicamente dentro de 4-5 horas. Em algumas modalidades, a faixa de temperatura é entre cerca de 95 a cerca de 120°C.

Em um aspecto, a presente invenção fornece um método para sintetizar um composto da Fórmula VIH:



VIH

O método inclui, em uma primeira mistura reativa, reagir 1-metil-piperazina com 5-halo-2-nitro-anilina em uma temperatura interna suficiente para produzir o composto da Fórmula VIH. Em tais aspectos do método, a 1-metil-piperazina e a 5-halo-2-nitro-anilina são reagidas em um solvente que compreende água. Em algumas modalidades, a 5-halo-2-nitro-anilina é 5-cloro-2-nitro-anilina, e em outras modalidades, é 5-flúor-2-nitro-anilina.

Em algumas modalidades, o solvente compreende água em uma quantidade maior do que cerca de 50 por cento em volume, baseado na quantidade do solvente. Em outras dessas modalidades, o solvente compreende água em uma quantidade maior do que cerca de 80 por cento em vo-

lume, baseado na quantidade do solvente. Em algumas dessas modalidades, o solvente compreende água em uma quantidade maior do que cerca de 90 por cento em volume, baseado na quantidade do solvente. Em ainda outras dessas modalidades, o solvente compreende água em uma quantidade maior do que cerca de 98 por cento em volume, baseado na quantidade do solvente. Em ainda outras dessas modalidades, o solvente consiste essencialmente em água ou consiste em água. Em ainda outras dessas modalidades, o solvente consiste essencialmente ou consiste em água desmineralizada ou destilada.

10 Em algumas modalidades, o solvente é uma solução aquosa que compreende um sal, tal como NaCl. Em algumas dessas modalidades, a concentração do sal nas soluções aquosas fica na faixa entre cerca de 1 a cerca de 5 M. Em algumas dessas modalidades, a concentração do sal fica na faixa entre cerca de 3 a cerca de 4,5 M, e em outras modalidades, fica na
15 faixa entre cerca de 3,5 a cerca de 4,2 M.

Em algumas modalidades, a temperatura interna é maior do que cerca de 95°C. Em várias dessas modalidades, a temperatura interna fica na faixa entre cerca de 99°C a cerca de 115°C, entre cerca de 100°C a cerca de 110°C, ou entre cerca de 105°C a cerca de 110°C. Em algumas modalidades, a reação é conduzida à pressão atmosférica, enquanto que em outras modalidades, a reação é conduzida em uma pressão de até cerca de 2 atm.

Em algumas modalidades, a 1-metil-piperazina e a 5-halo-2-nitro-anilina são reagidas na temperatura interna para um tempo de reação menor do que cerca de 20 horas. Em algumas dessas modalidades, o tempo da reação é menor do que cerca de 10 horas. Em algumas dessas modalidades, o tempo da reação é menor do que cerca de 8 horas.

Descobriu-se que o uso de bases inorgânicas pode reduzir a quantidade em excesso de 1-metil-piperazina necessária para direcionar a reação na direção do produto. O uso de bases inorgânicas em algumas modalidades dos métodos resulta em altos rendimentos e altas purzas do composto da Fórmula VIH em menos tempo do que a mesma reação sem as
30

bases inorgânicas. Assim sendo, em algumas modalidades, os métodos incluem reagir uma mistura de 1-metil-piperazina e 5-halo-2-nitro-anilina em um solvente em uma temperatura suficiente para produzir um composto da Fórmula VIH, o solvente é uma solução aquosa que compreende um sal e uma base inorgânica. As bases inorgânicas apropriadas para uso na reação incluem hidróxidos, carbonatos e fosfatos de metais alcalinos e alcalino-terrosos. As bases exemplificativas incluem, porém sem limitações, NaOH, KOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , e K_3PO_4 .

Os métodos que utilizam tais bases inorgânicas são realizados de forma análoga aos métodos acima, utilizando água com um sal ou sais isoladamente, mas com uma redução na quantidade de 1-metil-piperazina usada para atingir os mesmos rendimentos e purezas do produto. Assim sendo, em algumas modalidades, a razão molar de 1-metil-piperazina para 5-halo-2-nitro-anilina fica na faixa entre cerca de 1,5:1 a cerca de 3:1, ou entre cerca de 2:1 a cerca de 3:1. Em algumas modalidades, a concentração de sal na solução aquosa fica na faixa entre cerca de 1 a cerca de 5 M, entre cerca de 2 a cerca de 5 M, e em outras modalidades, entre cerca de 3 a cerca de 5 M em ainda outras modalidades.

Em outras modalidades, os métodos para sintetizar um composto da Fórmula VIH incluem reciclar o licor-mãe. Estes métodos incluem coletar o licor-mãe depois que a competência da reação foi determinada, adicionando uma base ao licor-mãe, recarregando o licor-mãe com 1-metil-piperazina e 5-halo-2-nitro-anilina e realizando novamente a reação em uma temperatura suficiente para produzir um composto da Fórmula VIH. Isto resulta em uma redução na quantidade global de matérias-primas, e uma redução na quantidade global de licores gastos gerados. A reciclagem do licor-mãe pode ser realizada uma, duas, três, quatro ou mais vezes, ou até que o rendimento do produto decline. Assim sendo, em algumas modalidades, são fornecidos métodos para sintetizar um composto heterocíclico que compreendem: reagir 1-metil-piperazina com 5-halo-2-nitro-anilina em uma temperatura interna suficiente para produzir um composto da Fórmula VIH, em um solvente que compreende água, onde o solvente é uma solução aquosa que

compreende um sal, para dar uma primeira mistura reativa. Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda resfriar a primeira mistura reativa suficientemente para precipitar um primeiro sólido que compreende o composto da Fórmula VIH e filtrar a primeira mistura reativa para dar um primeiro sólido filtrado que compreende o composto da Fórmula VIH e um primeiro filtrado que compreende o solvente. Em outras modalidades, os métodos compreendem ainda adicionar ao primeiro filtrado 1-metil-piperazina, 5-halo-2-nitro-anilina, e uma quantidade de uma base suficiente para neutralizar qualquer HCl no primeiro filtrado, para dar uma segunda mistura reativa, em uma temperatura interna suficiente para produzir o composto da Fórmula VIH. Em ainda outras modalidades, os métodos compreendem ainda resfriar a segunda mistura reativa suficientemente para precipitar um segundo sólido que compreende o composto da Fórmula VIH e filtrar a segunda mistura reativa para produzir um segundo sólido filtrado que compreende o composto da Fórmula VIH e um segundo filtrado que compreende o solvente. Em outras dessas modalidades, os métodos compreendem ainda adicionar ao segundo filtrado, 1-metil-piperazina, 5-halo-2-nitro-anilina, e uma quantidade de uma base suficiente para neutralizar qualquer HCl segundo filtrado, para dar uma terceira mistura reativa, em uma temperatura interna suficiente para produzir o composto da Fórmula VIH. Em ainda outras modalidades, os métodos compreendem ainda resfriar a terceira mistura reativa suficientemente para precipitar um terceiro sólido que compreende o composto da Fórmula VIH e filtrar a terceira mistura reativa para dar um terceiro sólido filtrado que compreende o composto da Fórmula VIH e um terceiro filtrado que compreende o solvente. Em algumas modalidades, o sal é NaCl. Em algumas modalidades, o solvente é uma solução saturada de NaCl. Em algumas modalidades, a base é NaOH ou KOH. Em algumas modalidades, a temperatura interna fica na faixa entre cerca de 95°C a cerca de 120°C. Depois de isolar o composto da Fórmula VIH em cada etapa de filtração, o composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual ou maior do que cerca de 90 por cento em algumas modalidades, igual ou maior do que cerca de 95 por cento em outras modalidades, e igual ou maior do que 99 por cento em ainda outras mo-

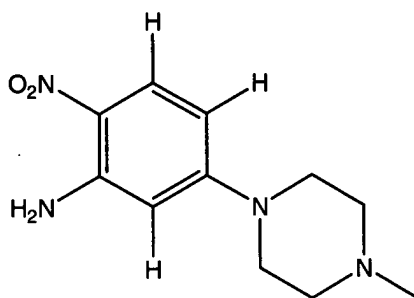
dalidades.

5 Em algumas modalidades, a razão molar da 1-metil-piperazina para a 5-halo-2-nitro-anilina fica na faixa entra cerca de 2:1 a cerca de 10:1 no início da reação, ou mesmo entra cerca de 0.5:1 a cerca de 10:1 ou cerca de 1:1 a cerca de 10:1 no início da reação. Em algumas dessas modalidades, a razão molar da 1-metil-piperazina para a 5-halo-2-nitro-anilina fica na faixa entra cerca de 3:1 a cerca de 4,5:1 no início da reação. Em ainda outras dessas modalidades, a razão molar da 1-metil-piperazina para a 5-halo-2-nitro-anilina fica na faixa entra cerca de 4:1 a cerca de 4,3:1 no início da
10 reação.

Em algumas modalidades, o rendimento do composto da Fórmula VIH baseado na quantidade de 5-halo-2-nitro-anilina é maior do que 90 por cento. Em outras modalidades, o rendimento é maior do que 93 por cento. Em ainda outras modalidades, o rendimento é maior do que 96 por cento.

15 Em algumas modalidades, o método inclui ainda reduzir o grupo nitro do composto da Fórmula VIH para uma amina, a fim de produzir um composto da Fórmula IVA. Algumas dessas modalidades incluem ainda reagir o composto da Fórmula IVA com um composto da Fórmula V ou VA para produzir um composto da Fórmula IIC, um composto da Fórmula IID, ou uma
20 mistura deles, onde R^{9A} tem o significado acima. Em algumas modalidades, R^{9A} é um grupo etila. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula IIC, IID, ou a mistura deles é reagida com um composto da Fórmula IA para produzir um composto da Fórmula IIIB ou um tautômero dele. Algumas dessas modalidades incluem ainda reagir o composto da Fórmula IIIB ou um tautô-
25 mero dele com um ácido para produzir um sal do composto da Fórmula IIIB ou o tautômero dele. Em algumas dessas modalidades, o ácido é ácido láctico e o sal é o sal do ácido láctico do composto ou do tautômero.

Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método para sintetizar um composto da Fórmula VIH:



VIH

O método inclui reagir 1-metil-piperazina com 5-halo-2-nitro-anilina em uma temperatura interna suficiente para produzir o composto da Fórmula VIH. A 1-metil-piperazina e a 5-halo-2-nitro-anilina são reagidas em um solvente que compreende um componente solvente orgânico que tem um ponto de ebulição maior do que 100°C à pressão atmosférica. Em algumas modalidades, a 5-halo-2-nitro-anilina é 5-cloro-2-nitro-anilina, e em outras modalidades, é 5-flúor-2-nitro-anilina.

Em algumas modalidades, o solvente é um composto da Fórmula HO-(CH₂)_q-OH ou HO-CH₂CH₂OCH₂CH₂-OH, onde q é selecionado entre 2, 3, ou 4. Em algumas dessas modalidades, o solvente compreende propilenoglicol ou etilenoglicol. Em ainda outras dessas modalidades, o solvente consiste essencialmente ou consiste em propilenoglicol ou etilenoglicol. Em ainda outras dessas modalidades, o solvente consiste essencialmente ou consiste em etilenoglicol.

Em algumas modalidades, a temperatura interna é maior do que cerca de 95°C. Em várias dessas modalidades, a temperatura interna fica na faixa entre cerca de 99°C a cerca de 130°C, entre cerca de 115°C a cerca de 130°C, ou entre cerca de 120°C a cerca de 125°C. Em algumas modalidades, a reação é conduzida à pressão atmosférica, enquanto que em outras modalidades, a reação é conduzida a uma pressão de até cerca de 2 atm.

Em algumas modalidades, a 1-metil-piperazina e a 5-halo-2-nitro-anilina são reagidas na temperatura interna para um tempo de reação menor do que 20 horas. Em algumas dessas modalidades, o tempo da reação é menor do que 10 horas. Em algumas dessas modalidades, o tempo da reação é menor do que 8 horas. Em ainda outras modalidades, o tempo da

reação fica na faixa entre 3 e 6 horas, e em algumas modalidades, fica na faixa entre 4 e 5 horas.

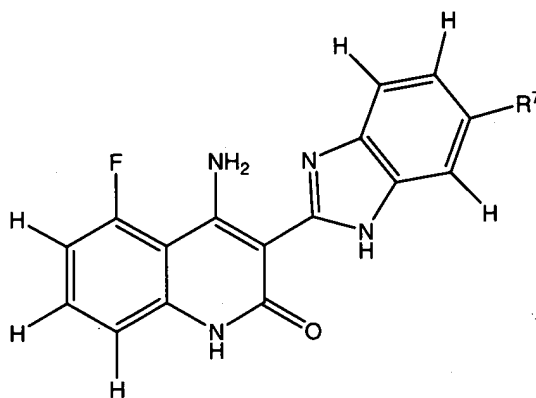
Em algumas modalidades, a razão molar da 1-metil-piperazina para a 5-halo-2-nitro-anilina fica na faixa entre cerca de 0,5:1 a cerca de 10:1, entra cerca de 1:1 a cerca de 10:1, ou cerca de 2:1 a cerca de 10:1 no início da reação. Em algumas dessas modalidades, a razão molar da 1-metil-piperazina para a 5-halo-2-nitro-anilina fica na faixa entre cerca de 3:1 a cerca de 4,5:1 no início da reação. Em ainda outras dessas modalidades, a razão molar da 1-metil-piperazina para a 5-halo-2-nitro-anilina fica na faixa entre cerca de 4:1 a cerca de 4,3:1 no início da reação.

Em algumas modalidades, o rendimento do composto da Fórmula VIH, baseado na quantidade de 5-halo-2-nitro-anilina é maior do que 90 por cento. Em outras modalidades, o rendimento é maior do que 92 por cento. Em ainda outras modalidades, o rendimento é maior do que 96 por cento.

Em algumas modalidades, o método inclui ainda reduzir o grupo nitro do composto da Fórmula VIH para uma amina, a fim de produzir um composto da Fórmula IVA. Algumas dessas modalidades incluem ainda reagir o composto da Fórmula IVA com um composto da Fórmula V ou VA para produzir um composto da Fórmula IIC, um composto da Fórmula IID, ou uma mistura deles, onde R^{9A} tem os significados descritos acima. Em algumas modalidades, R^{9A} é um grupo etila. Em algumas modalidades, o composto da Fórmula IIC, IID, ou a mistura deles é reagida com um composto da Fórmula IA para produzir um composto da Fórmula IIIB ou um tautômero dele. Algumas dessas modalidades incluem ainda reagir o composto da Fórmula IIIB ou um tautômero dele com um ácido para produzir um sal do composto da Fórmula IIIB ou do tautômero dele. Em algumas dessas modalidades, o ácido é ácido láctico e o sal é o lactato do composto ou do tautômero.

Em algumas modalidades, o composto de 4-amino-3-benzimidazolil-quinolinona substituído ou não-substituído é um composto que tem a fórmula IIIA, é um tautômero do composto que tem a fórmula IIIA, é um sal do composto que tem a fórmula IIIA, ou é um sal do tautômero do composto que tem a fórmula IIIA, e R^7 é um grupo heterociclila substituído

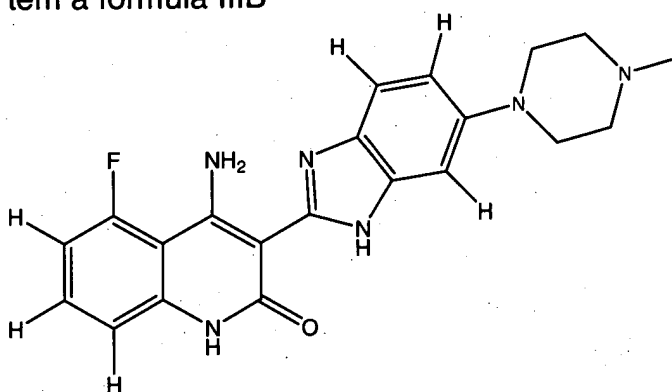
ou não-substituído.



IIIA

Em algumas dessas modalidades, R^7 é um grupo heterociclila substituído ou não-substituído que é selecionado entre um grupo piperidinila, um grupo piperazinila ou um grupo morfolinila, substituído ou não-substituído. Em algumas dessas modalidades, R^7 é um grupo N-alkil-piperazinila substituído ou não-substituído, tal como um grupo N-metil-piperazinila, um grupo N-etil-piperazinila, ou um grupo N-propil-piperazinila.

Em algumas modalidades, o composto de 4-amino-3-benzimidazolil-quinolinona substituído ou não-substituído é um composto que tem a fórmula IIIB, é um tautômero do composto que tem a fórmula IIIB, é um sal do composto que tem a fórmula IIIB, ou é um sal do tautômero do composto que tem a fórmula IIIB

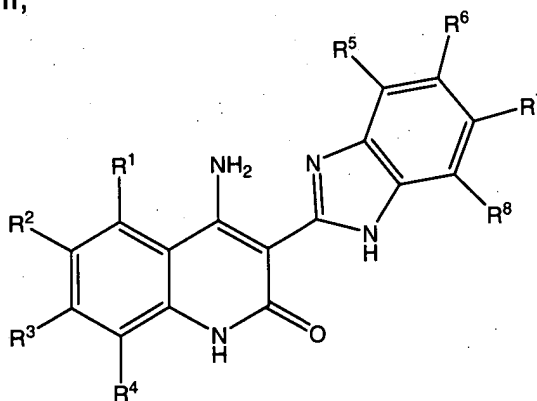


IIIB

Em algumas modalidades, o método inclui ainda reagir o composto de 4-amino-3-benzimidazolil-quinolinona substituído ou não-substituído ou um tautômero do composto com ácido láctico, onde o sal do ácido láctico do composto de 4-amino-3-benzimidazolil-quinolinona ou do tautômero é obtido. Em algumas dessas modalidades, o composto que tem a

fórmula IIIB ou um tautômero dele é reagido com ácido láctico para produzir o lactato do composto ou do tautômero. Em algumas dessas modalidades, o composto ou o tautômero é reagido com ácido D,L-láctico em água e etanol, e o sal monolactato é produzido como um sólido cristalino.

5 O uso de um sal sódico ou potássico de uma base tal como, porém sem limitações, NaHMDS, KHMDS, t-butóxido de sódio, ou t-butóxido de potássio, em vez de um sal de lítio tal como LiHMDS na reação do primeiro composto com o segundo composto fornece um método para produzir composições que incluem quantidades reduzidas de lítio, e em algumas modalidades, pode não incluir qualquer lítio. Além disso, o uso de uma base tal como t-butóxido de potássio resulta em rendimentos maiores do composto de benzimidazolil-quinolinona. Conseqüentemente, em algumas modalidades, a invenção fornece uma composição que inclui um composto de benzimidazolil-quinolinona que tem a fórmula III, um tautômero do composto de benzimidazolil-quinolinona, um sal do composto de benzimidazolil-quinolinona, um sal do tautômero do composto de benzimidazolila, ou misturas deles, onde o composto de benzimidazolil-quinolinona é um composto que tem a fórmula III,



III

onde

20 R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 podem ser iguais ou diferentes e são selecionados independentemente entre H, Cl, Br, F, I, grupos $-OR^{10}$, grupos $-NR^{11}R^{12}$, grupos alquila primários, secundários ou terciários, substituídos ou não-substituídos, grupos arila substituídos ou não-substituídos, grupos alquenila substituídos ou não-substituídos, grupos alquinila substituídos ou não-

substituídos, grupos heterociclila substituídos ou não-substituídos, ou grupos heterocicliil-alquila substituídos ou não-substituídos;

R⁵, R⁶, R⁷, e R⁸ podem ser iguais ou diferentes e são selecionados independentemente entre H, Cl, Br, F, I, grupos -OR¹³, grupos -NR¹⁴R¹⁵,
5 grupos -SR¹⁶, grupos alquila primários, secundários ou terciários, substituídos ou não-substituídos, grupos arila substituídos ou não-substituídos, grupos alquenila substituídos ou não-substituídos, grupos alquinila substituídos ou não-substituídos, grupos heterociclila substituídos ou não-substituídos, grupos heterocicliil-alquila substituídos ou não-substituídos, grupos alcóxi-
10 alquila substituídos ou não-substituídos, grupos arilóxi- alquila substituídos ou não-substituídos, ou grupos heterocicliilóxi-alquila substituídos ou não-substituídos;

R¹⁰ e R¹³ podem ser iguais ou diferentes e são selecionados independentemente entre grupos alquila substituídos ou não-substituídos,
15 grupos arila substituídos ou não-substituídos, grupos heterociclila substituídos ou não-substituídos, ou grupos heterocicliil-alquila substituídos ou não-substituídos, grupos alcóxi-alquila substituídos ou não-substituídos, grupos arilóxi- alquila substituídos ou não-substituídos, ou grupos heterocicliilóxi-alquila substituídos ou não-substituídos;

R¹¹ e R¹⁴ podem ser iguais ou diferentes e são selecionados independentemente entre grupos alquila substituídos ou não-substituídos,
20 grupos arila substituídos ou não-substituídos, ou grupos heterociclila substituídos ou não-substituídos;

R¹² e R¹⁵ podem ser iguais ou diferentes e são selecionados independentemente entre grupos alquila substituídos ou não-substituídos,
25 grupos arila substituídos ou não-substituídos, ou grupos heterociclila substituídos ou não-substituídos;

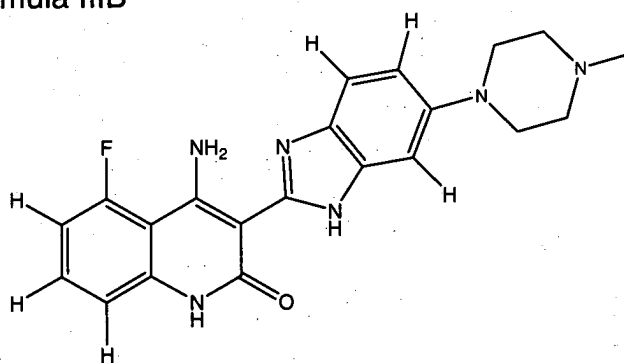
R¹⁶ é selecionado entre grupos alquila substituídos ou não-substituídos, grupos arila substituídos ou não-substituídos, ou grupos heterociclila substituídos ou não-substituídos; e onde ainda,
30

a quantidade de lítio na composição é menor do que 1 por cento em peso, baseado no peso do composto de benzimidazolil-quinolinona na

composição.

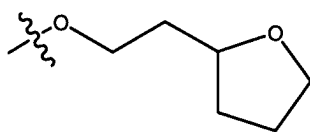
Em algumas modalidades das composições aqui fornecidas, a quantidade de lítio na composição é menor do que 0,5 por cento, é menor do que 0,1 por cento, é menor do que 0,05 por cento, é menor do que 0,01 por cento, é menor do que 0,005 por cento, ou é menor do que 0,001 em peso, baseado no peso do composto de benzimidazolil-quinolinona, do tautômero do composto de benzimidazolil-quinolinona, do sal do composto de benzimidazolil-quinolinona, do sal do tautômero do composto de benzimidazolila, ou das misturas deles na composição. Em algumas dessas modalidades das composições aqui fornecidas, o lítio está completamente ausente da composição. Em algumas modalidades, a composição tem menos do que 1 por cento, menos do que 0,05 por cento, ou menos do que 0,01% do intermediário não-ciclizado ilustrado no Esquema 1, baseado no peso do composto de benzimidazolil-quinolinona.

Em algumas modalidades das composições aqui fornecidas, o composto de benzimidazolil-quinolinona que tem a fórmula III é um composto que tem a fórmula IIIB

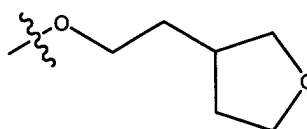


III B

Em vários grupos que incluem grupos heterociclila, o grupo heterociclila pode estar anexado de várias maneiras. Por exemplo, em um grupo $-OCH_2(CH_2)_q$ (heterociclila), onde q é selecionado entre 0, 1, 2, 3, ou 4, o grupo heterociclila pode estar ligado a um carbono de metileno do grupo $-OCH_2(CH_2)_q$ da $-OCH_2(CH_2)_q$ (heterociclila) através dos vários membros do anel. A título de exemplo não-limitativo, quando q é 1 e o grupo heterociclila é tetraidrofurano, o grupo poderia ser representado pela fórmula $-OCH_2CH_2$ (tetraidrofurânica) que corresponde às duas seguintes estruturas:

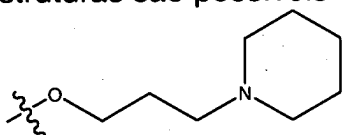


VIII

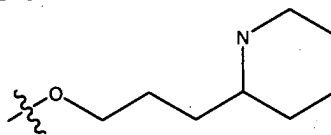


IX

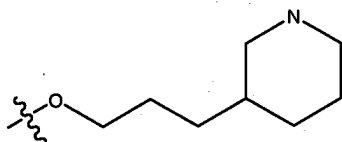
onde a estrutura VIII representa o grupo que pode ser referido como o grupo $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(2\text{-tetraidrofuranila})$ e a estrutura IX representa o grupo que pode ser referido como o grupo $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(3\text{-tetraidrofuranila})$. Quando o grupo heterociclila é um heterociclo que contém N, tal como, porém sem limitações, piperidina, piperazina, morfolina, ou pirrolidina, o heterociclo pode estar ligado ao carbono do metileno através de um átomo de carbono do anel ou através de um átomo de nitrogênio no anel do heterociclo que contém N. Estas duas possibilidades são preferidas. Quando o grupo heterociclila é uma piperidina e q é 2 no caso de um grupo $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterociclila})$, as seguintes estruturas são possíveis e preferidas:



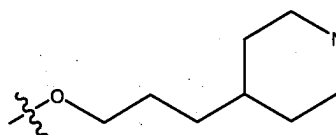
X



XI

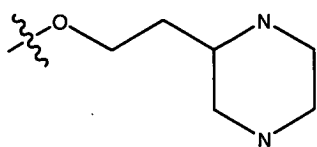


XII

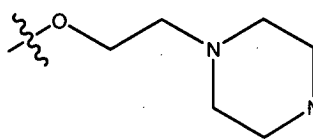


XIII

A estrutura X é um exemplo de um grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_3(\text{N-piperidinila})$ ou $-\text{O}(\text{CH}_2)_3(1\text{-piperidinila})$. A estrutura XI é um exemplo de um grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_3(2\text{-piperidinila})$. A estrutura XII é um exemplo de um grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_3(3\text{-piperidinila})$. A estrutura XIII é um exemplo de um grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_3(4\text{-piperidinila})$. Quando o grupo heterociclila é uma piperazina e q é 1 no caso de um grupo $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterociclila})$, as seguintes estruturas são possíveis e preferidas:



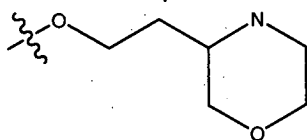
XIV



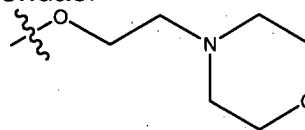
XV

A estrutura XIV é um exemplo de um grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(2\text{-piperazinila})$, e a estrutura XV é um exemplo de um grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(1\text{-piperazinila})$ ou $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{N-piperazinila})$. Quando o grupo heterociclila é uma morfolina e q é 1 no caso de um grupo $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterociclila})$, as seguintes estruturas são possíveis e preferidas:

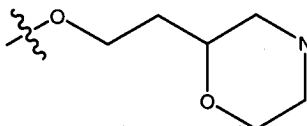
5



XVI



XVII



XVIII

A estrutura XVI é um exemplo de um grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(3\text{-morfolinila})$, a estrutura XVII é um exemplo de um grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(4\text{-morfolinila})$ ou $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{N-morfolinila})$, e a estrutura XVIII é um exemplo de um grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(2\text{-morfolinila})$. Deve-se observar que, quando o grupo é uma pirrolidina, e q é 1, as estruturas disponíveis incluem $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(1\text{-pirrolidinila})$ ou $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{N-pirrolidinila})$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(2\text{-pirrolidinila})$, e $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(3\text{-pirrolidinila})$.

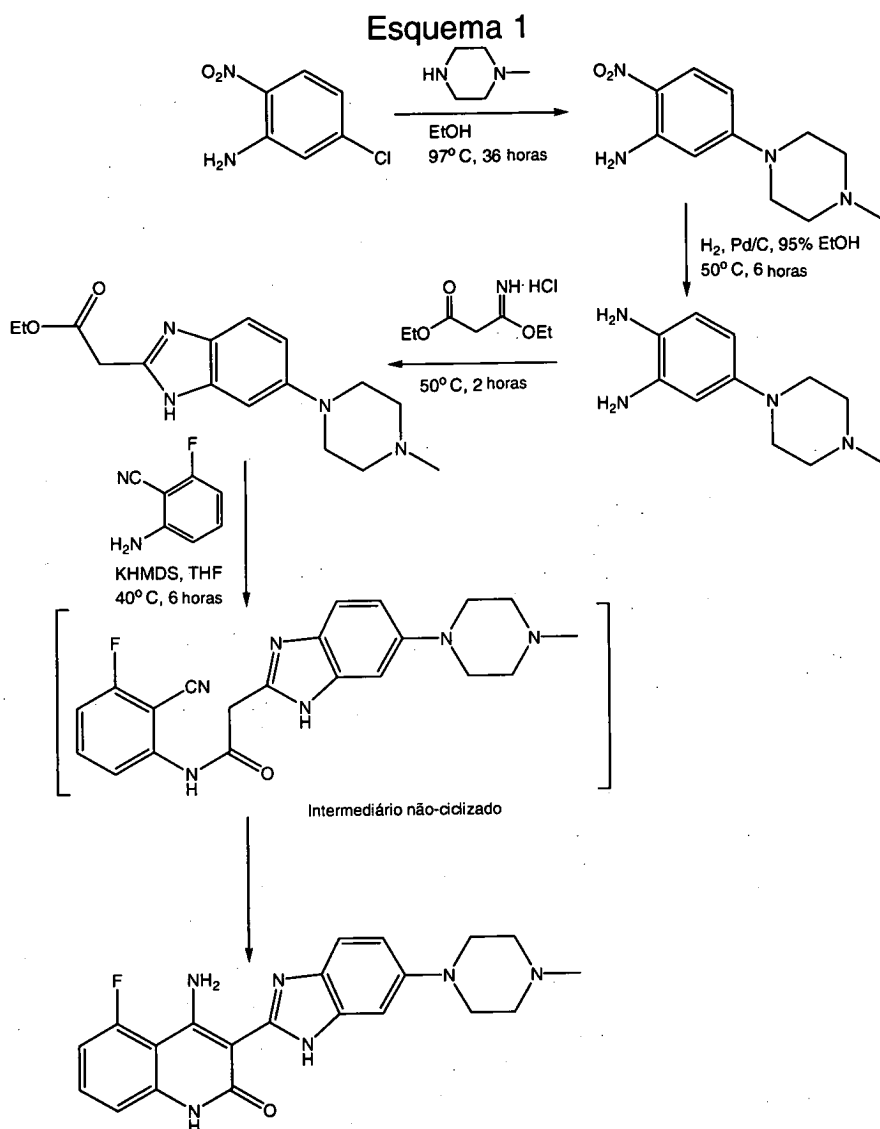
10

15

20

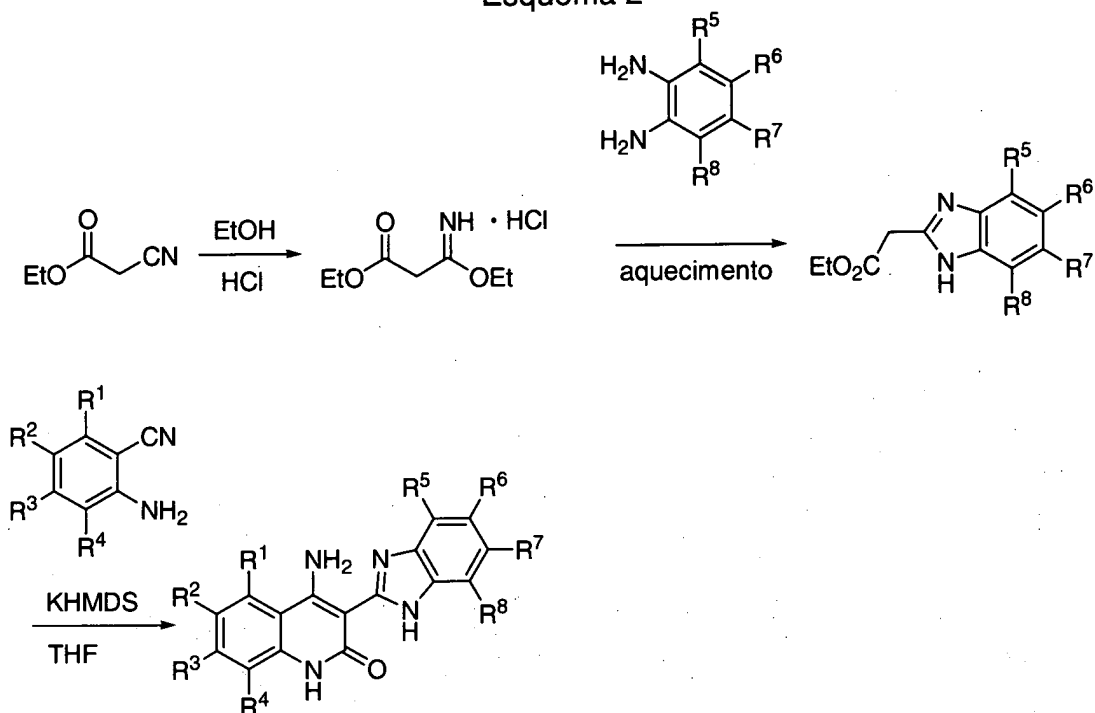
O Esquema 1 representa uma rota de síntese exemplificativa para a síntese de um composto de benzimidazolil-quinolinona e não deve ser interpretado de forma alguma como limitativo da invenção. Como ilustrado abaixo, acredita-se que a reação de um primeiro composto com um segundo composto prossiga por intermédio de um intermediário não-ciclizado. Entretanto, isto não deve ser entendido de forma alguma como limitativo da invenção. O sal potássico do composto resultante que tem a fórmula III produzido na ciclização do intermediário demonstrou ter solubilidade reduzida, resultando na precipitação do produto a partir da reação. Isto foi surpreen-

dente e inesperado visto que a precipitação não foi observada quando um sal de lítio tal como LiHMDS foi usado em vez de um sal de potássio tal como HMDS. O uso do sal de potássio em vez de um sal de lítio proporciona um rendimento muito maior dos compostos que têm a fórmula III tais como os compostos que têm a fórmula IIIB, como ilustrado no Esquema 1, especialmente quando uma base, tal como um alcóxido de potássio, tal como t-butóxido de potássio, é empregada. A reação do primeiro composto com o segundo composto também demonstrou proporcionar rendimentos significativamente mais altos dos compostos que têm a fórmula III quando a reação foi conduzida com solventes e reagentes com baixos teores de água. Por exemplo, o rendimento demonstrou melhorar significativamente quando o segundo composto foi secado como aqui descrito, tal como por uma evaporação azeotrópica a partir de etanol absoluto ou no vaso de reação pela adição repetida de THF, e em seguida, destilação. O rendimento do composto que tem a fórmula VI, tal como um composto que tem a fórmula VIH, produzido pela reação de uma N-alquil-piperazina, tal como N-metil-piperazina com o composto que tem a fórmula VII, foi aumentado quando a temperatura foi baixada e a quantidade do composto que tem a fórmula HR⁷ foi aumentada com relação ao composto que tem a fórmula VI. As temperaturas da reação foram baixadas e a reação foi diluída com etanol durante o aumento de escala. Por exemplo, bons rendimentos foram obtidos quando a reação foi conduzida em uma temperatura de 90°C a 100°C, e o composto que tem a fórmula HR⁷, tal como N-metil-piperazina, estava presente em uma quantidade maior do que 2,5 equivalentes em relação à quantidade do composto que tem a fórmula VI, tal como 5-cloro-2-nitro-anilina. Em algumas dessas modalidades, o composto que tem a fórmula HR⁷ está presente em uma quantidade maior do que 2,8, maior do que 2,9, maior do que 3,0, ou entre 2,5 e 5 equivalentes em relação à quantidade do composto que tem a fórmula VI.



O Esquema 2 representa um método para sintetizar um composto que tem a fórmula VA e ilustra a aplicação genérica do método da invenção. Os versados na técnica devem entender que a seleção de um diamino-
 5 benzeno substituído ou não-substituído e uma antranilonitrila substituída ou não-substituída permite a síntese de uma ampla série de compostos que têm a fórmula III. Os versados na técnica devem reconhecer também que certos grupos podem necessitar de proteção usando grupos protetores usuais para a reação de ciclização final. A rota de síntese extremamente versátil permite
 10 que uma plethora de compostos que têm a fórmula III seja preparada facilmente por uma rota de síntese altamente convergente e eficiente.

Esquema 2



A presente invenção, assim geralmente descrita, será mais facilmente entendida fazendo referência aos exemplos que se seguem, que são fornecidos a título ilustrativo e não limitativo da presente invenção. Os seguintes documentos, incluindo os exemplos nos documentos, são aqui incorporados como referência como todos os propósitos como se aqui completamente enunciados em sua totalidade: patente nº US 6.605.617; publicação de patente nº US 2004/0092535, depositada em 19 de agosto de 2003; pedido de patente provisório nº US 60/405.729, depositado em 23 de agosto de 2002; pedido de patente provisório nº US 60/426.107, depositado em 13 de novembro de 2002; pedido de patente provisório nº US 60/426.226, depositado em 13 de novembro de 2002; pedido de patente provisório nº US 60/426.282, depositado em 13 de novembro de 2002; pedido de patente provisório nº US 60/428.210, depositado em 21 de novembro de 2002; pedido de patente provisório nº US 60/460.327, depositado em 3 de abril de 2003; pedido de patente provisório nº US , depositado em 3 de abril de 2003; pedido de patent provisório nº US 60/460.493, depositado em 3 de abril de 2003; pedido de patent provisório nº US 60/478.916, depositado em 16 de junho de 2003; pedido de patent provisório nº US 60/484.048, depositado em 1 de julho de 2003, e pedido de patent provisório nº US 60/517.915, deposi-

tado em 7 de novembro de 2003.

EXEMPLOS

As seguintes abreviaturas são usadas nos exemplos:

	EtOH:	Etanol
5	IPA:	Isopropanol; 2-propanol
	H ₂ O:	Água
	HCl:	Ácido clorídrico
	HPLC:	Cromatografia Líquida de Alto Desempenho
	RMN:	Ressonância Nuclear Magnética
10	KHMDS:	Bis-(trimetil-silil)-amida potássica
	LiHMDS:	Bis-(trimetil-silil)-amida lítica
	NaHMDS:	Bis-(trimetil-silil)-amida sódica
	NaOH:	Hidróxido de sódio
	N ₂ :	Nitrogênio
15	TBME:	t-Butil-metil-éter
	THF:	Tetraidrofurano

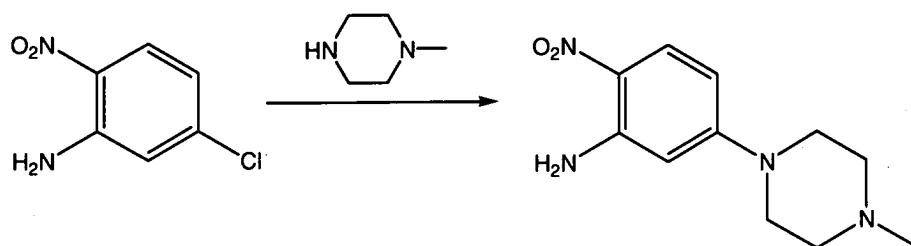
A nomenclatura dos compostos dos exemplos foi usada de acordo com o *software* "ACD Name" versão 5.07 (14 de novembro de 2001) disponível na Advanced Chemistry Development, Inc., ChemInnovation NamExpert + o *software* marca Nomenclator[®] disponível na ChemInnovation Software, Inc., e o pacote de *software* AutoNom versão 2.2 disponível na ChemOffice□ Ultra versão 7.0 disponível na CambridgeSoft Corporation (Cambridge, MA). Alguns dos compostos e matérias-primas foram designados usando a nomenclatura-padrão da IUPAC.

25 Várias matérias de partida podem ser obtidas em fornecedores no mercado e podem ser preparadas por métodos conhecidos pelos versados na técnica.

Exemplo 1

Síntese de 5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-nitro-anilina

30 Procedimento A



5-Cloro-2-nitro-anilina (500 g, 2,898 mols) e 1-metil-piperazina (871 g, 8,693 mols) foram colocadas em um frasco de 2.000 mL equipado com um condensador e purga com N₂. O frasco foi colocado em um banho de óleo a 100°C e aquecido até que a 5-cloro-2-nitro-anilina estivesse completamente reagida (tipicamente, de um dia para o outro), determinado por HPLC. Depois que a HPLC confirmou o desaparecimento da 5-cloro-2-nitro-anilina, a mistura reativa foi vertida diretamente (ainda quente) sobre 2.500 mL de água à temperatura ambiente sob agitação mecânica. A mistura resultante foi agitada até atingir a temperatura ambiente e depois ela foi filtrada.

5 O sólido amarelo assim obtido foi adicionado a 1.000 mL de água e agitado por 30 minutos. A mistura resultante foi filtrada, e o sólido resultante foi lavado com TBME (500 mL, 2X) e depois secado sob vácuo por uma hora usando um anteparo de borracha. O sólido resultante foi transferido para uma bandeja de secagem e secado em uma estufa a vácuo a 50°C até peso constante, para produzir 670 g (97,8%) do composto do título como um pó amarelo.

15

Procedimento B

5-Cloro-2-nitro-anilina (308,2 g, 1,79 mol) foi adicionada a um frasco de 5.000 mL com fundo redondo e 4 gargalos, equipado com um agitador suspenso, condensador, entrada de gás, fnil de adição, e sonda termométrica. O frasco foi então purgado com N₂. Adicionou-se 1-metil-piperazina (758,1 g, 840 mL, 7,57 mols) e etanol graduação 200 (508 mL) ao frasco da reação sob agitação. O frasco foi purgado novamente com N₂, e a reação foi mantida sob N₂. O frasco foi aquecido em uma manta de aquecimento até uma temperatura interna de 97°C (+/- 5°C) e mantido nesta temperatura até completada a reação (tipicamente, cerca de 40 horas), determinado por HPLC. Depois de completada a reação, o aquecimento foi descontinuado e a reação foi resfriada até uma temperatura interna da cerca de 20°C

20

25

a 25°C sob agitação, e a reação foi agitada por 2 a 3 horas. Cristais-
sentes (0,20 g, 0,85 mmol) de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-anilina fo-
ram adicionados à mistura reativa, a menos que a precipitação já tivesse
5 ocorrido. Adicionou-se água (2.450 mL) à mistura reativa sob agitação du-
rante um período da cerca de uma hora, mantendo a temperatura interna em
uma faixa entre cerca de 20°C e 30°C. Depois de completada a adição de
água, a mistura resultante foi agitada por cerca de uma hora em uma tempe-
ratura de 20°C a 30°C. A mistura resultante foi então filtrada, e o frasco e a
torta do filtro foram lavados com água (3 x 2,56 L). O produto sólido amarelo-
10 ouro foi secado até peso constante de 416 g (rendimento de 98,6%) sob vá-
cuo a cerca de 50°C em uma estufa a vácuo.

Procedimento C

Adicionou-se 5-cloro-2-nitro-anilina (401 g, 2,32 mols) a um fras-
co de 12 L com fundo redondo e 4 gargalos, equipado com agitador suspen-
15 so, condensador, entrada de gás, funil de adição e sonda termométrica. O
frasco foi então purgado com N₂. 1-Metil-piperazina (977 g, 1,08 L, 9,75
mols) e etanol a 100% (650 mL) foram adicionados ao frasco de reação sob
agitação. O frasco foi purgado novamente com N₂, e a reação foi mantida
sob N₂. O frasco foi aquecido em uma manta de aquecimento até uma tem-
20 peratura interna de 97°C (± 5°C), e mantido nesta temperatura até comple-
tada a reação (tipicamente, cerca de 40 horas), determinado por HPLC. De-
pois de completada a reação, o aquecimento foi descontinuado e a reação
foi resfriada até uma temperatura interna de 80°C sob agitação, e adicionou-
se água (3,15 L) à mistura por intermédio de um funil de adição durante o
25 período de 1 hora, enquanto a temperatura interna era mantida em 82°C (+/-
3°C). Depois de completada a adição de água, o aquecimento foi desconti-
nuado e a mistura reativa foi deixada resfriar durante um período de não
menos do que 4 horas até uma temperatura interna de 20-25°C. A mistura
reativa foi então agitada por mais uma hora em uma temperatura interna de
30 20-30°C. A mistura resultante foi então filtrada, e o frasco e a torta do filtro
foram lavados com água (1 x 1 L), etanol a 50% (1 x 1L), e etanol a 95% (1 x
1L). O produto sólido amarelo-ouro foi colocado em uma tina de secagem e

secado até peso constante de 546 g (99% de rendimento) sob vácuo a cerca de 50°C em uma estufa a vácuo.

Procedimento D

5 5-Cloro-2-nitro-anilina (200,0 g, 1,16 mol) foi adicionada a um frasco de 3.000 mL com fundo redondo e 3 gargalos, equipado com um agitador suspenso, condensador, entrada de gás, funil de adição, e sonda termométrica. O frasco com fundo redondo foi então purgado com N₂. 1-Metil-piperazina (550 g, 552 mL, 4,98 mols) e água desmineralizada (330 mL) foram adicionadas a um frasco Erlenmeyer de 1.000 mL. A solução aquosa de 10 1-metil-piperazina (~880 mL) foi adicionada em uma corrente constante ao frasco com fundo redondo durante um período da cerca de 5 minutos. O frasco foi purgado novamente com N₂, e a reação foi mantida sob N₂. O frasco foi agitado a cerca de 800 rpm e aquecido em uma manta de aquecimento até uma temperatura interna de 110°C (+/- 5°C) e mantido nesta temperatura até completada a reação (tipicamente, cerca de 7 horas), determinado por HPLC. Adicionou-se água desmineralizada (170 mL) e isopropanol 15 (500 mL) a um frasco Erlenmeyer. O aquecimento da mistura reativa foi descontinuado e a mistura aquosa de isopropanol foi então adicionada à mistura reativa, em uma corrente contínua. Isto fez com que a temperatura mistura 20 reativa baixasse até uma temperatura interna da cerca de 66,5°C. A mistura cristalizou e foi mantida durante a noite inteira sob agitação em uma temperatura de 40-50°C. A mistura resultante foi então filtrada, e o frasco e a torta do filtro foram lavados duas vezes com uma solução aquosa de isopropanol (água:isopropanol 3:1; 2 x 400 mL) a cerca de 15-20°C. O produto sólido 25 laranja foi secado até um peso constante de 267,3 g (97,6% d rendimento) sob vácuo a cerca de 50°C em uma estufa a vácuo.

Procedimento E

30 5-Cloro-2-nitro-anilina (150,0 g, 0,87 mol) foi adicionada a um frasco de 3.000 mL com fundo redondo e 4 gargalos, equipado com um agitador suspenso, condensador, entrada de gás, funil de adição, e sonda termométrica. O frasco com fundo redondo foi então purgado com N₂. Adicionou-se cloreto de sódio (57,87 g) e água desmineralizada (250 mL) a um

frasco Erlenmeyer de 500 mL. A solução de cloreto de sódio 4 M resultante foi adicionada em uma corrente contínua ao frasco com fundo redondo. Adicionou-se 1-metil-piperazina (348 g, 386 mL, 3,48 mols) ao frasco com fundo redondo em uma corrente contínua durante um período da cerca de 20 segundos. O frasco foi purgado novamente com N₂, e a reação foi mantida sob N₂. O frasco foi aquecido em uma manta de aquecimento até uma temperatura interna de 110°C (± 5°C) e mantido nesta temperatura até completada a reação (tipicamente, cerca de 5-6 horas), determinado por HPLC. Adicionou-se água desmineralizada (500 mL) sob a forma de gotas à mistura reativa, mantendo uma temperatura interna de 108-110 °C. A pasta fluida resultante foi agitada por cerca de 30 minutos. O aquecimento da mistura reativa foi descontinuado, mais 500 mL de água foram adicionados à mistura reativa durante um período da cerca de 1 minuto, e a mistura reativa foi resfriada até cerca de 22°C. A mistura resultante foi então filtrada, e o frasco e a torta do filtro foram lavados com água (750 mL) e com uma solução aquosa de etanol (água:etanol 1:1; 750 mL). O produto sólido foi secado até um peso constante de 192,8 g (93,9% de rendimento) sob vácuo a cerca de 50°C em uma estufa a vácuo.

Procedimento F

5-Cloro-2-nitro-anilina (100,0 g, 0,58 mol) foi adicionada a um frasco de 2.000 mL com fundo redondo e 3 gargalos, equipado com um agitador suspenso, condensador, entrada de gás, funil de adição, e sonda termométrica. O frasco com fundo redondo foi então purgado com N₂. Adicionou-se etilenoglicol (100 mL) ao frasco com fundo redondo e a mistura foi agitada sob N₂. Adicionou-se 1-metil-piperazina (232 g, 257 mL, 2,32 mols) ao frasco com fundo redondo. O frasco foi purgado novamente com N₂, e a reação foi mantida sob N₂. O frasco foi aquecido em uma manta de aquecimento até uma temperatura interna de 122°C (+/- 5°C) e mantido nesta temperatura até completada a reação (tipicamente, cerca de 4-5 horas), determinado por HPLC. O aquecimento da mistura reativa foi descontinuado e adicionou-se água (800 mL) à mistura reativa durante um período da cerca de 6 minutos. A pasta fluida resultante foi aquecida até uma temperatura

interna da cerca de 103°C e agitada por cerca de 30 minutos. A pasta fluida foi então resfriada até uma temperatura interna de 20-25°C sob agitação de um dia para o outro (~14 horas). A mistura resultante foi então filtrada, e o frasco e a torta do filtro foram lavados duas vezes com água (2 x 500 mL) e uma vez com solução aquosa de etanol (água:ethanol 1:1; 500 mL). O produto sólido resultante foi secado até um peso constante de 126,9 g (92,7% de rendimento) sob vácuo a cerca de 50°C em uma estufa a vácuo.

Procedimento G

Um frasco de 1 L com fundo redondo e 4 gargalos foi equipado com uma manta de aquecimento, um agitador suspenso, condensador, entrada de nitrogênio, e termopar. O frasco foi carregado com 5-cloro-2-nitro-anilina (150 g, 869 mmols, 1 eq), 1-metil-piperazina (348 mL, 386 g, 3,48 mols, 4 eq) e solução aquosa 4 M de NaCl (247 mL). O conteúdo do frasco foi agitado e purgado com N₂ por pelo menos 15 min. O reator foi então aquecido até atingir uma temperatura interna de 110-112°C. O conteúdo foi agitado por 7-8 h até completar a reação, determinado por HPLC. Depois de completada a reação, a mistura reativa foi resfriada até 20°C durante 2 h para precipitar o produto como uma pasta fluida, e a agitação continuada por mais 16 h. O sólido foi filtrado a vácuo, e o licor-mãe foi coletado no vaso de reação original. Os sólidos foram lavados no filtro com H₂O (2 x 250 mL), e em seguida impregnando em heptano (200 mL) por 0,5 h. A pasta fluida foi filtrada novamente sob vácuo, e secada sob vácuo (50°C, 1 atm 101,6 KPa (30 in Hg))), para produzir 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-anilina (197,8 g, 96,3% de rendimento). Não foi detectada N-metil-piperazina residual ¹H RMN.

O licor-mãe da reação foi reciclado pela adição de péletes de NaOH (34,9 g, 869 mmols, 1 eq) ao licor-mãe, e em seguida, agitando até dissolver o NaOH. 1-Metil-piperazina (96,5 mL, 869 mmols, 1 eq) e 5-cloro-2-nitro-anilina (150 g, 869 mmols) foram carregadas no vaso. A purga, e em seguida o aquecimento até completar a reação, o resfriamento, a filtração e a lavagem com heptano foram repetidas como acima para produzir 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-anilina (203,2 g, 98,9% de rendimento). Não foi

detectada N-metil-piperazina residual por ^1H RMN.

O licor-mãe foi reciclado uma segunda vez de acordo com o procedimento acima para produzir 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-anilina (203,43 g, 99,0% de rendimento). Menos do que 1% de N-metil-piperazina residual foi detectado por ^1H RMN.

Procedimento H

Um frasco de 5 L com fundo redondo e 4 gargalos em uma manta de aquecimento foi equipado com um agitador suspenso, condensador, entrada de N_2 , e termopar. 5-Cloro-2-nitro-anilina (365,3 g, 2,11 mols) e 1-metil-piperazina (848,6 g, 8,46 mols, 4 eq) foram carregadas no frasco junto com EtOH graduação 200 (595 mL). Esta mistura foi agitada e purgada com N_2 por não menos do que 15 min. A mistura reativa foi então aquecida sob agitação, até atingir uma temperatura interna de $97^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$. A agitação foi continuada mantendo uma temperatura de $97^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ até completar a reação (cerca de 41 h), determinado por HPLC. Água desmineralizada (1.900 mL) foi preaquecida até cerca de 90°C em um vaso separado. A mistura reativa foi resfriada até 90°C e a água preaquecida (1.900 mL) foi transferida para o vaso da reação durante 2-3 min. A mistura reativa inteira foi então resfriada até 25°C durante 4 h. Quando a temperatura atingiu cerca de 80°C , o produto precipitou como uma pasta fluida fina que continuou a espessar à medida que a suspensão resfriava. O produto bruto foi então coletado por filtração a vácuo em funil de Büchner. O licor-mãe foi reciclado através do vaso da reação para transferir os sólidos residuais para o filtro. O produto bruto foi lavado com H_2O fresca desmineralizada (2 x 900 mL). O produto foi secado sob vácuo (80°C , 0,936-1 atm (28-30 in de Hg)) até atingir peso constante (cerca de 21 h). O produto foi coletado com um rendimento de 94,1% (471 g). Não foi detectada N-metil-piperazina residual por ^1H RMN.

Procedimento I

Um frasco de 5 L com fundo redondo e 4 gargalos em uma manta de aquecimento foi equipado com um agitador suspenso, condensador, entrada de gás combinada com termopar (por intermédio de um adaptador Claissen), e funil de adição. 5-cloro-2-nitro-anilina (500 g, 2,90 mols) foi car-

regada no reator e purgada com N_2 , e em seguida, adicionou-se 1-metil-piperazina (1.160 g, 1,28 L, 11,58 mols) e EtOH graduação 200 (811 mL) ao reator. A mistura foi agitada e a purga com N_2 foi continuada por não menos do que 15 min. A mistura reativa foi aquecida até $97^\circ C \pm 5^\circ C$. A agitação foi
5 continuada e a temperatura foi mantida em $97^\circ C \pm 5^\circ C$ até completar a reação por HPLC (cerca de 40 h).

A mistura reativa foi então resfriada até $75-80^\circ C$ e adicionou-se heptano (375 mL) durante mais de 5-10 min. Depois da adição de heptano, a mistura reativa foi resfriada até $65^\circ C \pm 3^\circ C$ para precipitar o produto. (Caso a
10 precipitação não ocorresse, a solução poderia ser semeada com 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-anilina e mantida por 20-30 min. Pode-se adicionar mais heptano (125 mL) para auxiliar na precipitação). Depois de resfriar a mistura reativa até $65^\circ C$, adicionou-se mais heptano (1,63 L) à pasta fluida, durante 30-45 min, mantendo a temperatura em $65^\circ C \pm 3^\circ C$. Depois da adição
15 de heptano, a pasta fluida foi resfriada até $17-22^\circ C$ durante 1 h e mantida nesta temperatura por não menos do que 1 h. O produto foi filtrado em um funil a vácuo de 3 L, com frita grossa. O licor-mãe foi reciclado através do caso da reação para transferir os sólidos residuais. Adicionou-se H_2O (2,00 L) desmineralizada ao funil e manteve-se no funil por não menos do
20 que 5 minutos. A água foi então removida por filtração a vácuo. O sólido foi lavado com H_2O fresca desmineralizada (2 x 1,1 L) no filtro. Adicionou-se heptano (1,5 L) ao funil e deixou-se penetrar na torta por não menos do que 30 min, e depois deste tempo aplicou-se vácuo para remover o heptano. O produto foi secado sob vácuo ($75-80^\circ C$, 94,8-101,6 KPa ((28-30 in de Hg)))
25 até atingir peso constante. A 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-anilina foi obtida com um rendimento de 92,9% (636 g). Não se detectou N-metil-piperazina residual por 1H RMN.

Procedimento J

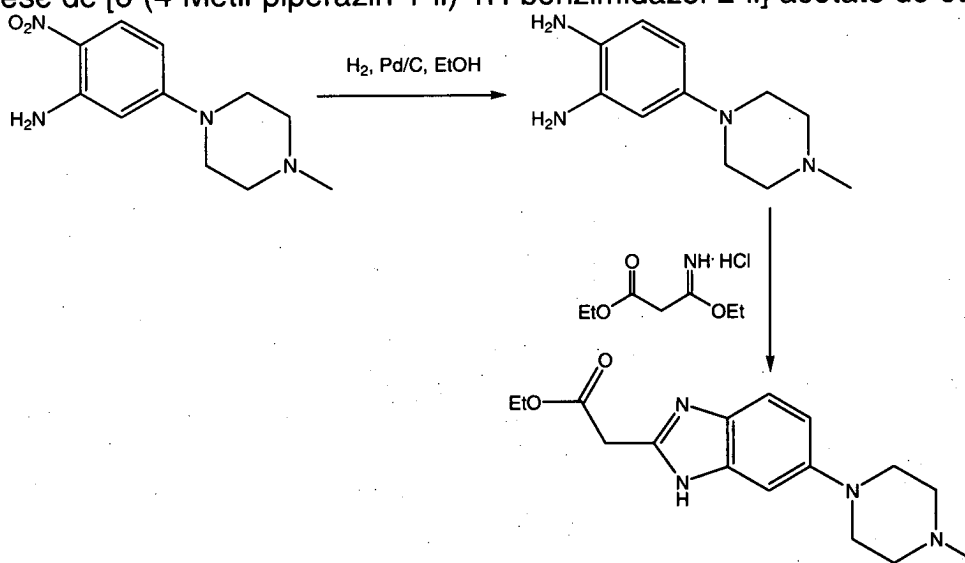
Adicionou-se a um frasco de 15 g 5-cloro-2-nitro-anilina (0,5 g,
30 2,90 mmols, 1 eq), NaOH (0,229 g, 5,71 mmols, 1,98 eq), solução aquosa 4 M de NaCl (0,82 mL), e 1-metil-piperazina (0,643 g, 0,71 mL, 5,79 mmols, 2 eq). A mistura foi aquecida sobre uma placa de aquecimento até $105^\circ C$ por

22 h. Adicionou-se H₂O desmineralizada (6 mL) à mistura, que foi resfriada até a temperatura ambiente, e o precipitado foi coletado em um funil de Büchner. O precipitado foi então lavado com H₂O desmineralizada (5 mL) e heptano (5 mL). Depois de secar em uma estufa a vácuo (80°C, 101,6 KPa (30 in Hg)) durante a noite inteira, o produto (0,624 g, 91,1%) foi coletado. De acordo com uma análise por HPLC, a amostra tinha uma pureza de 99,6%.

5-*(4-Metil-piperazin-1-il)*-2-nitro-anilina ¹H RMN (400 MHz DM-SO-*d*₆) □: 7.80 ppm (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,25 ppm (s, 2H), 6,38 ppm (dd, *J* = 5,0Hz, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,39 ppm (dd, *J* = 5,0Hz, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,20 ppm (s, 3H).

Exemplo 2

Síntese de [6-*(4-Metil-piperazin-1-il)*-1H-benzimidazol-2-il]-acetato de etila



Procedimento A

15 Um frasco de 5.000 mL com 4 gargalos foi equipado com um agitador, termômetro, condensador, e entrada/saída de gás. O frasco equipado foi carregado com 265,7 g (1,12 mol. 1,0 eq) de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-anilina e 2.125 mL de EtOH graduação 200. A solução resultante foi purgada com N₂ por 15 minutos. A seguir, 20,0 g of 5% de Pd/C (50% em H₂O p/p) foram adicionados. A reação foi agitada intensamente a 40-50°C (temperatura interna) enquanto H₂ era borbulhado através da mistura. A reação foi monitorada de hora em hora quanto ao desaparecimento de 5-(4-

20

metil-piperazin-1-il)-2-nitro-anilina por HPLC. O tempo de reação típico foi de 6 horas.

Depois que toda 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-anilina tinha desaparecido da reação, a solução foi purgada com N₂ por 15 minutos. A seguir, 440,0 g (2,25 mols) de cloridrato de 3-etóxi-3-iminopropanoato de etila foram adicionados na forma sólida. A reação foi agitada a 40-50°C (temperatura interna) até a reação se completar. A reação foi monitorada acompanhando o desaparecimento de do composto diamino por HPLC. O tempo de reação típico foi de 1-2 horas. Depois de completada a reação, ela foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada através de um leito de material filtrante Celite. O material filtrante Celite foi lavado com EtOH absoluto (2 x 250 mL), e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, produzindo um óleo marrom alaranjado espesso. O óleo resultante foi captado em 850 mL de uma solução de HCl a 0,37%. Depois, adicionou-se NaOH sólido (25 g) em uma parcela, e formou-se um precipitado. A mistura resultante foi agitada por 1 hora e depois filtrada. O sólido foi lavado com H₂O (2 x 400 mL) e secado a 50°C em uma estufa a vácuo, produzindo 251,7 g (74,1%) de [6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-acetato de etila, como um pó amarelo-pálido.

20 Procedimento B

Um frasco encamisado de 5.000 mL com 4 gargalos foi equipado com um agitador mecânico, condensador, sonda de temperatura, entrada de gás, e borbulhador de óleo. O frasco equipado foi carregado com 300 g (1,27 mol) de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-anilina e 2.400 mL de EtOH graduação 200 (a reação pode ser e foi conduzida com etanol a 95% e não é necessário o uso de etanol graduação 200 para esta reação). A solução resultante foi agitada e purgada com N₂ por 15 minutos. A seguir, 22,7 g de 5% de Pd/C (50% em H₂O p/p) foram adicionados ao frasco de reação. O vaso da reação foi purgado com N₂ por 15 minutos. Depois de purgar com N₂, o vaso da reação foi purgado com H₂, mantendo um fluxo lento porém constante de H₂ através do frasco. A reação foi agitada a 45-55°C (temperatura interna) enquanto o H₂ era borbuhlado através da mistura até que a 5-(4-

metil-piperazin-1-il)-2-nitro-anilina tivesse sido completamente consumida, determinado por HPLC. O tempo de reação típico foi de 6 horas.

Depois que toda a 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-anilina tinha desaparecido da reação, a solução foi purgada com N₂ por 15 minutos. O intermediário diamínico é sensível ao ar, e assim sendo, tomou-se cuidado para evitar exposição ao ar. 500 g (2,56 mols) de cloridrato de 3-etóxi-3-iminopropanoate de etila foram adicionados à mistura reativa durante um período da cerca de 30 minutos. A reação foi agitada a 45-55°C (temperatura interna) sob N₂ até que a diamina tivesse sido completamente consumida, determinado por HPLC. O tempo de reação típico foi da cerca de 2 horas. Depois de completada a reação, ela foi filtrada enquanto morna através de um leito de Celite. O frasco da reação e a Celite foram então lavados com EtOH graduação 200 (3 x 285 mL). Os filtrados foram combinados em um frasco de 5.000 mL, a cerca de 3.300 mL de etanol foram removidos sob vácuo, produzindo um óleo laranja. Adicionou-se água (530 mL) e depois HCL 1 M (350 mL) ao óleo resultante, e a mistura resultante foi agitada. A solução resultante foi agitada intensamente enquanto se adicionava NaOH a 30% (200 mL) durante um período da cerca de 20 minutos, mantendo a temperatura interna em cerca de 25-30°C, enquanto o pH era ajustado para 9 a 10. A suspensão resultante foi agitada por cerca de 4 horas enquanto a temperatura interna era mantida em cerca de 20-25°C. A mistura resultante foi filtrada, e a torta do filtro foi lavada com H₂O (3 x 300 mL). O sólido coletado foi secado até peso constante a 50°C sob vácuo em uma estufa a vácuo, produzindo 345,9 g (90,1%) de [6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-acetato de etila como um pó amarelo-pálido. Em um procedimento de elaboração alternativo, os filtrados foram combinados e o etanol foi removido sob vácuo até que pelo menos cerca de 90% tivessem sido removidos. Depois, adicionou-se água em pH neutro ao óleo resultante, e a solução foi resfriada até cerca de 0°C. Uma solução aquosa a 20% de NaOH foi então adicionada lentamente sob agitação rápida para levar o pH até 9,2 (lido com medidor de pH). A mistura resultante foi então filtrada e secada como descrito acima. O procedimento de elaboração alternativo produziu o

produto bronzeado claro a amarelo-claro com um rendimento de 97%.

Exemplo 3

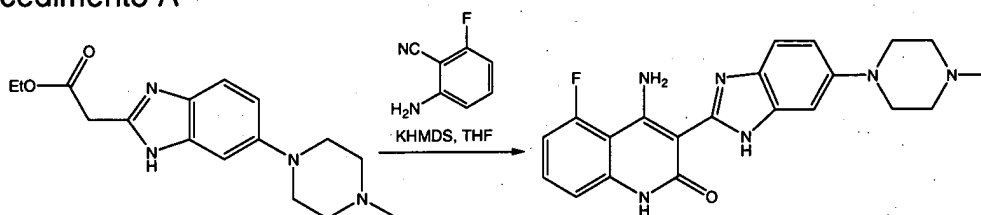
Método para Reduzir o Teor de Água do [6-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-acetato de etila

- 5 O [6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-acetato de etila que tinha sido elaborado anteriormente (120,7 gramas) e secado até um teor de água da cerca de 8-9% de H₂O foi colocado em um frasco de 2.000 mL com fundo redondo e dissolvido em etanol absoluto (500 mL). A solução âmbar foi concentrada até dar um óleo viscoso, usando um evaporador rota-
- 10 tivo com aquecimento até que todo o solvente tivesse sido removido. O procedimento foi repetido mais duas vezes. O óleo viscoso assim obtido foi deixado no frasco e colocado em um estufa a vácuo aquecida a 50°C de um dia para o outro. Os resultados da análise de Karl Fisher indicaram um teor de água de 5,25%. O teor de água baixado obtido por este método proporcionou rendimentos maiores no procedimento do Exemplo 4. Outros solventes tais como tolueno e THF podem ser usados no lugar do etanol para este
- 15 processo de secagem.

Exemplo 4

- Síntese de 4-Amino-5-flúor-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-
- 20 1H-quinolin-2-ona

Procedimento A



- O [6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-acetato de etila (250 g, 820 mmols) (secado com etanol, como descrito acima) foi dissolvido em THF (3.800 mL) em um frasco de 5.000 mL equipado com um condensador, agitador mecânico, sonda de temperatura, e purgado com argônio.
- 25 Adicionou-se 2-amino-6-flúor-benzonitrila (95,3 g, 700 mmols) à solução, e a temperatura interna foi elevada até 40°C. Quando todos os sólidos estavam dissolvidos e a temperatura da solução tinha atingido 40°C, adicionou-se KHMDS sólido (376,2 g, 1.890 mmols) durante um período de 5 minutos.

Quando a adição da base potássica terminou, obteve-se uma solução amarela heterogênea, e a temperatura interna foi elevada até 62°C. Depois de um período de 60 minutos, a temperatura interna diminuiu de volta para 40°C, e a reação foi determinada como tendo sido completada por HPLC (nenhum material de partida ou intermediário não-ciclizado estava presente).
5 A mistura da reação viscosa foi então interrompida rapidamente vertendo-a sobre H₂O (6.000 mL) e agitando a mistura resultante até ela atingir a temperatura ambiente. A mistura foi então filtrada, e a torta do filtro foi lavada com água (2 x 1,000 mL). O sólido amarelo-brilhante foi colocado em uma
10 bandeja de secagem e secado em ma estufa a vácuo a 50°C durante a noite inteira, produzindo 155,3 g (47,9%) da 4-amino-5-flúor-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona desejada.

Procedimento B

Um frasco encamisado de 5.000 mL com 4 gargalos foi equipado com um aparelho de destilação, uma sonda de temperatura, uma entrada de gás N₂, um funil de adição e um agitador mecânico. O [6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-acetato de etila (173,0 g, 570 mmols) foi carregado para dentro do reator, e o reator foi purgado com N₂ por 15 minutos. Depois, adicionou-se THF anidro (2.600 mL) ao frasco sob agitação. Depois de
20 dissolvido todo o sólido, o solvente foi removido por destilação (a vácuo ou atmosférica (a temperatura mais alta ajuda a remover a água)), usando calor conforme necessário. Depois de remover 1.000 mL do solvente, a destilação foi interrompida e a reação foi purgada com N₂. 1.000 mL de THF anidro foram então adicionados ao vaso da reação, e quando todo o sólido estava
25 dissolvido, a destilação (a vácuo ou atmosférica) foi conduzida novamente até que mais 1.000 mL do solvente tenham sido removidos. Este processo de adição de THF anidro e remoção do solvente foi repetido pelo menos 4 vezes (na 4^a destilação, 60% do solvente tinham sido removidos ao invés de apenas 40% nas 3 primeiras destilações), após o que uma amostra de 1 mL
30 foi removida para análise de Karl Fischer para determinar o teor de água. Caso a análise indicasse que a amostra continha menos do que 0,20% de água, então a reação era continuada como descrito no próximo parágrafo.

Entretanto, caso a análise indicasse mais do que 0,20% de água, então o processo de secagem descrito acima era continuado até que um teor de água menor do que 0,20% fosse atingido.

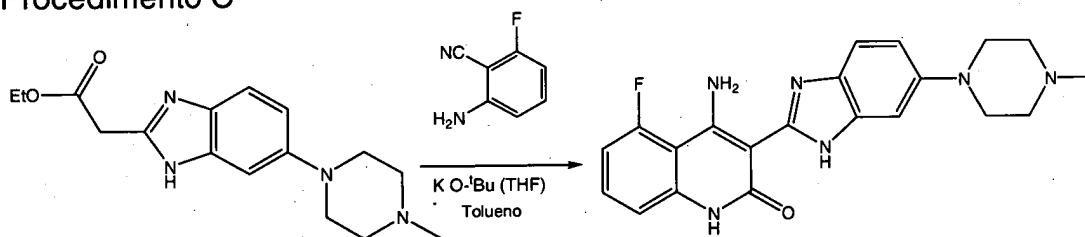
Depois de atingir um teor de água menor ou igual a cerca de 0,20%, usando o procedimento descrito no parágrafo anterior, o aparelho de destilação foi substituído por um condensador de refluxo, e a reação foi carregada com 2-amino-6-flúor-benzonitrila (66,2 g, 470 mmols) (em alguns procedimentos, usa-se 0,95 equivalente). A reação foi então aquecida até uma temperatura interna de 38-42°C. Quando a temperatura interna tinha atingido 38-42°C, adicionou-se uma solução de KHMDS (1.313 g, 1,32 mol, 20% de KHMDS em THF) à reação por intermédio do funil de adição durante um período de 5 minutos, mantendo a temperatura interna em cerca de 38-50°C durante a adição. Quando a adição da base potássica se completou, a reação foi agitada por 3,5 a 4,5 horas (em alguns exemplos, ela foi agitada por 30 a 60 minutos e a reação pode ser completada dentro deste tempo), mantendo a temperatura interna em 38-42°C. Uma amostra da reação foi então removida e analisada por HPLC. Caso a reação não tivesse sido completada, mais solução de KHMDS foi adicionada ao frasco durante um período de 5 minutos e a reação foi agitada a 38-42°C por 45-60 minutos (a quantidade da solução de KHMDS adicionada foi determinada pelo seguinte: Caso a razão IPC seja $< 3,50$, então 125 mL eram adicionados; caso $10,0 \geq$ razão IPC $\geq 3,50$, então 56 mL eram adicionados; caso $20,0 \geq$ razão IPC ≥ 10 , então 30 mL eram adicionados. A razão IPC ratio é igual à área correspondente a 4-amino-5-flúor-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona) dividido pela área correspondente ao intermediário não-ciclizado). Depois de completada a reação (razão IPC > 20), o reator foi resfriado até uma temperatura interna de 25-30°C, e carregou-se água (350 mL) dentro do reator durante um período de 15 minutos, mantendo ao mesmo tempo a temperatura interna em 25-35°C (em uma alternativa, a reação é conduzida a 40°C e a água é adicionada dentro de 5 minutos; a interrupção mais rápida reduz a quantidade de impureza que se forma no decorrer do tempo). O condensador de refluxo foi então substituído por um aparelho de

destilação e o solvente foi removido por destilação (a vácuo ou atmosférica), usando calor conforme necessário. Depois de remover 1.500 mL de solvente, a destilação foi descontinuada e a reação foi purgada com N₂. Depois, adicionou-se água (1.660 mL) ao frasco da reação, enquanto se mantinha a

5 temperatura interna em 20-30°C. A mistura reativa foi então agitada a 20-30°C por 30 minutos antes de resfriá-la até uma temperatura interna de 5-10°C e depois agitada por 1 hora. A suspensão resultante foi filtrada, e o frasco e a torta do filtro foram lavados com água (3 x 650 mL). O sólido assim obtido foi secado, até peso constante sob vácuo a 50°C em uma estufa a

10 vácuo, para produzir 103,9 g (42,6% de rendimento) de 4-amino-5-flúor-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona como um pó amarelo.

Procedimento C



O [6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-acetato de etila

15 (608 g, 2,01 mols) (seco) e 2-amino-6-flúor-benzonitrila (274 g, 2,01 mols) foram carregados para dentro de um frasco de 12 L com 4 gargalos, assentado sobre uma manta de aquecimento e equipado com um condensador, agitador mecânico, entrada de gás, e sonda de temperatura. O vaso de reação foi purgado com N₂, e adicionou-se tolueno (7,7 L) à mistura reativa enquanto ela era agitada. O vaso da reação foi purgado novamente com N₂ e mantido sob N₂. A temperatura interna da mistura foi elevada até atingir uma

20 temperatura de 63°C (± 3°C). A temperatura interna da mistura foi mantida em 63°C (± 3°C), enquanto aproximadamente 2,6 L de tolueno eram removidos por destilação do frasco sob pressão reduzida 50,6 ± 1,3 KPa ((380 ±

25 10 torr), temperatura do cabeçote de destilação t = 40°C (± 10°C) (usou-se análise de Karl Fischer para verificar o teor de água na mistura. Caso o teor de água fosse maior do que 0,03%, então mais 2,6 L de tolueno eram adicionados e a destilação era repetida. Este processo foi repetido até atingir

um teor de água menor do que 0,03%). Depois de atingir um teor de água menor do que 0,03%, o aquecimento foi descontinuado, e a reação foi resfriada sob N₂ até uma temperatura interna de 17-19°C. Depois, adicionou-se t-butóxido de potássio em THF (20% em THF; 3,39 kg, 6,04 mols de t-butóxido de potássio) à reação sob N₂ em uma velocidade tal que a temperatura interna da reação fosse mantida abaixo de 20°C. Depois de completada a adição de t-butóxido de potássio, a reação foi agitada em uma temperatura interna menor do que 20°C por 30 minutos. A temperatura foi então elevada até 25°C, e a reação foi agitada por pelo menos 1 hora. A temperatura foi então elevada até 30°C, e a reação foi agitada por pelo menos 30 minutos. A reação foi então monitorada quanto à completude, usando HPLC para verificar o consumo dos materiais de partida (tipicamente, em 2-3 horas, ambas matérias-primas tinham sido consumidas (menos do que 0,5% por área% de HPLC)). Caso a reação não tivesse sido completada depois de 2 horas, mais 0,05 equivalente de t-butóxido de potássio era adicionado de uma vez, e o processo era completado quando a HPLC indicasse que a reação tinha se completado. Depois de completada a reação, 650 mL de água foram adicionados à mistura reativa sob agitação. A reação foi então aquecida até uma temperatura interna de 50°C e o THF foi removido por destilação da mistura reativa (cerca de 3 L em volume), sob pressão reduzida. Depois, adicionou-se água (2,6 L) sob a forma de gotas à mistura reativa, usando um funil de adição. A mistura foi então resfriada até a temperatura ambiente e agitada por pelo menos 1 hora. A mistura foi então filtrada, e a torta do filtro foi lavada com água (1,2 L), com etanol a 70% (1,2 L), e com 95% etanol a 95% (1,2 L). O sólido amarelo-brilhante foi colocado em uma bandeja de secagem e secado em uma estufa a vácuo a 50°C até obter peso constante, produzindo 674 g (85,4%) da 4-amino-5-flúor-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona desejada.

Exemplo 5

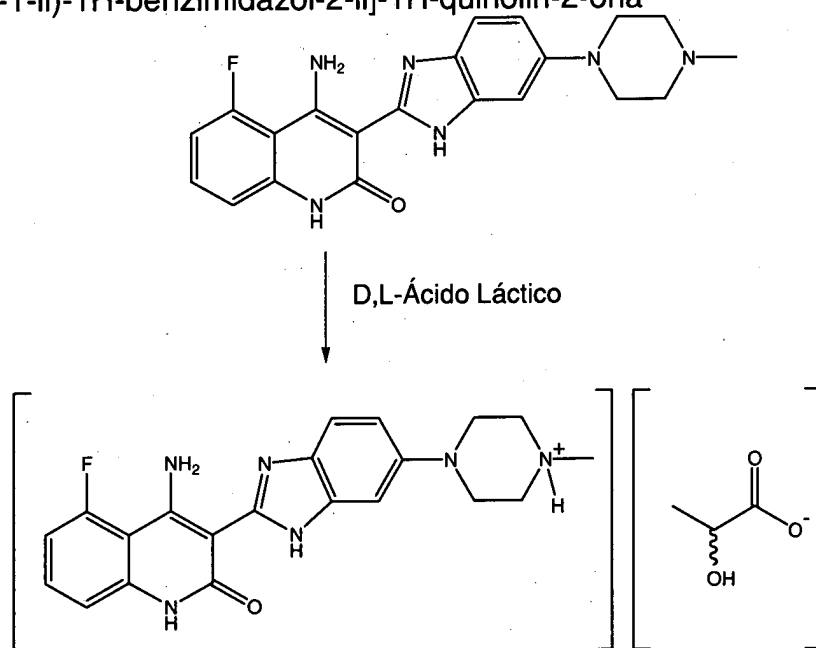
30 Purificação de 4-amino-5-flúor-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona

Um frasco de 3.000 mL com 4 gargalos, equipado com um con-

densador, sonda de temperatura, entrada de gás N₂, e agitador mecânico, foi colocado em uma manta de aquecimento. O frasco foi então carregado com 4-amino-5-flúor-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona (101,0 g, 0,26 mol), e o sólido amarelo foi colocado em suspensão em etanol a 95% (1.000 mL) e agitado. Em alguns casos, usou-se uma razão de solventes de 8:1. A suspensão foi então aquecida até um refluxo suave (temperatura da cerca de 76°C) sob agitação durante um período da cerca de 1 hora. A reação foi então agitada por 45-75 minutos enquanto em refluxo. Neste ponto, o calor foi removido do frasco e a suspensão foi deixada resfriar até uma temperatura de 25-30°C. A suspensão foi então filtrada, e a torta do filtro foi lavada com água (2 x 500 mL). O sólido amarelo foi então colocado em uma bandeja de secagem e secado em uma estufa a vácuo a 50°C até obter peso constante (tipicamente, 16 horas), para obter 97,2 g (96,2%) do produto purificado, como um pó amarelo.

15 Exemplo 6

Preparação do Sal do Ácido Lático de 4-amino-5-flúor-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona



Um frasco de 3.000 mL com 4 gargalos foi equipado com um condensador, uma sonda de temperatura, uma entrada de gás N₂, e um agitador mecânico. O vaso de reação foi purgado com N₂ por pelo menos 15 minutos e depois carregado com 4-amino-5-flúor-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-

1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona (484 g, 1,23 mol). Uma solução de ácido D,L-lático (243,3 g, 1,72 mol de monômero – vide parágrafo seguinte), água (339 mL), e etanol (1.211 mL) foi preparada e depois carregada no frasco de reação. A agitação foi iniciada em uma velocidade média, e a reação foi aquecida até uma temperatura interna de 68-72°C. A temperatura interna da reação foi mantida em 68-72°C por 15-45 minutos e depois o aquecimento foi descontinuado. A mistura resultante foi filtrada através de uma frita de 10-20 microns, colentando o filtrado em um frasco de 12 L. O frasco de 12 L foi equipado com uma sonda de temperatura interna, um condensador de refluxo, um funil de adição, uma entrada e uma saída de gás, e um agitador suspenso. O filtrado foi então agitado em uma velocidade média e aquecido até o refluxo (temperatura interna da cerca de 78°C). Mantendo um refluxo suave, adicionou-se etanol (3.596 mL) ao frasco durante um período da cerca de 20 minutos. O frasco da reação foi então resfriado até uma temperatura interna na faixa entre cerca de 64 e 70°C dentro de 15-25 minutos e esta temperatura foi mantida por um período da cerca de 30 minutos. O reator foi inspecionado quanto a cristais. Caso nenhum cristal estivesse presente, então os cristais do sal do ácido lático de 4-amino-5-flúor-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona (484 mg, 0,1% em mol) foram adicionados ao frasco, e a reação foi agitada a 64-70°C por 30 minutos antes de inspecionar novamente o frasco quanto a cristais.

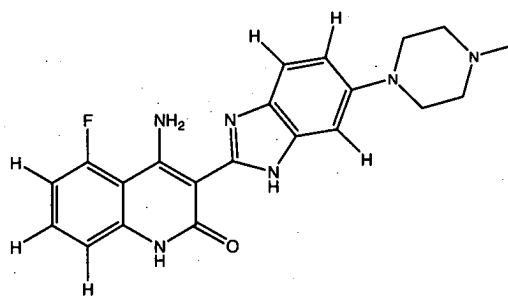
Uma vez presentes os cristais, a agitação foi reduzida até uma velocidade baixa e a reação foi agitada a 64-70°C por mais 90 minutos. A reação foi então resfriada até cerca de 0°C durante um período da cerca de 2 horas, e a mistura resultante foi filtrada através de um filtro de frita de 25-50 microns. O reator foi lavado com etanol (484 mL) e agitado até que a temperatura interna fosse da cerca de 0°C. Usou-se etanol gelado para lavar a torta do filtro, e este procedimento foi repetido mais 2 vezes. O sólido coletado foi secado até peso constante a 50°C sob vácuo em uma estufa a vácuo, produzindo 510,7 g (85,7%) do sal do ácido lático amarelo cristalino de 4-amino-5-flúor-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona. Um anteparo de borracha ou condições inertes foram típica-

mente usadas durante o processo de filtração. Embora o sólido seco não parecesse ser muito higroscópico, a torta do filtro tende a captar água e se tornar pegajosa. Foram tomadas precauções para evitar exposição prolongada da torta do filtro úmida à atmosfera.

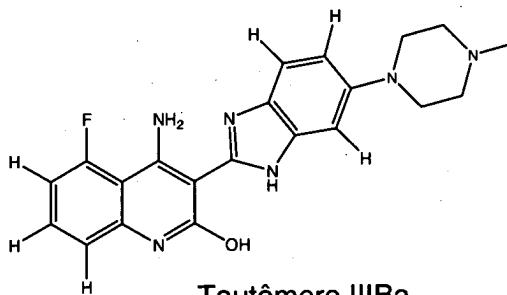
- 5 O ácido láctico comercial contém genericamente cerca de 8-12% em peso de água, e contém dímeros e trímeros além do ácido láctico monomérico. A razão molar do ácido láctico dimérico para o monômero é genericamente cerca de 1,0:4,7. O ácido láctico grau comercial pode ser usado no processo descrito no parágrafo precedente, pois o sal monolactato, de preferência, precipita da mistura reativa.
- 10

Deve-se entender que os compostos orgânicos de acordo com a invenção podem apresentar o fenômeno de tautomerismo. Como as estruturas químicas neste relatório descritivo podem representar apenas uma das formas tautoméricas possíveis, deve-se entender que as formas tautoméricas possíveis em um tempo, deve-se entender que a invenção engloba qualquer forma tautomérica da estrutura desenhada. Por exemplo, o composto que tem a fórmula IIIB ilustrada abaixo com um tautômero, o Tautômero IIIBa:

15

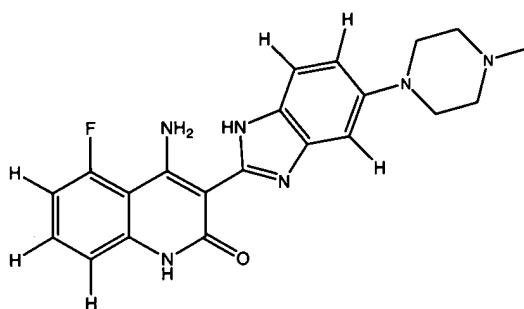


IIIB

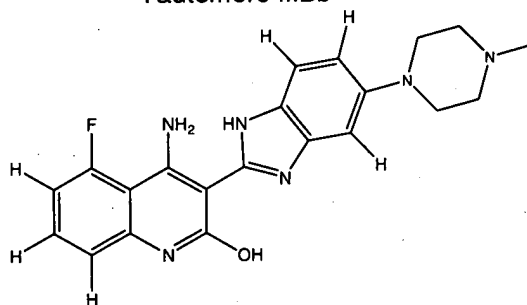


Tautômero IIIBa

- Outros tautômeros do composto da fórmula IIIB, Tautômero III-
 20 IBb e Tautômero IIIBc, estão ilustrados abaixo:



Tautômero III Bb



Tautômero III Bc

O teor de cada uma das patentes, pedidos de patete, e artigos de periódicos citados acima são aqui incorporados como referência e para todos propósitos, com se enunciados inteiramente em sua totalidade.

- 5 Deve-se entender que a invenção não está limitada às modalidades aqui enunciadas para ilustração, mas engloba todas as suas formas como enunciadas nas reivindicações que se seguem.

Os versados na técnica devem avaliar facilmente que todas as faixas discutidas podem descrever todas as subfaixas contidas nelas, e o
 10 fazem também necessariamente, para todos os propósitos e que tais sbfaixas também fazem parte desta invenção. Qualquer faixa listada pode ser facilmente reconhecida como descrevendo suficientemente e permitindo que a mesma faixa seja dividida em pelo menos metades, terços, quartos, quintos, décimos, etc., iguais. Com um exemplo não-limitativo, cada faixa aqui discu-
 15 tida pode ser facilmente dividida em um terço inferior, um terço mediano e um terço superior, etc.

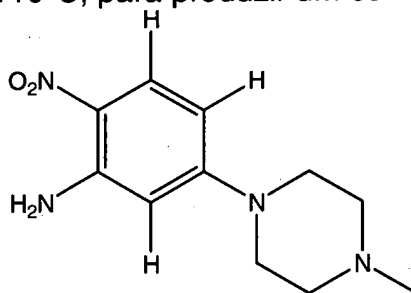
Todas publicações, pedidos de patente, patentes expedidas, e outros documentos referidos neste relatório descritivo são aqui incorporados como referência como se cada publicação, peddo de patente, patente expe-
 20 dida ou outro documento individual tivesse sido específica e individualmente indicado como sendo incorporado com referência em sua totalidade. As defi-

nições contidas no texto incorporado como referência estão excluídas até o grau em que elas contradigam as definições neste relatório descritivo.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para sintetizar um composto heterocíclico, compreendendo:

5 reagir uma mistura de 1-metil-piperazina e 5-halo-2-nitro-anilina em um primeiro solvente e em uma primeira temperatura na faixa entre cerca de 90°C a cerca de 110°C, para produzir um composto da Fórmula VIH



VIH

em que o primeiro solvente é um solvente orgânico;

resfriar a mistura que contém o composto da Fórmula VIH até uma segunda temperatura na faixa entre cerca de 85°C e cerca de 95°C;

10 adicionar à mistura um volume de um segundo solvente, diferente do primeiro solvente; e

formar uma pasta do composto da Fórmula VIH;

em que o segundo solvente é aquecido até a segunda temperatura.

15 2. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o primeiro solvente compreende um álcool.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o primeiro solvente consiste essencialmente em, ou consiste em etanol.

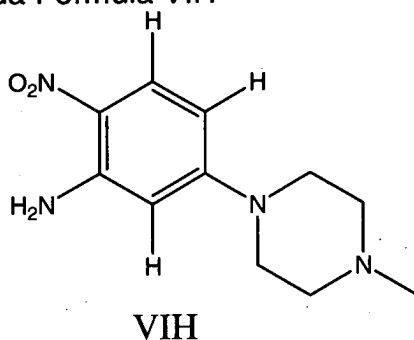
4. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o segundo solvente compreende, consiste essencialmente em, ou consiste em água.

20 5. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que a pasta fluida é formada resfriando a mistura da reação até uma terceira temperatura na faixa entre cerca de 15°C a cerca de 25°C, para induzir a formação da pasta do composto da Fórmula VIH.

25 6. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que a 1-metil-piperazina e a 5-halo-2-nitro-anilina estão presentes em uma razão molar na faixa entre cerca de 2:1 a cerca de 5:1.

7. Método para sintetizar um composto heterocíclico, compreendendo:

reagir uma mistura de 1-metil-piperazina e 5-halo-2-nitro-anilina em um primeiro solvente e em uma primeira temperatura suficiente para produzir um composto da Fórmula VIH



no primeiro solvente, em que o primeiro solvente é um solvente orgânico;

adicionar à mistura um volume de um segundo solvente, diferente do primeiro solvente; onde o segundo solvente é um solvente orgânico; e formar uma pasta do composto da Fórmula VIH.

8. Método, de acordo com a reivindicação 7, em que o segundo solvente compreende, consiste essencialmente em, ou consiste em heptano.

9. Método, de acordo com a reivindicação 7, em que a primeira temperatura fica na faixa entre cerca de 90°C a cerca de 110°C.

10. Método, de acordo com a reivindicação 7, compreendendo ainda resfriar a mistura que contém o composto da Fórmula VIH até uma segunda temperatura não menor do que 70% da primeira temperatura, antes de adicionar o volume do segundo solvente.

11. Método, de acordo com a reivindicação 10, em que a segunda temperatura fica na faixa entre cerca de 70°C a cerca de 85°C.

12. Método, de acordo com a reivindicação 11, em que a pasta é formada resfriando a mistura da reação até uma terceira temperatura, para induzir a formação de uma pasta do composto da Fórmula VIH.

13. Método, de acordo com a reivindicação 12, em que a terceira temperatura fica na faixa entre cerca de 15°C a cerca de 25°C.

14. Método, de acordo com a reivindicação 12, compreendendo

ainda adicionar um segundo volume do segundo solvente orgânico durante o resfriamento até a terceira temperatura, para formar cristais do composto da Fórmula VIH.

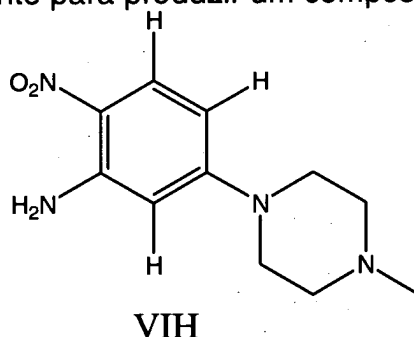
5 15. Método, de acordo com a reivindicação 14, compreendendo ainda coletar os cristais do composto da Fórmula VIH e lavar os cristais com água.

16. Método, de acordo com a reivindicação 15, em que o composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual ou maior do que 90 por cento.

10 17. Método, de acordo com a reivindicação 16, em que o composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual ou maior do que 95 por cento.

18. Método, de acordo com a reivindicação 17, em que o composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual o maior do que 99 por cento.

15 19. Método para sintetizar um composto heterocíclico, compreendendo: em uma primeira mistura reativa, reagir 1-metil-piperazina com 5-halo-2-nitro-anilina em um solvente que compreende água, e em uma temperatura interna suficiente para produzir um composto da Fórmula VIH,



20. Método, de acordo com a reivindicação 19, em que o solvente compreende água em uma quantidade maior do que 50% em volume, baseado na quantidade do solvente.

20 21. Método, de acordo com a reivindicação 20, em que o solvente compreende água em uma quantidade maior do que 80% em volume, baseado na quantidade do solvente.

25 22. Método, de acordo com a reivindicação 21, em que o solvente compreende água em uma quantidade maior do que 90% em volume, baseado na quantidade do solvente.

23. Método, de acordo com a reivindicação 22, em que o solvente

te compreende água em uma quantidade maior do que 98% em volume, baseado na quantidade do solvente.

24. Método, de acordo com a reivindicação 19, em que o solvente consiste essencialmente em, ou consiste em água.

5 25. Método, de acordo com a reivindicação 19, em que o solvente consiste essencialmente em, ou consiste em água desmineralizada ou destilada.

26. Método, de acordo com a reivindicação 19, em que o solvente é uma solução aquosa que compreende um sal.

10 27. Método, de acordo com a reivindicação 26, em que o sal é NaCl.

28. Método, de acordo com a reivindicação 26, em que a concentração do sal na solução aquosa fica na faixa entre cerca de 1 a cerca de 5 M.

15 29. Método, de acordo com a reivindicação 28, em que a concentração do sal na solução aquosa fica na faixa entre cerca de 3 a cerca de 4,5 M.

20 30. Método, de acordo com a reivindicação 29, em que a concentração do sal na solução aquosa fica na faixa entre cerca de 3,5 a cerca de 4,2 M.

31. Método, de acordo com a reivindicação 19, em que a temperatura interna é maior do que 95°C.

32. Método, de acordo com a reivindicação 31, em que a temperatura interna fica na faixa entre cerca de 99°C a cerca de 115°C.

25 33. Método, de acordo com a reivindicação 32, em que a temperatura interna fica na faixa entre cerca de 100°C a cerca de 110°C.

34. Método, de acordo com a reivindicação 33, em que a temperatura interna fica na faixa entre cerca de 105°C a cerca de 110°C.

30 35. Método, de acordo com a reivindicação 19, em que a 1-metilpiperazina e a 5-halo-2-nitro-anilina são reagidas na temperatura interna durante um tempo de reação menor do que 20 horas.

36. Método, de acordo com a reivindicação 35, em que o tempo

de reação é menor do que 10 horas.

37. Método, de acordo com a reivindicação 36, em que o tempo de reação é menor do que 8 horas.

38. Método, de acordo com a reivindicação 19, em que a razão molar da 1-metil-piperazina para a 5-halo-2-nitro-anilina fica na faixa entre
5 cerca de 2:1 a cerca de 10:1 no início da reação.

39. Método, de acordo com a reivindicação 38, em que a razão molar da 1-metil-piperazina para a 5-halo-2-nitro-anilina fica na faixa entre
cerca de 3:1 e 4,5:1 no início da reação.

40. Método, de acordo com a reivindicação 39, em que a razão molar da 1-metil-piperazina para a 5-halo-2-nitro-anilina fica na faixa entre
10 cerca de 4:1 e 4,3:1 no início da reação.

41. Método, de acordo com a reivindicação 19, em que o rendimento do composto da Fórmula VIH, baseado na quantidade de 5-halo-2-
15 nitro-anilina é maior do que 90%.

42. Método, de acordo com a reivindicação 41, em que o rendimento do composto da Fórmula VIH, baseado na quantidade de 5-halo-2-
nitro-anilina é maior do que 93%.

43. Método, de acordo com a reivindicação 42, em que o rendimento do composto da Fórmula VIH, baseado na quantidade de 5-halo-2-
20 nitro-anilina é maior do que 96%.

44. Método, de acordo com a reivindicação 26, em que o solvente compreende ainda uma base inorgânica.

45. Método, de acordo com a reivindicação 44, em que o sal é
25 NaCl, e a base inorgânica é selecionada no grupo que consiste em NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂, Na₂CO₃, K₂CO₃, e K₃PO₄.

46. Método, de acordo com a reivindicação 44, em que a concentração do sal na solução aquosa fica na faixa entre cerca de 1 a cerca de
5 M.

47. Método, de acordo com a reivindicação 46, em que a concentração do sal na solução aquosa fica na faixa entre cerca de 3 a cerca de
30 5 M.

48. Método, de acordo com a reivindicação 44, em que a quantidade da base inorgânica fica na faixa entre cerca de 0,5 e 4 equivalentes, baseado na quantidade de 5-halo-2-nitro-anilina.

5 49. Método, de acordo com a reivindicação 44, em que a 1-metil-piperazina e a 5-halo-2-nitro-anilina estão presentes em uma razão molar na faixa entre cerca de 1,5:1 a cerca de 3:1.

10 50. Método, de acordo com a reivindicação 26, compreendendo ainda resfriar a primeira mistura reativa suficientemente para precipitar um primeiro sólido que compreende o composto da Fórmula VIH e filtrar a primeira mistura reativa, para dar um primeiro sólido filtrado que compreende o composto da Fórmula VIH e um primeiro filtrado que compreende o solvente.

51. Método, de acordo com a reivindicação 50, em que o composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual ou maior do que 90%.

15 52. Método, de acordo com a reivindicação 51, em que o composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual ou maior do que 95%.

53. Método, de acordo com a reivindicação 52, em que o composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual ou maior do que 99%.

20 54. Método, de acordo com a reivindicação 50, compreendendo ainda adicionar ao primeiro filtrado 1-metil-piperazina, 5-halo-2-nitro-anilina, e uma quantidade de uma base, suficiente para neutralizar qualquer HCl no primeiro filtrado, para dar uma segunda mistura reativa, em uma temperatura interna suficiente para produzir o composto da Fórmula VIH.

25 55. Método, de acordo com a reivindicação 54, compreendendo ainda resfriar a segunda mistura reativa suficientemente para precipitar um segundo sólido que compreende o composto da Fórmula VIH, e filtrar a segunda mistura reativa para produzir um segundo sólido filtrado que compreende o composto da Fórmula VIH, e um segundo filtrado que compreende o solvente.

30 56. Método, de acordo com a reivindicação 55, em que o composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual ou maior do que 90%.

57. Método, de acordo com a reivindicação 56, em que o composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual ou maior do que 95%.

58. Método, de acordo com a reivindicação 57, em que o composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual ou maior do que 99%.

59. Método, de acordo com a reivindicação 55, compreendendo ainda adicionar ao segundo filtrado, 1-metil-piperazina, 5-halo-2-nitro-anilina, e uma quantidade de uma base, suficiente para neutralizar qualquer HCl no segundo filtrado, para dar uma terceira mistura reativa, em uma temperatura interna suficiente para produzir o composto da Fórmula VIH.

60. Método, de acordo com a reivindicação 59, compreendendo ainda resfriar a terceira mistura reativa suficientemente para precipitar um terceiro sólido que compreende o composto da Fórmula VIH, e filtrar a terceira mistura reativa para dar um terceiro sólido filtrado que compreende o composto da Fórmula VIH e um terceiro filtrado que compreende o solvente.

61. Método, de acordo com a reivindicação 59, em que o sal é NaCl.

62. Método, de acordo com a reivindicação 61, em que o solvente é uma solução aquosa saturada de NaCl.

63. Método, de acordo com a reivindicação 54, em que a Bse é selecionada entre NaOH ou KOH.

64. Método, de acordo com a reivindicação 54, em que a temperatura interna fica na faixa entre cerca de 95°C a cerca de 120°C.

65. Método, de acordo com a reivindicação 60, em que o composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual ou maior do que 90%.

66. Método, de acordo com a reivindicação 65, em que o composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual ou maior do que 95%.

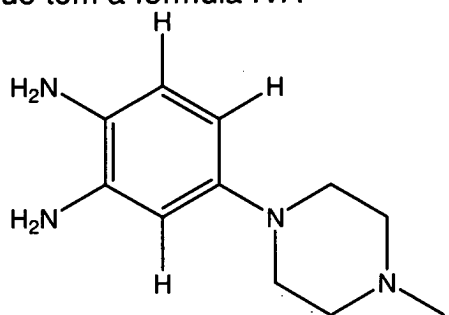
67. Método, de acordo com a reivindicação 66, em que o composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual ou maior do que 99%.

68. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 67, em que a 5-halo-2-nitro-anilina é 5-cloro-2-nitro-anilina.

69. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 67, em que a 5-halo-2-nitro-anilina é 5-flúor-2-nitro-anilina.

70. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 67, compreendendo ainda reduzir um composto que tem a fórmula VIH, para

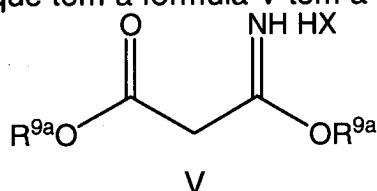
produzir o composto que tem a fórmula IVA



IVA

71. Método, de acordo com a reivindicação 70, compreendendo reagir um composto que tem a fórmula IVA com um composto que tem a fórmula V, para preparar um composto da fórmula IIC ou IID, em que

o composto que tem a fórmula V tem a seguinte estrutura:



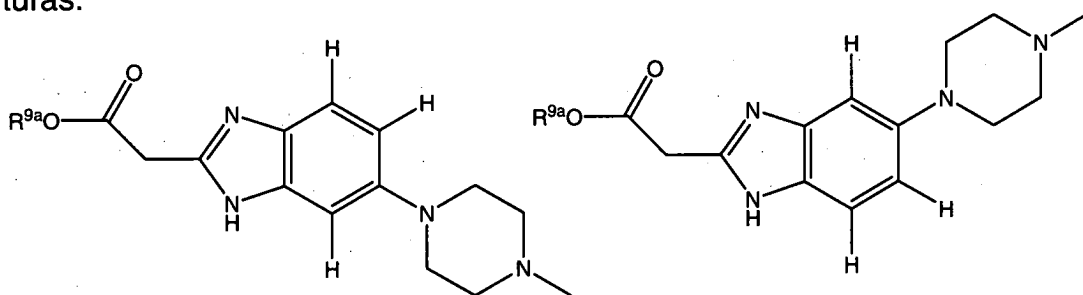
V

em que

cada R^{9a} é independentemente um grupo alquila não-substituído que tem entre 1 e 8 átomos de carbono, e

X é um átomo de halogênio selecionado entre F, Cl, Br, ou I, ou é a Bse conjugada de um ácido; e

o composto que tem a fórmula IIC ou IID tem as seguintes estruturas:



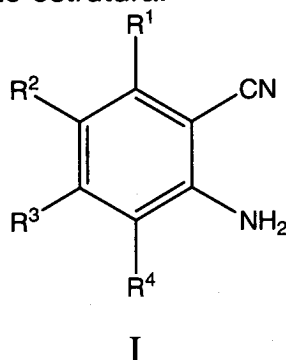
IIC

IID

72. Método, de acordo com a reivindicação 71, em que R^{9a} é metila ou etila, e X é Cl.

73. Método, de acordo com a reivindicação 71, compreendendo ainda reagir um composto que tem a fórmula I com o composto que tem a

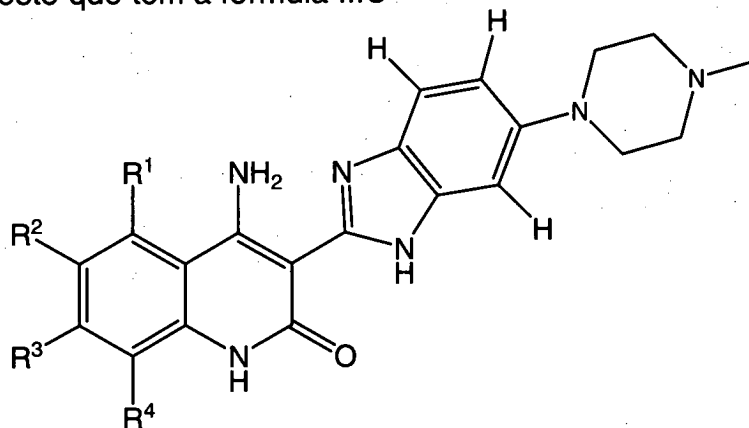
fórmula IIC ou IID, em um solvente apropriado, na presença de um sal de sódio ou potássio de uma base, para produzir um composto da reação que compreende um composto de benzimidazolil-quinolinona, em que o composto da fórmula I tem a seguinte estrutura:



5 em que

R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 podem ser iguais ou diferentes e são selecionados independentemente entre H, Cl, Br, F, I, grupos $-OR^{10}$, grupos $-NR^{11}R^{12}$, grupos alquila primários, secundários ou terciários, substituídos ou não-substituídos, grupos arila substituídos ou não-substituídos, grupos alquenila substituídos ou não-substituídos, grupos alquinila substituídos ou não-substituídos, grupos heterociclila substituídos ou não-substituídos, ou grupos heterociclil-alquila substituídos ou não-substituídos; e

em que, além disso, o composto de benzimidazolila é um composto que tem a fórmula IIIC, é um tautômero do composto que tem a fórmula IIIC, é um sal do composto que tem a fórmula III, ou é um sal do tautômero do composto que tem a fórmula IIIC



IIIC

74. Método, de acordo com a reivindicação 73, em que R^1 é se-

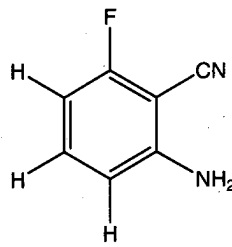
leccionado entre H, Cl, Br, F, ou I.

75. Método, de acordo com a reivindicação 73, em que R^1 é F.

76. Método, de acordo com a reivindicação 73, em que R^2 , R^3 , e R^4 são todos H.

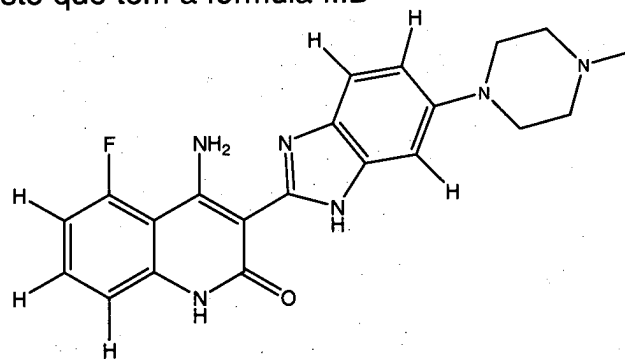
5

77. Método, de acordo com a reivindicação 73, em que o composto da fórmula I é um composto da fórmula IA que tem a seguinte estrutura



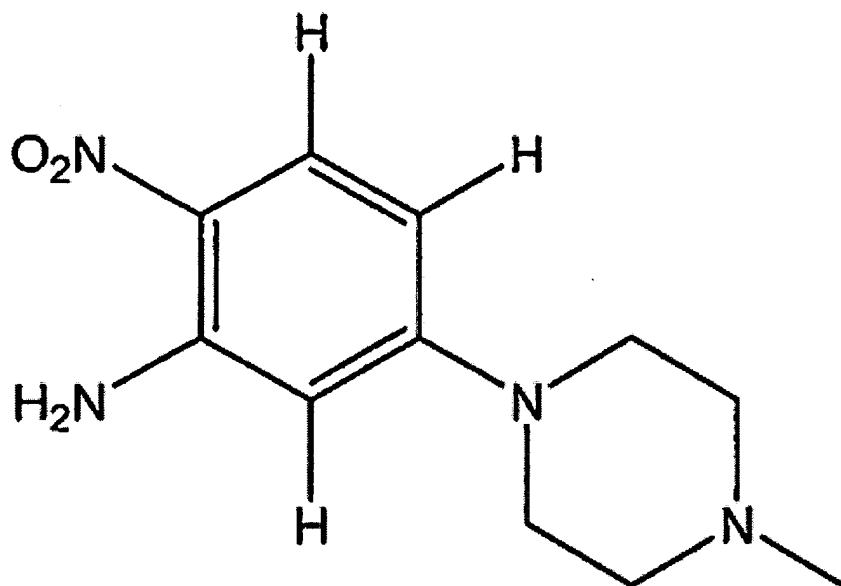
IA

10 e em que o composto de benzimidazolil-quinolinona é um composto que tem a fórmula IIIB, é um tautômero do composto que tem a fórmula IIIB, é um sal do composto que tem a fórmula IIIB, ou é um sal do tautômero do composto que tem a fórmula IIIB



IIIB

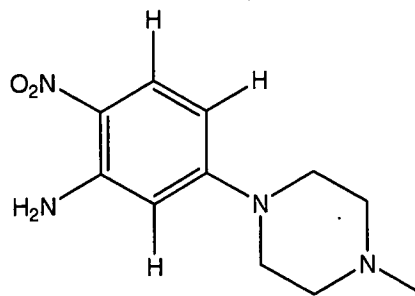
78. Método, de acordo com a reivindicação 77, compreendendo ainda reagir o composto de benzimidazolil-quinolinona com ácido láctico, para produzir o sal do ácido láctico do composto de benzimidazolil-quinolinona.



RESUMO

Patente de Invenção: "MÉTODOS PARA SINTETIZAR COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS".

5 A presente invenção refere-se a um método para sintetizar um composto heterocíclico, incluindo reagir 1-metil-piperazina com 5-cloro-2-nitro-anilina em uma temperatura interna suficiente para produzir um composto da Fórmula VIH



VIH

10 A 1-metil-piperazina e a 5-cloro-2-nitro-anilina são reagidas em um solvente que compreende água em uma quantidade maior do que 50% em volume, baseado na quantidade do solvente e/ou são reagidas em um solvente que compreende um componente solvente orgânico que tem um ponto de ebulição maior do que 100°C à pressão atmosférica.

quinolinonas foram descritos recentemente nos documentos n^{os} WO 02/18383, US 2002/0103230, e na patente n^o US 6.756.383. Outros desses compostos estão descritos com novos usos de tais compostos para inibir serina/treonina cinases e tirosina cinases estão descritos nos documentos

5 n^{os} WO 2004/018419, e US 2004/0092535, depositado em 19 de agosto de 2003, e reivindicando prioridade para cada um dos seguintes pedidos de patente provisórios: pedido de patente provisório n^o US 60/405.729, depositado em 23 de agosto de 2002; pedido de patente provisório n^o US 60/426.107, depositado em 13 de novembro de 2002; pedido de patente

10 provisório n^o US 60/426.226, depositado em 13 de novembro de 2002; pedido de patente provisório n^o US 60/426.282, depositado em 13 de novembro de 2002; pedido de patente provisório n^o US 60/428.210, depositado em 21 de novembro de 2002; pedido de patente provisório n^o US 60/460.327, depositado em 3 de abril de 2003; pedido de patente provisório n^o US

15 60/460.328, depositado em 3 de abril de 2003; pedido de patente provisório n^o US 60/460.493, depositado em 3 de abril de 2003; pedido de patente provisório n^o US 60/478.916, depositado em 16 de junho de 2003; e pedido de patente provisório n^o US 60/484.048, depositado em 1^o de julho de 2003. Cada uma das referências citadas neste parágrafo é aqui incorporada como

20 referência em sua totalidade e para todos os propósitos como se aqui inteiramente enunciada.

Vários métodos para sintetizar compostos de amino-benzimidazol-quinolinonas estão descritos no pedido de patente n^o US 10/982.757, depositado em 5 de novembro de 2004, que é aqui incorporado

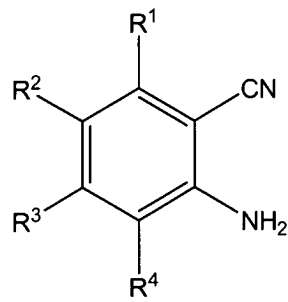
25 como referência em sua totalidade e para todos os propósitos como se aqui especificamente enunciado.

Embora vários métodos para sintetizar compostos de quinolononas tenham sido descritos, novos métodos que otimizam os rendimentos destes compostos são necessários por causa das suas aplicações importantes em formulações e aplicações farmacêuticas.

30

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece métodos para sintetizar compostos



I

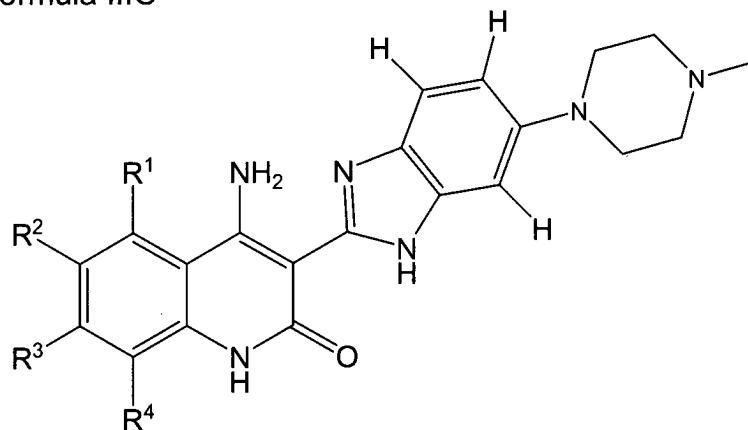
onde

R¹, R², R³, e R⁴ podem ser iguais ou diferentes e são selecionados independentemente entre H, Cl, Br, F, I, grupos -OR¹⁰, grupos -NR¹¹R¹², grupos alquila primários, secundários ou terciários, substituídos ou não-substituídos, grupos arila substituídos ou não-substituídos, grupos alquenila substituídos ou não-substituídos, grupos alquinila substituídos ou não-substituídos, grupos heterociclila substituídos ou não-substituídos, ou grupos heterociclil-

5 grupos alquila substituídos ou não-substituídos; e

onde, além disso, o composto de benzimidazolila é um composto que tem a fórmula IIIC, é um tautômero do composto que tem a fórmula IIIC, é um sal do composto que tem a fórmula IIIC, ou é um sal do tautômero do composto que tem a fórmula IIIC

10

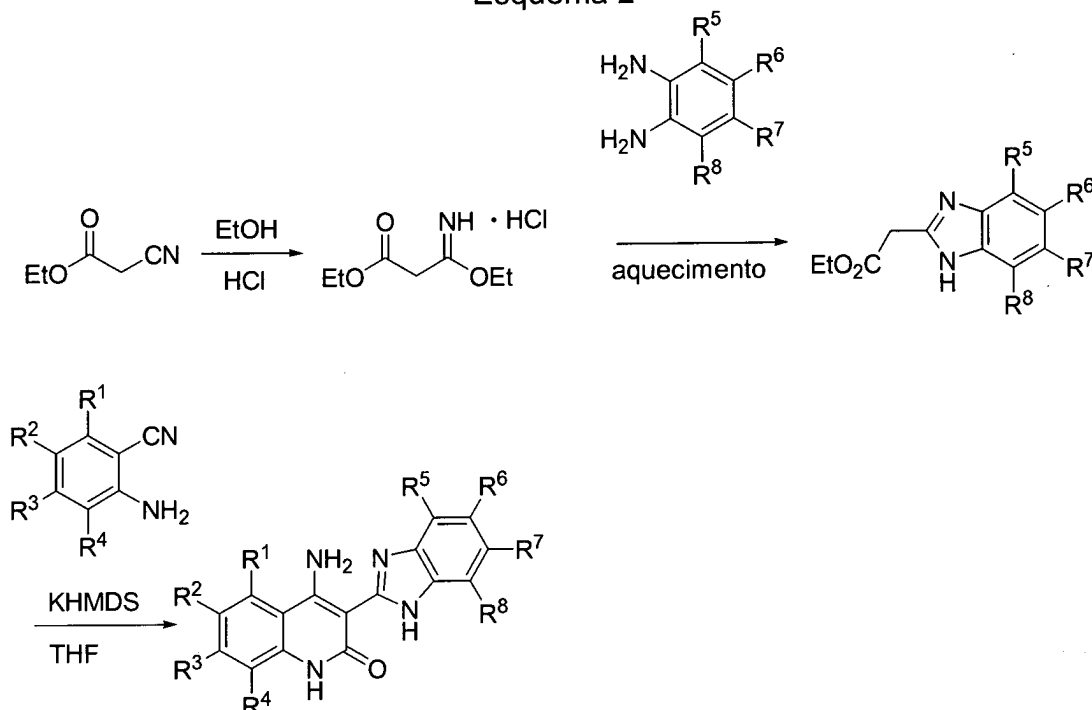


IIIC

Em algumas modalidades dos métodos, R¹ é selecionado entre H, Cl, Br, F, ou I. Em outras modalidades, R¹ é F. Em ainda outras, R², R³, e R⁴ são todos H. Em algumas modalidades dos métodos, o composto da fórmula I é um composto da fórmula IA que tem a seguinte estrutura:

15

Esquema 2



A presente invenção, assim geralmente descrita, será mais facilmente entendida fazendo referência aos exemplos que se seguem, que são fornecidos a título ilustrativo e não limitativo da presente invenção. Os seguintes

5 documentos, incluindo os exemplos nos documentos, são aqui incorporados como referência como todos os propósitos como se aqui completamente enunciados em sua totalidade: patente no US 6.605.617; publicação de patente no US 2004/0092535, depositada em 19 de agosto de 2003; pedido de patente provisório nº US 60/405.729, depositado em 23 de agosto de 2002; pedido

10 de patente provisório nº US 60/426.107, depositado em 13 de novembro de 2002; pedido de patente provisório nº US 60/426.226, depositado em 13 de novembro de 2002; pedido de patente provisório nº US 60/426.282, depositado em 13 de novembro de 2002; pedido de patente provisório nº US 60/428.210, depositado em 21 de novembro de 2002; pedido de patente

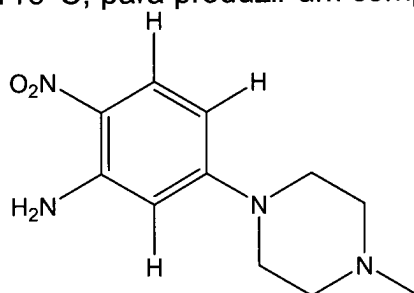
15 provisório nº US 60/460.327, depositado em 3 de abril de 2003; pedido de patente provisório nº US 60/460.328, depositado em 3 de abril de 2003; pedido de patente provisório nº US 60/460.493, depositado em 3 de abril de 2003; pedido de patente provisório nº US 60/478.916, depositado em 16 de junho de 2003; pedido de patente provisório nº US 60/484.048, depositado em

20 1 de julho de 2003, e pedido de patente provisório nº US 60/517.915, deposi-

REIVINDICAÇÕES

1. Método para sintetizar um composto heterocíclico, caracterizado pelo fato de que compreende:

reagir uma mistura de 1-metil-piperazina e 5-halo-2-nitro-anilina em um primeiro solvente e em uma primeira temperatura na faixa entre cerca de 90°C a cerca de 110°C, para produzir um composto da Fórmula VIH



VIH

em que o primeiro solvente é um solvente orgânico;

resfriar a mistura que contém o composto da Fórmula VIH até uma segunda temperatura na faixa entre cerca de 85°C e cerca de 95°C;

10 adicionar à mistura um volume de um segundo solvente, diferente do primeiro solvente; e

formar uma pasta do composto da Fórmula VIH;

em que o segundo solvente é aquecido até a segunda temperatura.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo
15 fato de que o primeiro solvente compreende um álcool.

3. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o primeiro solvente consiste essencialmente em, ou consiste em etanol.

4. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo
20 fato de que o segundo solvente compreende, consiste essencialmente em, ou consiste em água.

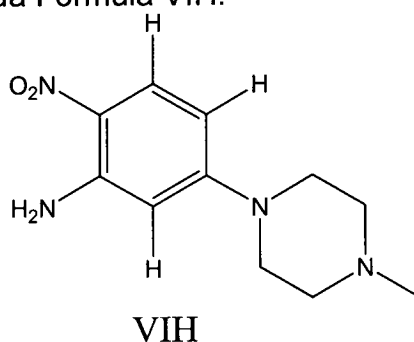
5. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a pasta fluida é formada resfriando a mistura da reação até uma terceira temperatura na faixa entre cerca de 15°C a cerca de 25°C, para
25 induzir a formação da pasta do composto da Fórmula VIH.

6. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo

fato de que a 1-metil-piperazina e a 5-halo-2-nitro-anilina estão presentes em uma razão molar na faixa de entre cerca de 2:1 a cerca de 5:1.

7. Método para sintetizar um composto heterocíclico, caracterizado pelo fato de que compreende:

- 5 reagir uma mistura de 1-metil-piperazina e 5-halo-2-nitro-anilina em um primeiro solvente e em uma primeira temperatura suficiente para produzir um composto da Fórmula VIH:



no primeiro solvente, em que o primeiro solvente é um solvente orgânico;

- 10 adicionar à mistura um volume de um segundo solvente, diferente do primeiro solvente; onde o segundo solvente é um solvente orgânico; e formar uma pasta do composto da Fórmula VIH.

8. Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o segundo solvente compreende, consiste essencialmente em, ou consiste em heptano.

9. Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a primeira temperatura fica na faixa entre cerca de 90°C a cerca de 110°C.

- 20 10. Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que compreende ainda resfriar a mistura que contém o composto da Fórmula VIH até uma segunda temperatura não menor do que 70% da primeira temperatura, antes de adicionar o volume do segundo solvente.

- 25 11. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a segunda temperatura fica na faixa entre cerca de 70°C a cerca de 85°C.

12. Método de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pe-

lo fato de que a pasta é formada resfriando a mistura da reação até uma terceira temperatura, para induzir a formação de uma pasta do composto da Fórmula VIH.

5 13. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que a terceira temperatura fica na faixa entre cerca de 15°C a cerca de 25°C.

10 14. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que compreende ainda adicionar um segundo volume do segundo solvente orgânico durante o resfriamento até a terceira temperatura, para formar cristais do composto da Fórmula VIH.

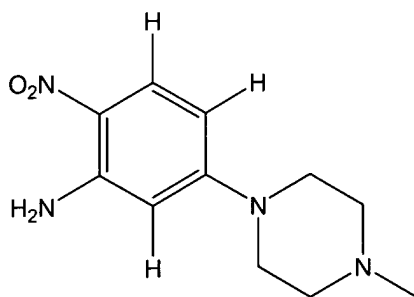
15 15. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que compreende ainda coletar os cristais do composto da Fórmula VIH e lavar os cristais com água.

15 16. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual ou maior do que 90 por cento.

20 17. Método de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual ou maior do que 95 por cento.

20 18. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual o maior do que 99 por cento.

25 19. Método para sintetizar um composto heterocíclico, caracterizado pelo fato de que compreende: em uma primeira mistura reativa, reagir 1-metil-piperazina com 5-halo-2-nitro-anilina em um solvente que compreende água, e em uma temperatura interna suficiente para produzir um composto da Fórmula VIH,



VIH

20. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o solvente compreende água em uma quantidade maior do que 50% em volume, com base na quantidade do solvente.

5 21. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o solvente compreende água em uma quantidade maior do que 80% em volume, com base na quantidade do solvente.

22. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o solvente compreende água em uma quantidade maior do que 90% em volume, com base na quantidade do solvente.

10 23. Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que o solvente compreende água em uma quantidade maior do que 98% em volume, com base na quantidade do solvente.

24. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o solvente consiste essencialmente em, ou consiste em água.

15 25. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o solvente consiste essencialmente em, ou consiste em água desmineralizada ou destilada.

26. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o solvente é uma solução aquosa que compreende um sal.

20 27. Método de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o sal é NaCl.

28. Método de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que a concentração do sal na solução aquosa fica na faixa entre cerca de 1 a cerca de 5 M.

25 29. Método de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que a concentração do sal na solução aquosa fica na faixa entre

cerca de 3 a cerca de 4,5 M.

30. Método de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que a concentração do sal na solução aquosa fica na faixa entre cerca de 3,5 a cerca de 4,2 M.

5 31. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que a temperatura interna é maior do que 95°C.

32. Método de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que a temperatura interna fica na faixa entre cerca de 99°C a cerca de 115°C.

10 33. Método de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que a temperatura interna fica na faixa entre cerca de 100°C a cerca de 110°C.

15 34. Método de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a temperatura interna fica na faixa entre cerca de 105°C a cerca de 110°C.

35. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que a 1-metil-piperazina e a 5-halo-2-nitro-anilina são reagidas na temperatura interna durante um tempo de reação menor do que 20 horas.

20 36. Método de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que o tempo de reação é menor do que 10 horas.

37. Método de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que o tempo de reação é menor do que 8 horas.

25 38. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que a razão molar da 1-metil-piperazina para a 5-halo-2-nitro-anilina fica na faixa entre cerca de 2:1 a cerca de 10:1 no início da reação.

39. Método de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que a razão molar da 1-metil-piperazina para a 5-halo-2-nitro-anilina fica na faixa entre cerca de 3:1 e 4,5:1 no início da reação.

30 40. Método de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que a razão molar da 1-metil-piperazina para a 5-halo-2-nitro-anilina fica na faixa entre cerca de 4:1 e 4,3:1 no início da reação.

41. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pe-

lo fato de que o rendimento do composto da Fórmula VIH, com base na quantidade de 5-halo-2-nitro-anilina é maior do que 90%.

42. Método de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que o rendimento do composto da Fórmula VIH, com base na
5 quantidade de 5-halo-2-nitro-anilina é maior do que 93%.

43. Método de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que o rendimento do composto da Fórmula VIH, com base na quantidade de 5-halo-2-nitro-anilina é maior do que 96%.

44. Método de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pe-
10 lo fato de que o solvente compreende ainda uma base inorgânica.

45. Método de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que o sal é NaCl, e a base inorgânica é selecionada do grupo que consiste em NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂, Na₂CO₃, K₂CO₃, e K₃PO₄.

46. Método de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pe-
15 lo fato de que a concentração do sal na solução aquosa fica na faixa entre cerca de 1 a cerca de 5 M.

47. Método de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que a concentração do sal na solução aquosa fica na faixa entre cerca de 3 a cerca de 5 M.

20 48. Método de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a quantidade da base inorgânica fica na faixa entre cerca de 0,5 e 4 equivalentes, com base na quantidade de 5-halo-2-nitro-anilina.

49. Método de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a 1-metil-piperazina e a 5-halo-2-nitro-anilina estão presentes
25 em uma razão molar na faixa entre cerca de 1,5:1 a cerca de 3:1.

50. Método de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que compreende ainda resfriar a primeira mistura reativa de forma suficiente para precipitar um primeiro sólido que compreende o composto da Fórmula VIH e filtrar a primeira mistura reativa, para dar um primeiro sólido
30 filtrado que compreende o composto da Fórmula VIH e um primeiro filtrado que compreende o solvente.

51. Método de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pe-

lo fato de que o composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual ou maior do que 90%.

52. Método de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual ou maior do
5 que 95%.

53. Método de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual ou maior do que 99%.

54. Método de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo
10 fato de que compreende ainda adicionar ao primeiro filtrado 1-metilpiperazina, 5-halo-2-nitro-anilina, e uma quantidade de uma base suficiente para neutralizar qualquer HCl no primeiro filtrado, para dar uma segunda mistura reativa, em uma temperatura interna suficiente para produzir o composto da Fórmula VIH.

15 55. Método de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que compreende ainda resfriar a segunda mistura reativa de forma suficiente para precipitar um segundo sólido que compreende o composto da Fórmula VIH, e filtrar a segunda mistura reativa para produzir um segundo
20 sólido filtrado que compreende o composto da Fórmula VIH, e um segundo filtrado que compreende o solvente.

56. Método de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual ou maior do que 90%.

57. Método de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo
25 fato de que o composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual ou maior do que 95%.

58. Método de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual ou maior do que 99%.

30 59. Método de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de que compreende ainda adicionar ao segundo filtrado, 1-metilpiperazina, 5-halo-2-nitro-anilina, e uma quantidade de uma base, suficiente

para neutralizar qualquer HCl no segundo filtrado, para dar uma terceira mistura reativa, em uma temperatura interna suficiente para produzir o composto da Fórmula VIH.

5 60. Método de acordo com a reivindicação 59, caracterizado pelo fato de que compreende ainda resfriar a terceira mistura reativa de forma suficiente para precipitar um terceiro sólido que compreende o composto da Fórmula VIH, e filtrar a terceira mistura reativa para dar um terceiro sólido filtrado que compreende o composto da Fórmula VIH e um terceiro filtrado que compreende o solvente.

10 61. Método de acordo com a reivindicação 59, caracterizado pelo fato de que o sal é NaCl.

62. Método de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que o solvente é uma solução aquosa saturada de NaCl.

15 63. Método de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que a base é selecionada entre NaOH ou KOH.

64. Método de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que a temperatura interna fica na faixa entre cerca de 95°C a cerca de 120°C.

20 65. Método de acordo com a reivindicação 60, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula VIH tem ma pureza igual o maior do que 90%.

66. Método de acordo com a reivindicação 65, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula VIH tem uma pureza igual ou maior do que 95%.

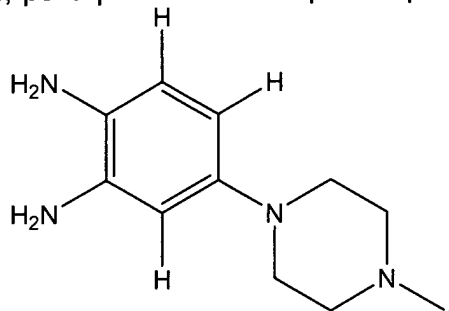
25 67. Método de acordo com a reivindicação 66, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula VIH tem ma pureza igual ou maior do que 99%.

30 68. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 67, caracterizado pelo fato de que a 5-halo-2-nitro-anilina é 5-cloro-2-nitro-anilina.

69. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 67, caracterizado pelo fato de que a 5-halo-2-nitro-anilina é 5-flúor-2-nitro-

anilina.

70. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 67, caracterizado pelo fato de que compreende ainda reduzir um composto que tem a fórmula VIH, para produzir o composto que tem a fórmula IVA

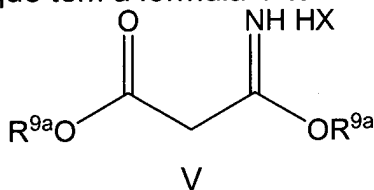


IVA

5

71. Método de acordo com a reivindicação 70, caracterizado pelo fato de que compreende reagir um composto que tem a fórmula IVA com um composto que tem a fórmula V, para preparar um composto da fórmula IIC ou IID, em que

10 o composto que tem a fórmula V tem a seguinte estrutura:



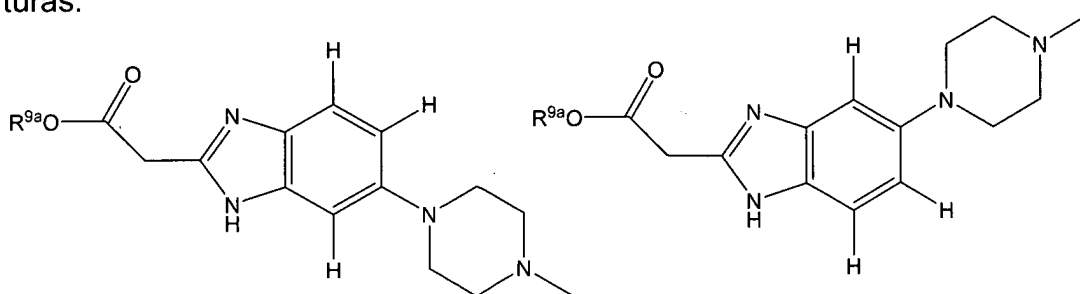
V

em que

cada R^{9a} é independentemente um grupo alquila não-substituído que tem entre 1 e 8 átomos de carbono, e

15 X é um átomo de halogênio selecionado entre F, Cl, Br, ou I, ou é a base conjugada de um ácido; e

o composto que tem a fórmula IIC ou IID tem as seguintes estruturas:

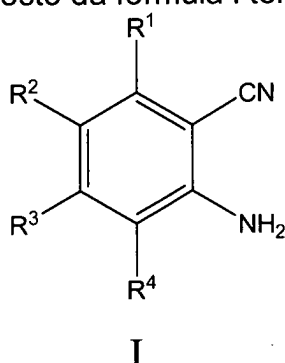


IIC

IID

72. Método de acordo com a reivindicação 71, caracterizado pelo fato de que R^{9a} é metila ou etila, e X é Cl.

73. Método de acordo com a reivindicação 71, caracterizado pelo fato de que compreende ainda reagir um composto que tem a fórmula I com o composto que tem a fórmula IIC ou IID, em um solvente apropriado, na presença de um sal de sódio ou potássio de uma base, para produzir um composto da reação que compreende um composto de benzimidazolil-quinolinona, em que o composto da fórmula I tem a seguinte estrutura:



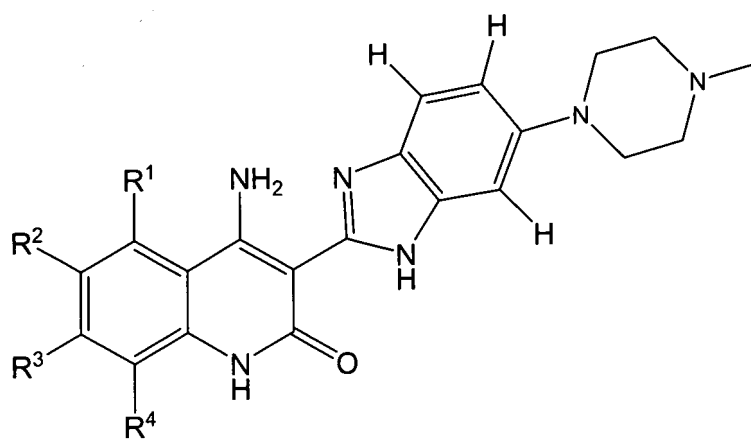
em que

10 R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 podem ser iguais ou diferentes e são selecionados independentemente entre H, Cl, Br, F, I, grupos $-OR^{10}$, grupos $-NR^{11}R^{12}$, grupos alquila primários, secundários ou terciários, substituídos ou não-substituídos, grupos arila substituídos ou não-substituídos, grupos alquenila substituídos ou não-substituídos, grupos alquinila substituídos ou não-

15 substituídos, grupos heterociclila substituídos ou não-substituídos, ou grupos heterociclil-alquila substituídos ou não-substituídos; e

em que, além disso, o composto de benzimidazolila é um composto que tem a fórmula IIC, é um tautômero do composto que tem a fórmula IIC, é um sal do composto que tem a fórmula IIC, ou é um sal do tautô-

20 mero do composto que tem a fórmula IIC



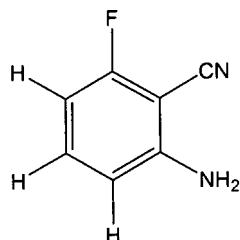
III C

74. Método de acordo com a reivindicação 73, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado entre H, Cl, Br, F, ou I.

5 75. Método de acordo com a reivindicação 73, caracterizado pelo fato de que R^1 é F.

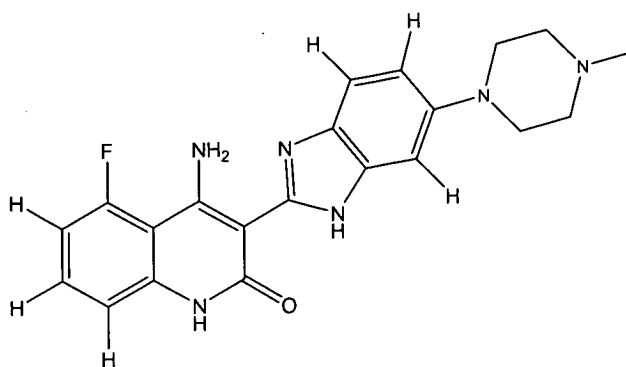
76. Método de acordo com a reivindicação 73, caracterizado pelo fato de que R^2 , R^3 , e R^4 são todos H.

10 77. Método de acordo com a reivindicação 73, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula I é um composto da fórmula IA que tem a seguinte estrutura



IA

e em que o composto de benzimidazolil-quinolinona é um composto que tem a fórmula IIIB, é um tautômero do composto que tem a fórmula IIIB, é um sal do composto que tem a fórmula IIIB, ou é um sal do tautômero do composto que tem a fórmula IIIB



III B

78. Método de acordo com a reivindicação 77, caracterizado pelo fato de que compreende ainda reagir o composto de benzimidazolil-quinolinona com ácido láctico, para produzir o sal do ácido láctico do composto de benzimidazolil-quinolinona.