



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 455 292** (13) **C2**

(51) МПК

C07D 271/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2008129376/04, 20.12.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.12.2006

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
21.12.2005 DE 102005061623.2

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2010 Бюл. № 3

(45) Опубликовано: 10.07.2012 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 0001704 A2, 13.01.2000. WO 0147896 A1, 05.07.2001. WO 987075 A1, 27.08.1998. Peterlin-Masic L et al. "Arginine Mimetics", Tetrahedron, 2011, vol.57, no.33, pp.7073-7105. Anbazhagan M et al. "Direct conversion of amidoximes to amidines via transfer hydrogenation", Synthesis, 2003, no.16, pp.2467-2469. Bolton R E et al. (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 21.07.2008

(86) Заявка РСТ:
EP 2006/070033 (20.12.2006)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/071742 (28.06.2007)

Адрес для переписки:
105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр.1,
секция 1, этаж 3, "Евромаркпат"

(72) Автор(ы):

ЦЕРБАН Георг (DE),
ХАУСХЕРР Арндт (DE),
ХАММ Райнер (DE),
КОХ Гунтер (DE),
ШЛАРБ Керстин (DE),
ШМИТТ Хайнц-Петер (DE),
ВЕЙЕЛЛЬ Бьёрн (DE)

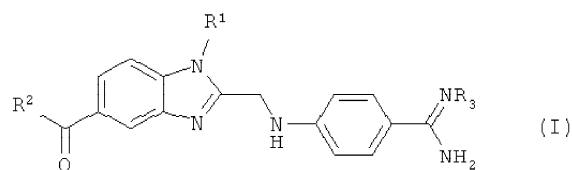
(73) Патентообладатель(и):

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

(54) УЛУЧШЕННЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4-(БЕНЗИМИДАЗОЛИЛМЕТИЛАМИНО)-БЕНЗАМИДОВ И ИХ СОЛЕЙ

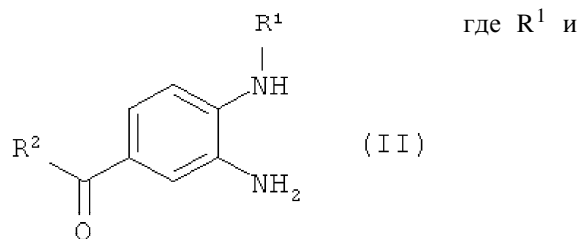
(57) Реферат:

Изобретение имеет отношение к способу получения необязательно замещенного 4-(бензимидазол-2-илметиламино)бензамидина формулы (I)

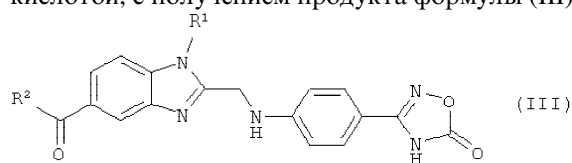


в которой R¹ обозначает метильную группу,
R² обозначает группу R²¹NR²², где R²¹
обозначает этильную группу, которая

замещена этоксикарбонильной группой, и R²² обозначает пиридин-2-ильную группу, R³ обозначает н-гексилоксикарбонильную группу, где на стадии (а) фенилдиамин формулы (II)



R² имеют значения, указанные для формулы (I), который реагирует с 2-[4-(1,2,4-оксадиазол-5-он-3-ил)фениламино]уксусной кислотой, с получением продукта формулы (III)



(56) (продолжение):

"3-Substituted-1,2,4-Oxadiazolin-5-one", Tetrahedron Letters, 1995, vol.36, no.25, pp.4471-4474. Liao Y et al. "New selective and potent 5-HT_{1B/1D} antagonists: chemistry and pharmaceutical evaluation of N-piperazinylphenyl biphenylcarboxamides and biphenylsulfonamides", Journal of Medicinal Chemistry, 2000, vol.43, no.3, pp.517-525.

где R¹ и R² имеют значения, указанные для формулы (I), который гидрируют при температуре в диапазоне от 30 до 60°C при давлении водорода, равном от 1 до 10 бар, над палладием на активированном древесном угле (Pd/C) в смеси ТГФ и воды, и затем, без какого-либо предварительного выделения продукта гидрирования, полученное таким образом соединение формулы (I), в которой R³ обозначает водород, в присутствии карбоната калия реагирует с соединением формулы (IV) R³-X (IV) где R³ имеет значения, указанные для формулы (I), и X обозначает подходящую отщепляющуюся группу. Технический результат - разработка упрощенного способа получения необязательно замещенного 4-(бензимидазол-2-илметиламино)бензамидина. 2 з.п. ф-лы, 9 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 271/06 (2006.01)*C07D 401/12* (2006.01)*C07D 413/14* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2008129376/04, 20.12.2006**(24) Effective date for property rights:
20.12.2006

Priority:

(30) Convention priority:
21.12.2005 DE 102005061623.2(43) Application published: **27.01.2010 Bull. 3**(45) Date of publication: **10.07.2012 Bull. 19**(85) Commencement of national phase: **21.07.2008**(86) PCT application:
EP 2006/070033 (20.12.2006)(87) PCT publication:
WO 2007/071742 (28.06.2007)

Mail address:

**105082, Moskva, Spartakovskij per., 2, str.1,
sektcija 1, ehtazh 3, "Evromarkpat"**

(72) Inventor(s):

**TsERBAN Georg (DE),
KhAUSKhERR Arndt (DE),
KhAMM Rajner (DE),
KOKh Gunter (DE),
ShLARb Kerstin (DE),
ShMITT Khajnts-Peter (DE),
VEJELL' B'ern (DE)**

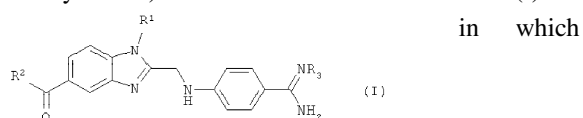
(73) Proprietor(s):

**BERINGER INGEL'KhAJM INTERNATsIONAL'
GMBKh (DE)****(54) IMPROVED METHOD OF PRODUCING 4-(BENZIMIDAZOLYL METHYLAMINO)-BENZAMIDES AND SALTS THEREOF**

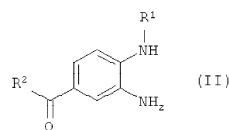
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

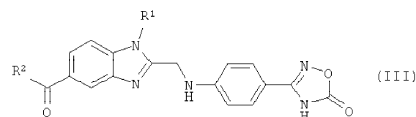
SUBSTANCE: invention relates to a method of producing optionally substituted 4-(benzimidazo-2-yl methylamino)benzamide of formula (I)



R^1 denotes a methyl group, R^2 denotes a $R^{21}NR^{22}$ group, where R^{21} denotes an ethyl group which is substituted with an ethoxycarbonyl group, and R^{22} denotes a pyridin-2-yl group, R^3 denotes an n-hexyloxycarbonyl group, where at step (a) phenyldiamine of formula (II)

where R^1 and R^2 assume values

given for formula (I), which reacts with 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-yl)phenylamino]acetic acid, to obtain a product of formula (III)



where

R^1 and R^2 assume values given for formula (I), which is hydrogenated at temperature from 30 to 60°C at hydrogen pressure from 1 to 10 bar, over palladium on activated charcoal (Pd/C) in a mixture of tetrahydrofuran and water, and then, without any preliminary extraction of the hydrogenation product, the obtained compound of formula (I), in which R^3 denotes hydrogen, in the presence of potassium carbonate reacts with a compound of formula (IV)

R³-X (IV), where R³ assumes values given for formula (I), and X denotes a suitable splitting group.

EFFECT: simple method of producing optionally

substituted 4-(benzimidazo-2-yl methylamino)benzamidine.

3 cl, 9 ex

R U 2 4 5 5 2 9 2 C 2

R U 2 4 5 5 2 9 2 C 2

Предпосылки создания изобретения

1. ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к способу получения необязательно замещенного 4-(бензимидазол-2-илметиламино)-бензамидина, в котором

(а) соответствующий необязательно замещенный диаминобензол конденсируют с 2-[4-(1,2,4-оксадиазол-5-он-3-ил)-фениламино]-уксусной кислотой и

(b) i) полученный таким образом продукт гидрируют и

ii) амидиновую группу необязательно карбонируют без предварительного выделения промежуточного продукта гидрирования.

Полученный таким образом 4-(бензимидазол-2-илметиламино)-бензамидин затем можно превратить в соль.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения соли необязательно замещенного 4-(бензимидазол-2-илметиламино)-бензамидина, в котором

(а) соответствующий необязательно замещенный диаминобензол конденсируют с 2-[4-(1,2,4-оксадиазол-5-он-3-ил)-фениламино]-уксусной кислотой,

(b) полученный таким образом продукт гидрируют и

(с) i) амидиновую группу необязательно карбонируют и

ii) без предварительного выделения промежуточного продукта карбонилирования отделяют искомую соль.

2. УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Замещенные (4-бензимидазол-2-илметиламино)-бензамидины, в особенности N-(2-пиридил)-N-(2-этоксикарбонилэтил)-амид 1-метил-2-[N-[4-(N-гексилоксикарбониламидино)фенил]-аминометил]-бензимидазол-5-илкарбоновой кислоты уже известны из заявки WO 98/37075, как активные вещества, обладающие способностью ингибировать тромбин и увеличивать тромбиновое время.

Основными типами показаний для применения соединения химической формулы I являются послеоперационное предупреждение тромбоза глубоких вен и предупреждение удара (предупреждение удара, обусловленного фибрилляцией предсердий, аббревиатура - ПУФП).

В WO 98/37075 предложено получать замещенные (4-бензимидазол-2-илметиламино)-бензамидины по реакции соответствующих замещенных (4-бензимидазол-2-илметиламино)-бензонитрилов с аммиаком. Эта технология является весьма сложной с производственной точки зрения и приводит к введению большого количества кислот, которые затем необходимо удалять.

В основу настоящего изобретения была положена задача разработки альтернативного способа получения замещенных (4-бензимидазол-2-илметиламино)-бензамидинов, с помощью которой можно исключить эту технологически сложную стадию.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно изобретению неожиданно было установлено, что замещенные 4-(бензимидазол-2-илметиламино)-бензамидины можно получить с высокими выходами и с использованием недорогих вспомогательных веществ, если

(а) соответствующий необязательно замещенный диаминобензол конденсируют с 2-[4-(1,2,4-оксадиазол-5-он-3-ил)-фениламино]-уксусной кислотой и

(b) i) полученный таким образом продукт гидрируют и

ii) амидиновую группу необязательно карбонируют предпочтительно - алкилгалогенформиатом в присутствии основания, предпочтительно - н-

гексилхлорформиатом, без предварительного выделения промежуточного продукта гидрирования.

Полученный таким образом 4-(бензимидазол-2-илметиламино)-бензамидин затем можно превратить в соль.

Согласно изобретению также неожиданно было установлено, что соли необязательно замещенных 4-(бензимидазол-2-илметиламино)-бензамидинов можно получить с высокими выходами и с использованием недорогих вспомогательных веществ, если

(а) соответствующий необязательно замещенный диаминобензол конденсируют с 2-[4-(1,2,4-оксадиазол-5-он-3-ил)-фениламино]-уксусной кислотой,

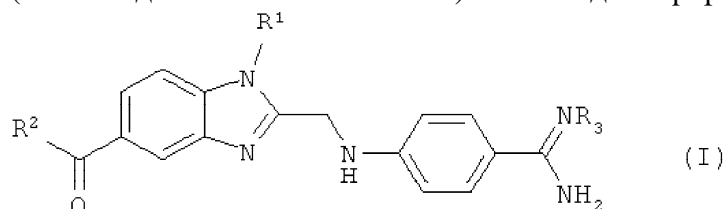
(b) полученный таким образом продукт гидрируют и

(с) i) амидиновую группу необязательно карбонируют и

ii) без предварительного выделения промежуточного продукта карбонилирования отделяют искомую соль.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Предпочтительным является способ получения необязательно замещенного 4-(бензимидазол-2-илметиламино)-бензамидина формулы (I)



в которой

R^1 обозначает C_1 - C_6 -алкильную или C_3 - C_7 -циклоалкильную группу,

R^2

(i) обозначает C_1 - C_6 -алкильную, C_3 - C_7 -циклоалкильную группу, необязательно замещенную C_1 - C_3 -алкильной группой, где C_1 - C_3 -алкильная группа может быть дополнительно замещена карбоксигруппой или группой, которая *in vivo* может быть превращена в карбоксигруппу,

или

(ii) обозначает группу $R^{21}NR^{22}$, в которой

R^{21} обозначает C_1 - C_6 -алкильную группу, которая может быть замещена карбоксигруппой, C_1 - C_6 -алкоксикарбонилем, бензилоксикарбонилем, C_1 - C_3 -алкилсульфониламинокарбонилем, фенилсульфониламинокарбонилем, трифторсульфониламиногруппой, трифторсульфониламинокарбонилем или 1Н-тетразолильной группой,

C_2 - C_4 -алкильную группу, замещенную гидроксигруппой, фенил- C_1 - C_3 -алкоксигруппой, карбокси- C_1 - C_3 -алкиламиногруппой, C_1 - C_3 -алкоксикарбонил- C_1 - C_3 -алкиламиногруппой, N-(C_1 - C_3 -алкил)-карбокси- C_1 - C_3 -алкиламиногруппой или N-(C_1 - C_3 -алкил)- C_1 - C_3 -алкоксикарбонил- C_1 - C_3 -алкиламиногруппой, где в указанных выше группах атом углерода, находящийся в α -положении по отношению к соседнему атому азота, не может быть замещенным, или пиперидинильную группу, необязательно замещенную C_1 - C_3 -алкильной группой, и

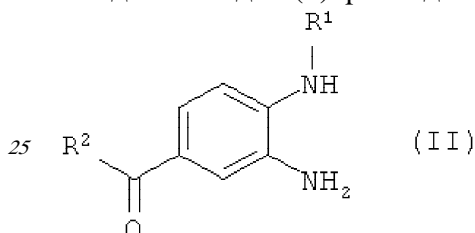
R^{22} обозначает атом водорода, C_1 - C_6 -алкильную группу, C_3 - C_7 -циклоалкильную группу, необязательно замещенную C_1 - C_3 -алкильной группой, или C_3 - C_6 -алкенильную или C_3 - C_6 -алкинильную группу, где ненасыщенный фрагмент может не

быть непосредственно связан с атомом азота группы $R^{21}NR^{22}$, фенильную группу, необязательно замещенную атомом фтора, хлора или брома, C_1 - C_3 -алкильной или C_1 - C_3 -алкоксигруппой, или бензильную, оксазолильную, изоксазолильную, тиазолильную, изотиазолильную, пиразолильную, пиридилильную, пиридинильную, пиразиновую, пиридазинильную, пирролильную, тиенильную или имидазолильную группу, необязательно замещенную C_1 - C_3 -алкильной группой, или

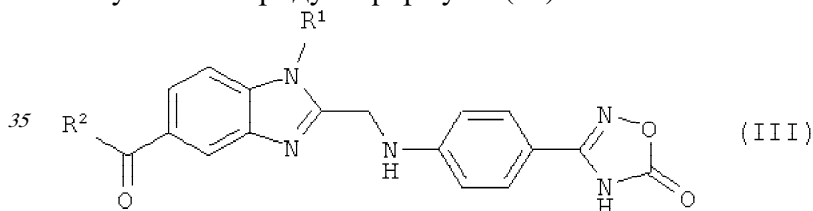
R^{21} и R^{22} вместе с расположенным между ними атомом азота обозначают 5-, 7-членную циклоалкилениминогруппу, необязательно замещенную карбоксигруппой или C_1 - C_4 -алкоксикарбонильной группой, с которым дополнительно может быть сконденсировано фенильное кольцо,

и R^3 обозначает атом водорода, C_1 - C_9 -алкоксикарбонильную, циклогексилокеикарбонильную, фенил- C_1 - C_3 -алкоксикарбонильную, бензоильную, p - C_1 - C_3 -алкилбензоильную или пиридинойильную группу, где этоксигруппа в положении 2 указанной выше C_1 - C_9 -алкоксикарбонильной группы может быть дополнительно замещена C_1 - C_3 -алкилсульфонильной или 2-(C_1 - C_3 -алкокси)-этильной группой,

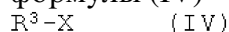
где на стадии (а) фенилдиамин формулы (II)



в которой R^1 и R^2 обладают значениями, указанными для формулы (I), вводят в реакцию с 2-[4-(1,2,4-оксадиазол-5-он-3-ил)-фениламино]-уксусной кислотой, полученный продукт формулы (III)



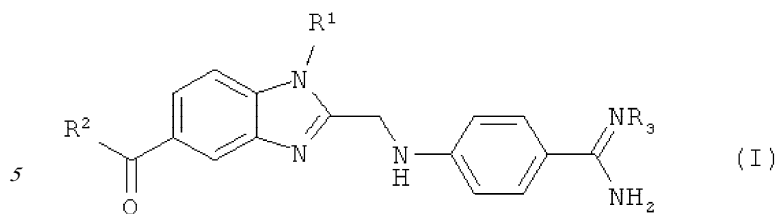
в которой R^1 и R^2 обладают значениями, указанными для формулы (I), гидрируют на стадии (b)i), и затем, без какого-либо предварительного выделения продукта гидрирования, полученное таким образом соединение формулы (I), в которой R^3 обозначает водород, на стадии (b)ii) необязательно вводят в реакцию с соединением формулы (IV)



в которой R^3 обладает значением, указанным для формулы (I), и X обозначает подходящую отщепляющуюся группу.

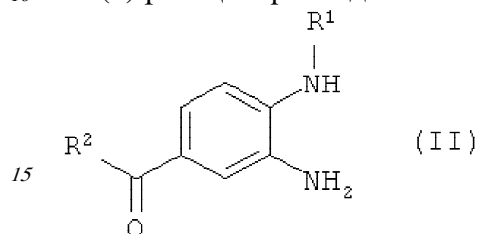
Полученный таким образом 4-(бензимидазол-2-илметиламино)-бензамидин после этого при необходимости можно превратить в соль, предпочтительно - в фармацевтически приемлемую соль, на другой стадии (с).

Другой предпочтительный способ получения соли необязательно замещенного 4-(бензимидазол-2-илметиламино)-бензамидина формулы (I)

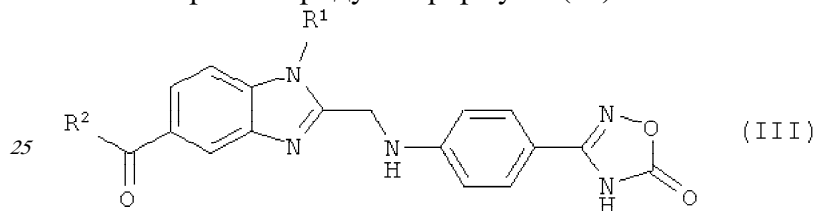


в которой R^1 - R^3 являются такими, как определено выше в настоящем изобретении, включает следующие стадии;

10 (а) реакции фенилдиамин формулы (II)



20 в которой R^1 и R^2 обладают значениями, указанными для формулы (I), с 2-[4-(1,2,4-оксадиазол-5-он-3-ил)-фениламино]-уксусной кислотой, (b) гидрирования полученного таким образом продукта формулы (III)



в которой R^1 и R^2 обладают значениями, указанными для формулы (I), и

30 (с) i) реакции полученного таким образом соединения формулы (I), в которой R^3 обозначает водород, с соединением формулы (IV)



в которой R^3 обладает значением, указанным для формулы (I), и

X обозначает подходящую отщепляющуюся группу, и

35 ii) осаждения искомой соли полученного таким образом соединения формулы (I), без предварительного выделения продукта карбонилирования.

Особенно предпочтительными являются предлагаемые в настоящем изобретении способы получения соединений формулы (I) или их солей, в которой

40 R^1 обозначает C_1 - C_3 -алкильную группу,

R^2 обозначает группу $R^{21}NR^{22}$, в которой

R^{21} обозначает C_1 - C_3 -алкильную группу, которая может быть замещена карбоксигруппой, C_1 - C_3 -алкоксикарбонилем,

и

45 R^{22} обозначает атом водорода, C_1 - C_3 -алкильную группу, пиридиновую группу, необязательно замещенную C_1 - C_3 -алкильной группой,

и

R^3 обозначает атом водорода или C_1 - C_8 -алкоксикарбонильную группу.

50 Наиболее предпочтительными являются предлагаемые в настоящем изобретении способы получения соединения формулы (I) или их солей, в которой

R^1 обозначает метильную группу,

R^2 обозначает группу $R^{21}NR^{22}$, в которой

R^{21} обозначает этильную группу, которая замещена этоксикарбонильной группой,
и

R^{22} обозначает пиридин-2-ильную группу,

и

R^3 обозначает н-гексилоксикарбонильную группу.

Предпочтительными солями являются метансульфонат, хлорид, малеат, тартрат, салицилат, цитрат и малонат соединения формулы (I). Особенно предпочтительной солью является метансульфонат.

Следующие варианты осуществления (A)-(F) предлагаемых в настоящем изобретении способов являются предпочтительными:

(A) Конденсацию на стадии (a) проводят в присутствии инертного разбавителя и связывающего воду агента.

Соответствующим образом замещенные диаминобензолы формулы (II) известны, например, из заявки WO 98/37075, например, из примера 25 (стадии a и b), или их можно получить аналогично описанным в этой заявке. Для гидрирования содержащего нитрогруппу предшественника с целью получения диаминобензола формулы (II) используемым растворителем может быть, например, толуол, изопропанол, триэтиламин, этанол, бутилацетат, этилацетат, метанол или смеси этих растворителей. Гидрирование предпочтительно проводят при давлении водорода, равном от 1 до 20 бар, но возможны и более высокие давления. Концентрация ароматического азотсодержащего соединения (эдукта) предпочтительно составляет от 10 до 40 мас.%; более предпочтительно, если он содержится в концентрации, равной от 20 до 30 мас.%. Используемым катализатором может быть, например, 5-10% палладий на древесном угле, а предпочтительно в качестве катализатора используют 2-20 мас.% влажного палладия на древесном угле в пересчете на ароматическое азотсодержащее соединение, что соответствует примерно 0,05-1 мас.% палладия в пересчете на ароматическое азотсодержащее соединение. Особенно предпочтительно использовать амиды 3-амино-4-метиламинобензойной кислоты, предпочтительно - N-(2-пиридил)-N-(2-этоксикарбонилэтил)-амид 3-амино-4-метиламинобензойной кислоты.

Используемыми инертными разбавителями могут быть апротонные неполярные растворители - такие как, например, алифатические или ароматические необязательно галогенированные углеводороды - или апротонные полярные растворители, такие как, например, простые эфиры и/или амиды или лактамы и/или их смеси.

Используемыми апротонными неполярными растворителями предпочтительно являются разветвленные или неразветвленные C_5 - C_8 -алифатические алканы, C_4 - C_{10} -циклоалканы, C_1 - C_6 -алифатические галогеналканы, C_6 - C_{10} -ароматические алканы или их смеси. Особенно предпочтительно использовать алканы, такие как пентан, гексан или гептан, циклоалканы, такие как циклогексан или метилциклогексан, галогеналканы, такие как дихлорметан, ароматические алканы, такие как бензол, толуол или ксилол или их смеси. Подходящими апротонными растворителями являются полярные простые эфиры, такие как, например, тетрагидрофуран (ТГФ), метилтетрагидрофуран, диоксан, трет-бутилметилэфир или диметоксиэтиловый эфир, или амиды, такие как, например, диметилформамид, или лактамы, такие как, например, N-метилпирролидон.

Связывающими воду агентами, которые можно использовать, являются гигроскопические соли, неорганические или органические кислоты или их

хлорангидриды, ангидриды алканфосфоновых кислот, молекулярные сита и производные мочевины. 1,1'-Карбонилдиимидазолы и ангидриды алканфосфоновых кислот являются предпочтительными, а ангидриды алканфосфоновых кислот являются особенно предпочтительными.

В предпочтительном варианте осуществления 1,1'-карбонилдиимидазол (КДИ) суспендируют в ТГФ и нагревают. Прибавляют 2-[4-(1,2,4-оксадиазол-5-он-3-ил)-фениламино]-уксусную кислоту. К ТГФ прибавляют соответствующим образом замещенный диаминобензол. Реакционную смесь перемешивают примерно при 50°C и затем, после прибавления уксусной кислоты, выпаривают и перемешивают с водой и твердое вещество отфильтровывают, промывают и сушат.

Во втором особенно предпочтительном варианте осуществления ангидриды алканфосфоновых кислот прибавляют в присутствии органического основания, предпочтительно - трет-амин, такого как, например, ДИПЭА, к раствору 2-[4-(1,2,4-оксадиазол-5-он-3-ил)-фениламино]-уксусной кислоты и соответствующим образом замещенного диаминобензола в ТГФ. Реакционную смесь перемешивают, предпочтительно - при температуре от -10 до 50°C, и затем, после прибавления уксусной кислоты, выпаривают. Ее объединяют со смесью этанол/вода и необязательно фильтрующим средством, например, кизельгуром (например, Clarcel®) и фильтруют в горячем виде. Затем вещество, осадившееся из охлажденного раствора, отфильтровывают, промывают и сушат.

(В) Стадию гидрирования (b)i) или (b) проводят в присутствии инертного разбавителя и катализатора гидрирования.

Особенно предпочтительным является способ, в котором гидрирование проводят при температуре в диапазоне от 0 до 100°C, предпочтительно - от 15 до 75°C, предпочтительно - от 30 до 60°C.

Также предпочтительным является способ, в котором гидрирование проводят при давлении, равном более чем от 0,5 до 100 бар, предпочтительно - при давлении, равном от 1 до 10 бар, предпочтительно - примерно при 1-4 бар.

Инертными разбавителями могут быть протонные растворители - такие как, например, спирты, карбоновые кислоты и/или вода, или апротонные полярные растворители, такие как, например, простые эфиры и/или амиды или лактамы и/или их смеси. Ко всем растворителям необязательно можно прибавить воду.

Используемыми протонными растворителями предпочтительно являются разветвленные или неразветвленные C₁-C₈-алканола, C₁-C₃-карбоновые кислоты или их смеси. Особенно предпочтительно использовать низшие спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол и изопропанол, карбоновые кислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная кислота и пропионовая кислота или их смеси. В качестве реакционной среды особенно предпочтительно использовать этанол и/или уксусную кислоту, которые необязательно могут содержать воду. Подходящие апротонные растворители включают полярные простые эфиры, такие как, например, тетрагидрофуран, диоксан или диметоксиэтиловый эфир, или амиды, такие как, например, диметилформамид, или лактамы, такие как, например, N-метилпирролидон. Предпочтительно использовать растворители, обладающие небольшой склонностью к воспламенению.

Подходящими катализаторами гидрирования обычно являются переходные металлы, такие как, например, никель, платина или палладий, или их соли или оксиды. Предпочтительными являются никель Ренея, оксид платины и палладий на инертном носителе, предпочтительно - палладий на активированном древесном угле (Pd/C).

Предпочтительными являются способы, в которых продукт, полученный на стадии (а), во время гидрирования используют в массовом отношении к количеству катализатора гидрирования, составляющем от 1:1 до 1000:1, предпочтительно - от 5:1 до 100:1.

5 В предпочтительном варианте осуществления стадии (b) продукт, полученный на стадии (а), растворяют в этаноле и после прибавления уксусной кислоты и при давлении водорода, равном 2 бар, гидрируют с помощью увлажненного водой 10% Pd/C при температуре окружающей среды. Катализатор отфильтровывают и
10 прибавляют п-толуолсульфоновую кислоту, растворенную в 90 мл этанола или в 90 мл воды. Предпочтительно используют водный раствор п-толуолсульфоновой кислоты. Полученный тозилат 4-(бензимидазол-2-илметиламино)-бензамидина осаждают, отфильтровывают и промывают несколькими порциями этанола.

15 В особенно предпочтительном варианте осуществления стадии (b) продукт, полученный на стадии (а), растворяют в смеси этанол/вода и при давлении водорода, равном 4 бар, гидрируют с помощью увлажненного водой 10% Pd/C при 60°C. Катализатор отфильтровывают и прибавляют п-толуолсульфоновую кислоту (твердую или растворенную в 90 мл этанола или в 90 мл воды). Предпочтительно
20 использовать твердую п-толуолсульфоновую кислоту. Полученный тозилат 4-(бензимидазол-2-илметиламино)-бензамидина осаждают, отфильтровывают и промывают несколькими порциями этанола.

В предпочтительном варианте осуществления стадии (b)i) продукт, полученный на стадии (а), растворяют в смеси ТГФ и воды (примерно 7:3 в объемном отношении) и
25 при давлении водорода, равном 4 бар, гидрируют с помощью увлажненного водой 10% Pd/C примерно при 40°C. После гидрирования раствор фильтруют и фильтр промывают смесью ТГФ/вода (7:3). Фильтрат разбавляют ТГФ и водой и объединяют с карбонатом калия.

30 Затем, в соответствии с одним вариантом способа, можно непосредственно провести карбонилирование на стадии (b)ii). Для этого после отделения катализатора без промежуточного выделения продукта гидрирования фильтрат объединяют с вспомогательным основанием и вводят в реакцию с карбонилирующим реагентом. Карбонилирующие реагенты и основания, которые можно использовать, а также
35 возможные растворители и подходящие диапазоны температуры более подробно описаны в разделе (E). Реакцию предпочтительно проводят с карбонатом калия и при температуре от 10-50°C, предпочтительно - 10-20°C.

После завершения реакции суспензию нагревают примерно при 50°C, например,
40 так, что образуется прозрачная двухфазная смесь. Нижняя, водная фаза содержит много неорганических веществ и ее можно отделить до отгонки ТГФ и заменяют на ацетон, из которого соединение формулы (I) кристаллизуют путем прибавления воды.

Возможные варианты обработки.

В одном варианте реакции после отделения содержащей неорганические вещества
45 водной фазы и отгонки ТГФ растворитель можно заменить на бутилацетат. Затем кристаллизацию соединения формулы (I) проводят после водной экстракции органической фазы и удаления остаточной воды с помощью азеотропной перегонки.

(C) Для получения 2-[4-(1,2,4-оксадиазол-5-он-3-ил)фениламино]уксусной
50 кислоты 2-[4-(1,2,4-оксадиазол-5-он-3-ил)анилин вводят в реакцию со сложным эфиром 2-галогенуксусной кислоты, предпочтительно этилбромацетатом, в присутствии слабого основания, предпочтительно третичного амина, такого как, например, триэтиламин, или карбоната щелочного металла, такого как, например,

карбонат натрия в инертном растворителе, и полученный сложный эфир-2-[4-(1,2,4-оксадиазол-5-он-3-ил)фениламино]уксусной кислоты омыляют.

Использующимися инертными разбавителями могут быть протонные растворители, такие как, например, спирты, и/или вода, или апротонные полярные растворители, такие как, например простые эфиры и/или амиды или лактамы и/или их смеси. Ко всем растворителям необязательно можно прибавить воду.

Использующимися протонными растворителями предпочтительно являются вода или разветвленные или неразветвленные C₁-C₈-алканола или их смеси. Особенно предпочтительно использовать воду или низшие спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол и изопропанол или их смеси. В качестве реакционной среды еще более предпочтительно использовать этанол и он необязательно может содержать воду. Также можно использовать изопропанол, необязательно вместе с водой. Однако наиболее подходящим растворителем является вода. Подходящими апротонными растворителями являются полярные простые эфиры, такие как, например, тетрагидрофуран или диметоксиэтиловый эфир, или амиды, такие как, например, диметилформамид, или лактамы, такие как, например, N-метилпирролидон.

В особенно предпочтительном варианте осуществления этилбромацетат добавляют в суспензию 2-[4-(1,2,4-оксадиазол-5-он-3-ил)анилина и карбоната натрия в смеси вода/изопропанол или предпочтительно в смеси вода/этанол и перемешивают при 35-45°C. Охлажденную суспензию фильтруют с отсасыванием, промывают несколькими порциями воды и этанола и сушат.

Омыление предпочтительно проводят в протонном растворителе гидроксидом щелочного металла или щелочноземельного металла, предпочтительно гидроксидом лития, натрия или калия.

В особенно предпочтительном варианте осуществления сложный эфир 2-[4-(1,2,4-оксадиазол-5-он-3-ил)фениламино]уксусной кислоты суспендируют в воде или предпочтительно в смеси вода/этанол и медленно объединяют с водным раствором NaOH при температуре окружающей среды. Суспензия превращается в раствор и ее нагревают при температуре от 45 до 75°C. К полученному таким образом раствору прибавляют HCl до установления pH, равного примерно 5, или предпочтительно pH, равного 3. Твердое вещество отделяют и промывают холодной водой и холодным этанолом и МТБЭ.

(D) Для получения 2-[4-(1,2,4-оксадиазол-5-он-3-ил)анилина, 4-аминофениламидоксим вводят в реакцию с диалкилкарбонатом, предпочтительно диметилкарбонатом или диэтилкарбонатом, в присутствии основания, предпочтительно алкоксида щелочного металла, предпочтительно метоксида натрия, этоксида натрия или трет-бутоксидка калия.

4-Аминофениламидоксим можно получить, например, по реакции 4-аминобензонитрила с гидроксиламингидрохлоридом.

В особенно предпочтительном варианте осуществления метоксид натрия или предпочтительно этоксид натрия при 65-75°C, предпочтительно при 70-75°C, прибавляют к суспензии 4-аминофениламидоксима в этаноле и промывают этанолом. После 15 мин перемешивания по каплям прибавляют диэтилкарбонат или предпочтительно диметилкарбонат. После проведения реакции в течение 2-4 ч смесь охлаждают и этанол отгоняют при 120 мбар и 40°C. Остаток растворяют в воде и после нагревания значение pH доводят до 10-12 с помощью разбавленного вдвое концентрированного раствора гидроксид натрия, затем до pH<6, предпочтительно до pH<4, особенно предпочтительно до pH 2-3, путем подкисления концентрированной

хлористоводородной кислотой и медленно охлаждают. Раствор превращается в суспензию, которую фильтруют и несколько раз промывают холодной водой и этанолом.

5 (Е) Для получения соли соединения формулы (I), в которой R^3 не обозначает водород, путем карбонилирования соединения формулы (I), в которой R^3 обозначает водород, и осаждения искомой соли до выделения продукта карбонилирования, на первой частичной стадии (с)і) соединение формулы (I), в которой R^3 обозначает
10 водород, вводят в реакцию с карбонилирующим реагентом R^3 -X, где R^3 обладает указанными выше значениями, кроме водорода, и X обозначает отщепляющуюся группу. X предпочтительно может обозначать галоген, такой как, например, хлор или бром, или п-толуолсульфонильную, метансульфонильную или
15 трифторметанметансульфонильную группу. Для получения соединения формулы (I), в которой R^3 обозначает н-гексил, особенно предпочтительным является н-гексилхлорформиат. Реакцию предпочтительно проводят при температуре от 10 до 50°C, более предпочтительно - при температуре от 10 до 20°C в присутствии основания. Используемым основанием предпочтительно может являться карбонат щелочного металла, такой как, например, карбонат калия или карбонат натрия,
20 гидрокарбонат щелочного металла, такой как, например, гидрокарбонат натрия или гидрокарбонат калия, или третичный амин, такой как, например, триэтиламин. Предпочтительно использовать карбонат калия. Реакцию можно, например, проводить в смесях воды и ацетона или воды и ТГФ; предпочтительной является смесь
25 вода/ацетон.

После завершения реакции прозрачную двухфазную смесь можно получить путем нагревания суспензии, например, примерно до 50°C, так чтобы можно было легко отделить водную фазу, которая содержит много неорганических веществ.

30 Затем можно заменить растворитель. Подходящие растворители включают, например, кетоны или сложные эфиры, такие как МИБК, бутилацетат, этилацетат, пропилацетат, изопропилацетат или изобутилацетат. Особенно предпочтительными являются МИБК и бутилацетат. Органическую фазу промывают водной смесью для удаления полярных примесей. Затем остаточную воду удаляют с помощью
35 азеотропной перегонки, а затем продукт кристаллизуют и отделяют или, например, объединяют с ацетоном для проведения частичной стадии с)іі), однако без промежуточного выделения и затем, путем прибавления соответствующей кислоты, например, метансульфоновой кислоты для получения метансульфоната, искомую соль осаждают и сразу же отделяют.

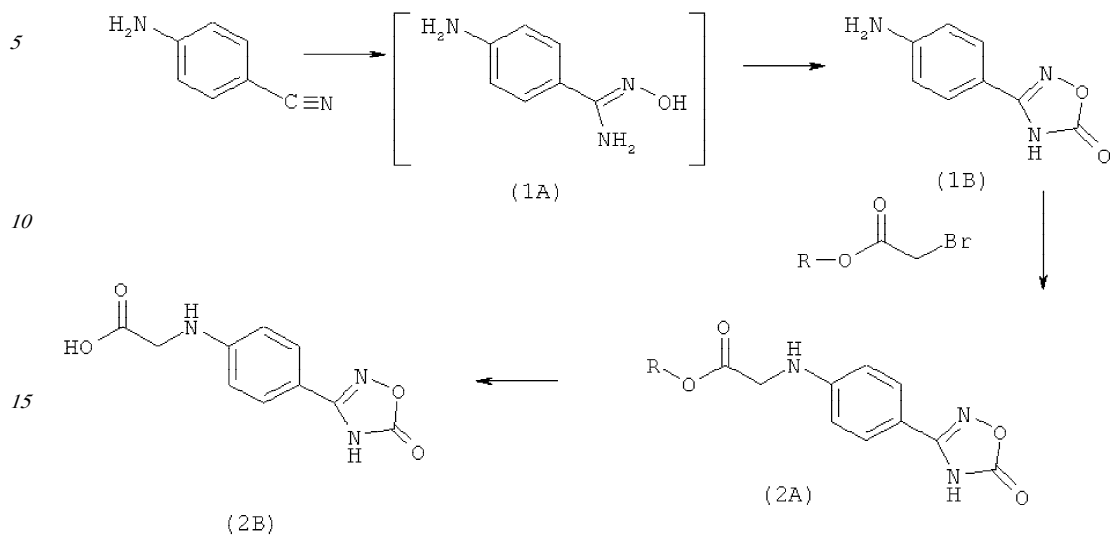
40 (F) Для осаждения конкретной соли с использованием соединения формулы (I) в качестве исходного вещества получают раствор соединения формулы (I), необязательно при нагревании, и затем прибавляют соответствующую кислоту, необязательно в виде раствора. Для кристаллизации соли смесь можно охладить.
45 Затем соль отделяют. Подходящие растворители включают, например, ацетон или смесь ацетона и этанола.

Количество растворителя, использующегося для приготовления раствора субстрата, необязательно можно увеличить. Это позволяет провести фильтрование с получением прозрачного раствора до прибавления кислоты.

50 Получение 2-[4-(1,2,4-оксадиазол-5-он-3-ил)-фениламино]-уксусной кислоты, необходимой для использования в качестве промежуточного продукта, из 4-аминобензонитрила, иллюстрируется приведенной ниже схемой реакций:

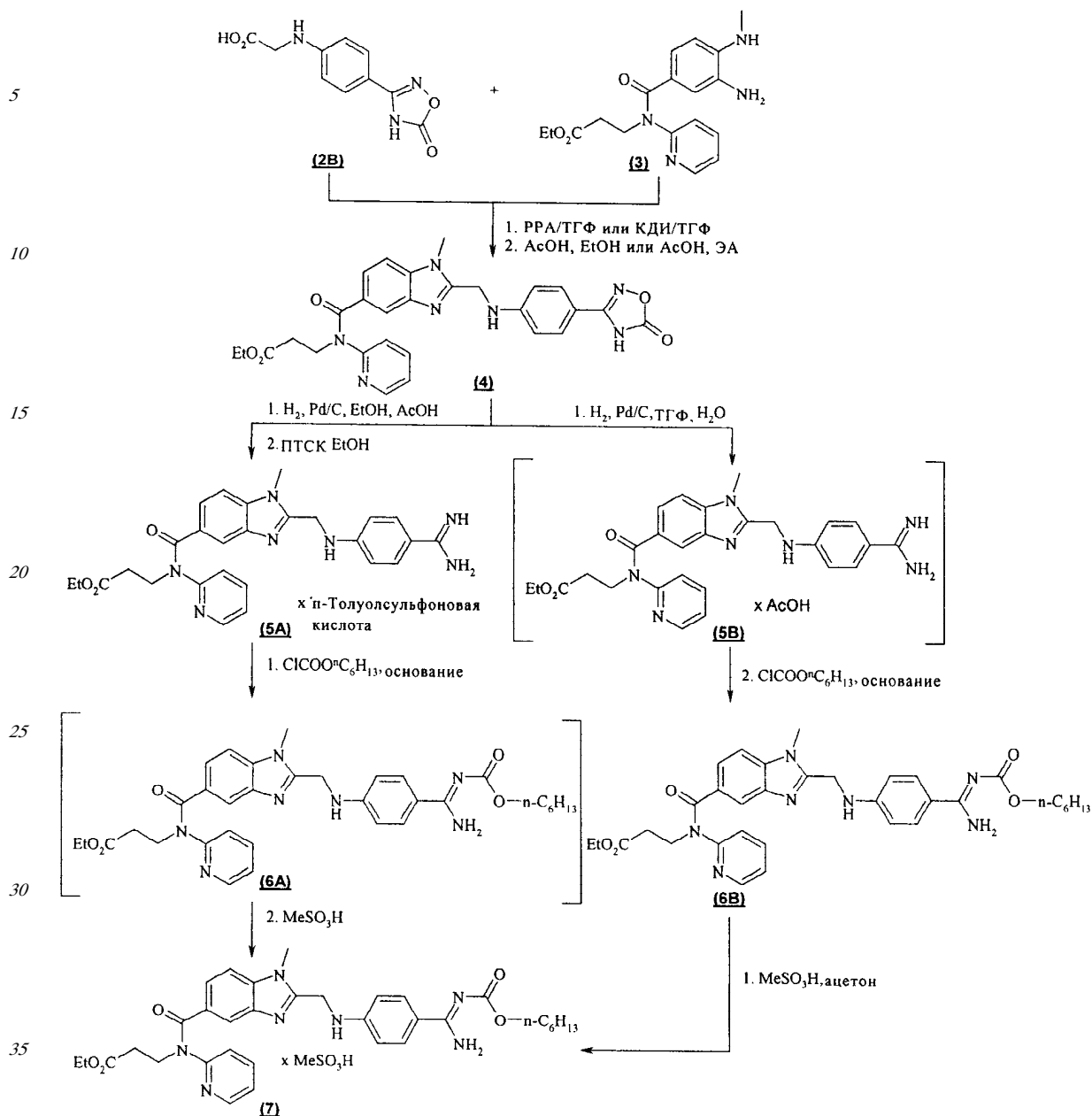
Схема I

(Невыделенные промежуточные вещества, заключенные в квадратные скобки, в разных вариантах способа необязательно могут быть разными. Представлен предпочтительный вариант осуществления.)



Получение 4-(бензимидазол-2-илметиламино)-бензамидина в качестве примера представлено на приведенной ниже схеме реакций:

Схема II



Обработку для отдельных реакций можно проводить обычным образом, например, путем отделения вспомогательных веществ реакции, удаления растворителей и выделения чистого конечного продукта из остатка с помощью кристаллизации, перегонки, экстракции или хроматографии.

После проведения описанных выше реакций полученное таким образом соединение формулы (I) можно превратить в физиологически приемлемую соль. Физиологически приемлемые соли могут быть солями с неорганическими или органическими кислотами или, если соединение содержит карбоксигруппу, с неорганическими или органическими основаниями. Примеры кислот, используемых для этой цели, включают метансульфовую кислоту, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, фумаровую кислоту, янтарную кислоту, молочную кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту и малеиновую кислоту. Примеры оснований, которые можно использовать, включают гидроксид натрия, гидроксид калия, циклогексиламин, этаноламин, диэтаноламин и триэтаноламин. Соединение формулы (6) предпочтительно превращают в его мезилат.

Способ, предлагаемый в настоящем изобретении, проиллюстрирован приведенными ниже примерами. Специалист в данной области техники должен понимать, что эти примеры предназначены только для иллюстрации и их не следует рассматривать в качестве ограничивающих.

Примеры

Выше и ниже в настоящем изобретении используются следующие аббревиатуры:

АсОН	уксусная кислота
АМАБА N-(2-пиридил)-N-(2-этоксикарбонилэтил)-амид 3-амино-4-метиламинобензойной кислоты	
КДИ	1,1'-карбонилдимидазол
ДИПЭА	диизопропилэтиламин
ЭА	этилацетат
EtOH	этанол
HCl	хлористоводородная кислота
МИБК	метилизобутилкетон (4-метил-2-пентанон)
МТБЭ	метил-трет-бутиловый эфир
NaOH	гидроксид натрия
NMP	N-метилпирролидон
АПС	ангидрид пропансульфоновой кислоты
ПТСК	p-толуолсульфоновая кислота
КТ	комнатная температура
ТГФ	тетрагидрофуран

Пример 1

Получение 2-[4-(1,2,4-оксадиазол-5-он-3-ил)-анилина (1):

Вариант 1:

(1A)

В сосуд для проведения реакций помещают 118,6 г (1 моль) 4-аминобензонитрила и 68,9 г (0,65 моль) карбоната натрия в 500 мл этанола и 100 мл воды и смесь нагревают при 60°C. К этой суспензии по каплям медленно прибавляют 76,4 г (1,1 моль) гидроксиламингидрохлорида, растворенного в 100 мл воды. Затем смесь перемешивают в течение ночи при 60°C. Во время охлаждения до 0-5°C вещество осаждается, его отфильтровывают и несколько раз промывают всего с помощью 150 мл холодной воды и 100 мл холодного этанола. В заключение смесь промывают с помощью 50 мл МТБЭ и получают 178,4 г влажного продукта. Его сушат при 35°C в вакууме.

Выход: 135,4 г светло-бежевого вещества (89,5% от теоретического значения), температура плавления: от 169,5°C (с разложением); чистота: >98% по площади пика в ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография).

(1B)

25,02 г (0,46 моль) Метоксида натрия порциями прибавляют к суспензии 60,5 г (1A) (0,4 моль) в 400 мл этанола при 70-75°C и промывают с помощью 20 мл этанола.

После 15 мин перемешивания по каплям прибавляют 47,25 г (0,4 моль)

диэтилкарбоната. После проведения реакции в течение 3 ч смесь охлаждают до 40°C и этанол отгоняют при 120 мбар и 40°C. Получают темный остаток. Его растворяют при 40-45°C в 350 мл воды и после нагревания до 70°C значение pH сначала доводят до 11 путем медленного прибавления разбавленного вдвое концентрированного раствора гидроксида натрия; затем до pH 5,5 путем подкисления концентрированной хлористоводородной кислотой и медленно охлаждают. Раствор переходит в суспензию, которую фильтруют и несколько раз промывают всего с помощью 150 мл холодной воды и 50 мл этанола. Получают 88,7 г влажного вещества, которое сушат

при 35°C в вакууме. Выход: 62 г темного вещества (87,5% от теоретического значения); температура плавления: от 178°C (с разложением); чистота: >98% по площади пика в ВЭЖХ.

Вариант 2:

(1А)

В сосуд для проведения реакций помещают 41,3 г (0,35 моль) 4-аминобензонитрила и 36,5 г (0,53 моль) гидроксиламингидрохлорида в 175 мл этанола и смесь нагревают при 60°C. К этой суспензии по каплям медленно прибавляют 170,1 г (0,53 моль) раствора этоксида натрия (-21% в этаноле). Затем смесь перемешивают в течение ночи при 60°C. Во время охлаждения до 0-5°C вещество осаждается, его отфильтровывают и несколько раз промывают всего с помощью 70 мл холодного этанола. Получают примерно 86 г влажного продукта. Затем его используют без обработки.

(1В)

32 г (0,35 моль) Диметилкарбоната прибавляют к суспензии 86 г (1А) в 270 мл этанола. При 65-75°C прибавляют 125 г (0,38 моль) раствора этоксида натрия (~21% в этаноле) и промывают с помощью 20 мл этанола. После проведения реакции в течение 3 ч смесь охлаждают до 40°C и этанол отгоняют при 120 мбар и 40°C.

Получают темный остаток. Его растворяют при 40-45°C в 280 мл воды и после нагревания до 70°C значение рН сначала доводят до 11 путем медленного прибавления разбавленного вдвое концентрированного раствора гидроксида натрия; затем до рН 3-4 или предпочтительно - до рН 2-3 путем подкисления концентрированной хлористоводородной кислотой и медленно охлаждают. Раствор переходит в суспензию, которую фильтруют и несколько раз промывают всего с помощью 50 мл холодной воды и 20 мл этанола. Получают примерно 88 г влажного вещества, которое сушат максимально при 50°C в вакууме.

Выход: 48 г бежевого вещества (77,5% от теоретического значения); температура плавления: от 178°C (с разложением); чистота: >98% по площади пика в ВЭЖХ.

Пример 2

Получение 2-[4-(1,2,4-оксадиазол-5-он-3-ил)-фениламино]-уксусной кислоты (2):

Вариант 1:

(2А)

При температуре окружающей среды 83,5 г (0,5 моль) этилбромацетата добавляют в суспензию 70,86 г (0,4 моль) (1В) и 26,5 г (0,25 моль) карбоната натрия в 600 мл смеси вода/изопропанол и перемешивают в течение ночи. Реакционная смесь обладает окраской от красновато-коричневой до оранжевой. Суспензию охлаждают до 0°C, фильтруют с отсасыванием, промывают несколькими порциями по 300 мл воды и 150 мл этанола (106 г влажного светло-коричневого вещества) и сушат при 35°C в вакууме.

Выход: 92,44 г коричневатого вещества (87,7% от теоретического значения) температура плавления: от 186,1°C (с разложением); чистота: >98% по площади пика в ВЭЖХ.

(2В)

Полученный таким образом сложный эфир (2А) (86,9 г; 0,33 моль) суспендируют в 400 мл воды и при КТ по каплям медленно прибавляют 120 г 45% NaOH. Суспензия превращается в раствор и становится красноватой (рН 12,5). Ее нагревают при ~60°C и омыляют в течение 1 ч. К полученному раствору порциями прибавляют HCl (37% или предпочтительно концентрированную HCl) до рН 5. Его охлаждают до 0°C. Твердое вещество отфильтровывают с отсасыванием и промывают несколькими порциями холодной воды, всего с помощью 400 мл, а также с помощью 40 мл

холодного этанола и МТБЭ. Получают 81,4 г влажного темного вещества. Его сушат при 35°C в вакууме.

Выход: 76,7 г вещества (98% от теоретического значения); температура плавления: от 193°C (с разложением); чистота: >99% по площади пика в ВЭЖХ.

Вариант 2:

(2А)

При 45°C 60,2 г (0,36 моль) этилбромацетат добавляют в суспензию 53,2 г (0,3 моль) (1В) и 19,1 г (0,18 моль) карбоната натрия в 500 мл смеси вода/этанол (от 90:10 до 95:5) и необязательно перемешивают в течение ночи. Реакционная смесь обладает окраской от красновато-коричневой до оранжевой. Суспензию охлаждают до 0°C, фильтруют с отсасыванием, промывают несколькими порциями по 100 мл этанола и сушат максимально при 50°C в вакууме.

Выход: 69,5 г коричневатого-бежевого вещества (87,7% от теоретического значения); температура плавления: от 186,1°C (с разложением); чистота: >98% по площади пика в ВЭЖХ.

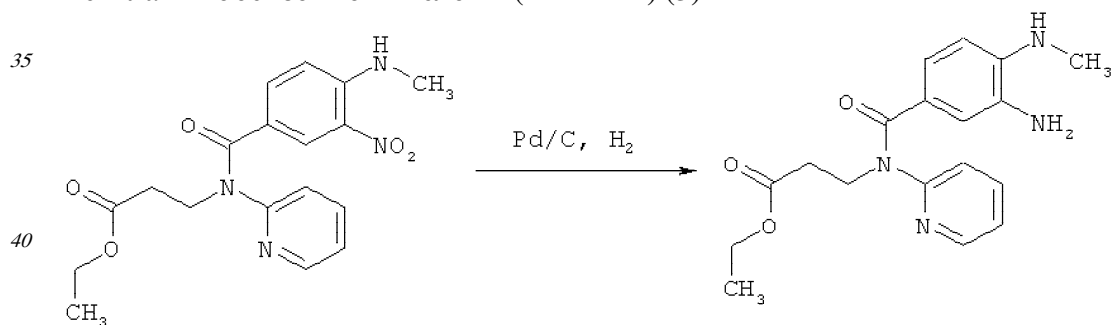
(2В)

Полученный таким образом сложный эфир (2А) (86,9 г; 0,33 моль) суспендируют в 400 мл воды или предпочтительно в смеси этанол/вода (1:1) и при КТ по каплям медленно прибавляют 120 г 45% NaOH. Суспензия превращается в раствор и становится красноватой (pH 12,5). Ее нагревают при ~60°C и омыляют в течение 1 ч. К полученному раствору порциями прибавляют HCl (37% или предпочтительно концентрированную HCl) до pH 3. Его охлаждают до 0°C. Твердое вещество отфильтровывают с отсасыванием и промывают несколькими порциями холодной воды, всего с помощью 400 мл, а также с помощью 40 мл холодного этанола. Получают 81,4 г влажного вещества. Его сушат при 35°C в вакууме.

Выход: 76,7 г вещества (98% от теоретического значения); температура плавления: от 193°C (с разложением); чистота: >99% по площади пика в ВЭЖХ.

Пример 3

Получение N-(2-пиридил)-N-(2-этоксикарбонилэтил)-амида 3-амино-4-метиламинобензойной кислоты (АМАБА) (3)



Вариант А: Pd/C 5%

150 г (0,4 моль) N-(2-Пиридил)-N-(2-этоксикарбонилэтил)-амида 4-метиламино-3-нитробензойной кислоты, 12 г 5% палладия на древесном угле в качестве катализатора и 627 мл этилацетата помещают в автоклав для гидрирования. Смесь гидрируют в атмосфере водорода при давлении 3-4 бар при 35-55°C, пока потребление водорода не станет постоянным (1-2 ч). После охлаждения до 20°C после гидрирования раствор отфильтровывают от катализатора и выпаривают в вакууме с помощью роторного испарителя. Остаток растворяют в 650 мл изопропанола, отгоняют до половины исходного объема и охлаждают до 5-10°C. Через 4 ч полученную суспензию

фильтруют и выделенный таким образом осадок промывают порциями, всего с помощью 100 мл изопропанола. Полученное твердое вещество сушат в вакуумном сушильном шкафу при 50°C.

Выход: 114,2 г (скорректированный - 83% от теоретического значения)

Вариант В: Pd/C 10%

25 г (0,07 моль) N-(2-Пиридил)-N-(2-этоксикарбонилэтил)-амида 4-метиламино-3-нитробензойной кислоты, 2,5 г 10% палладия на древесном угле в качестве катализатора и 83 мл этилацетата помещают в автоклав для гидрирования. Смесь гидрируют в атмосфере водорода при давлении 3-4 бар при 50°C, пока потребление водорода не станет постоянным (4-5 ч). После охлаждения до 20°C после гидрирования раствор отфильтровывают от катализатора и выпаривают в вакууме с помощью роторного испарителя. Остаток растворяют в теплом состоянии в небольшом количестве этилацетата и объединяют с 68 мл толуола. После охлаждения до 5°C смесь выдерживают в течение 1 ч при перемешивании, затем осадок отфильтровывают и промывают толуолом. Полученный продукт сушат при 40°C в вакуумном сушильном шкафу. Выход: 20,9 г (скорректированный - 91% от теоретического значения).

Пример 4

Получение N-(2-пиридил)-N-(2-этоксикарбонилэтил)-амида 1-метил-2-[N-[4-(1,2,4-оксадиазол-5-он-3-ил)фенил]-аминометил]-бензимидазол-5-илкарбоновой кислоты (4):

Вариант А: КДИ в качестве реагента сочетания

11,35 г (70 ммоль) 1,1'-Карбонилдимидазол суспендируют в 100 мл ТГФ и нагревают до 50°C. Порциями прибавляют 14,23 г (60,5 ммоль) (2 В). 17,1 г (50 ммоль) АМРВА растворяют в 37 мл ТГФ при нагревании до 50°C. Примерно через 90 мин суспензию добавляют в раствор АМРВА и промывают с помощью 20 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивают в течение примерно 18 ч и затем, после прибавления 100 мл уксусной кислоты, кипятят с обратным холодильником, так что ТГФ отгоняется. Примерно через 1 ч смесь объединяют с 400 мл воды и перемешивают. Раствор охлаждают, осадившееся розовое твердое вещество отфильтровывают и промывают 2 порциями по 20 мл воды и сушат максимально при 50°C в вакууме. Выход: 24,8 г вещества (75% от теоретического значения); температура плавления: от 167°C с разложением (ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия)); чистота: >95% по площади пика в ВЭЖХ.

Вариант В: АПС в качестве реагента сочетания

34,2 г (0,1 моль) АМАБА, 27,5 г (0,12 моль) (2В) и 30,3 г (0,23 моль) ДИПЭА помещают в 170 мл ТГФ и охлаждают до температуре, немного меньшей температуры окружающей среды. Затем прибавляют 85 г (0,13 моль) АПС (в виде ~50% раствора в этилацетате). Смесь перемешивают в течение еще 90 мин и затем растворитель отгоняют. В заключение прибавляют 73,5 г уксусной кислоты и смесь нагревают до внутренней температуры, равной 90°C. Затем прибавляют 400 мл этанола или предпочтительно 400 мл смеси этанол/вода (примерно 85:15) и кизельгур в качестве вспомогательного фильтрующего средства (например, Clarcel®) и смесь фильтруют в горячем виде. Раствор охлаждают, осадившееся твердое вещество отфильтровывают и промывают 2 порциями по 50 мл этанола и сушат максимально при 50°C в вакууме.

Выход: 56 г вещества (85% от теоретического значения); температура плавления: от 167°C с разложением (ДСК); чистота: >95% по площади пика в ВЭЖХ.

Вариант С: Пивалоилхлорид в качестве реагента сочетания

96 г (0,41 моль) (2В) суспендируют в 250 мл NMP и 550 мл ТГФ при 0°C.

Разбавленную суспензию последовательно объединяют с 48 г (0,4 моль) пивалоилхлорида и 52 г (0,4 моль) ДИПЭА и перемешивают в течение 30 мин. Затем прибавляют 125 г (0,36 моль) АМАБА, растворенного в 800 мл уксусной кислоты, и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. ТГФ отгоняют в слабом вакууме и при нагревании прибавляют 1600 мл воды. Твердое вещество отделяют при 5°C, промывают с помощью 550 мл воды и сушат в течение ночи в сушильном шкафу с циркуляцией воздуха максимально при 50°C.

Выход: 183 г (76%)

чистота: >95% по площади пика в ВЭЖХ.

Пример 5

Получение N-(2-пиридил)-N-(2-этоксикарбонилэтил)-амида 1-метил-2-[N-[4-амидинофенил]-аминометил]-бензимидазол-5-илкарбоновой кислоты (5A)

Вариант А: Гидрирование (4) в этаноле

37,3 г (56,4 ммоль) (4) растворяют в 900 мл этанола и после прибавления 10 мл уксусной кислоты смесь гидрируют при равном 2 бар давлении водорода с использованием 4 г увлажненного водой 10% Pd/C при КТ. Катализатор отфильтровывают и прибавляют 17 г (89,4 ммоль) ПТСК, растворенного в 180 мл этанола. Осаждается тозилат (5A), его отфильтровывают и промывают несколькими порциями по 150 мл этанола.

Получают влажное вещество, которое сушат в вакууме при 35°C.

Выход: 34,5 г светло-бежевого вещества (91,3% от теоретического значения); температура плавления: 187°C (ДСК); чистота: >98% по площади пика в ВЭЖХ.

Вариант В: Гидрирование (4) в смеси этанол/вода

37,3 г (56,4 ммоль) (4) Растворяют в 400 мл смеси этанол/вода (90:10) и гидрируют при равном 4 бар давлении водорода с использованием 4 г увлажненного водой 10% Pd/C при 60°C. Катализатор отфильтровывают и прибавляют 11,5 г (60,6 ммоль) ПТСК. Во время выпаривания осаждается тозилат (5A). Суспензию охлаждают, вещество отфильтровывают и промывают несколькими порциями по 150 мл смеси этанол/вода. Получают влажное вещество, которое сушат в вакууме при 35°C.

Выход: 33,7 г светло-бежевого вещества (89% от теоретического значения); температура плавления: 187°C (ДСК); чистота: >98% по площади пика в ВЭЖХ.

Вариант С: Гидрирование (4) в смеси ТГФ/вода

30,0 г (45,3 ммоль) (4) растворяют в 90 мл смеси ТГФ/вода (1:1) при температуре окружающей среды, объединяют с 4 г увлажненного водой 10% Pd/C и гидрируют при давлении 4 бар и 60°C. Катализатор отфильтровывают, промывают с помощью примерно 40 мл смеси ТГФ/вода (1:1) и фильтрат направляют на следующую стадию без обработки или отделяют, как описано выше, путем прибавления 13,6 г (72 ммоль) ПТСК, растворенного в 100 мл воды, и охлаждения.

Пример 6

Получение N-(2-пиридил)-N-(2-этоксикарбонилэтил)-амида 1-метил-2-[N-[4-(N-н-гексилоксикарбониламидино)фенил]-аминометил]-бензимидазол-5-илкарбоновой кислоты (6B)

Соединение, полученное в соответствии с примером 4, известным образом вводят в реакцию с н-гексилхлорформиатом в присутствии основания.

Вариант А: Ацилирование (5A) в смеси ацетон/вода

55 г (81,9 ммоль) (5A), растворенного в 437 мл ацетона и 273 мл воды, объединяют с 16,4 г (99,6 ммоль) н-гексилхлорформиата в присутствии 34 г (246 ммоль) карбоната калия при температуре, равной примерно 15°C. После завершения реакции

осадившийся продукт отфильтровывают и промывают смесью ацетон/вода. При необходимости его можно при нагревании повторно растворить примерно в 270 мл ацетона и затем профильтровать. После фильтрования вещество повторно кристаллизуют путем прибавления 220 мл воды.

Выделенное вещество сушат при 45°C в вакууме.

Выход: 42-48 г (82-94%).

Вариант В: Ацилирование (5А) в смеси ацетон/вода с разделением фаз

50 г (74,4 ммоль) 5А, суспендированного в 380 мл ацетона и 248 мл воды,

объединяют с 13,48 г (81,9 ммоль) н-гексилхлорформиата в присутствии 63 г (447 ммоль) карбоната калия при температуре от примерно 15°C. После завершения реакции суспензию нагревают примерно при 50°C. После разделения фаз водную фазу отбрасывают и ацетон заменяют на 450 мл бутилацетата. Затем водную фазу отделяют и отбрасывают и органическую фазу промывают несколькими порциями воды. После сушки органической фазы с помощью азеотропной перегонки продукт кристаллизуют примерно при 60-80°C, его отделяют и промывают бутилацетатом. Продукт сушат при 60°C в вакууме.

Выход: 47 г (87%).

чистота: >99% по площади пика в ВЭЖХ.

Вариант С: Ацилирование (5А) в смеси ацетон/вода с разделением фаз с использованием килограммовых количеств

40 кг (59,5 моль) 5А суспендируют вместе с 50,4 кг (365 моль) карбоната калия в 300 л ацетона и 200 л воды. В суспензию в течение 1 ч примерно при 15°C прибавляют 10,8 кг (65,6 моль) н-гексилхлорформиата и после 30 мин перемешивания суспензию нагревают при 50°C. После отделения водной фазы ацетон заменяют на бутилацетат. Водную фазу, которая отделяется, отбрасывают и органическую фазу дважды экстрагируют водой. После сушки органической фазы с помощью азеотропной перегонки продукт 6В кристаллизуют, отделяют и промывают бутилацетатом. Продукт сушат при 60°C в вакууме.

Выход: 30,5 кг (82%).

чистота: >99% по площади пика в ВЭЖХ.

Пример 7

Получение N-(2-пиридил)-N-(2-этоксикарбонилэтил)-амида 1-метил-2-[N-[4-(N-н-гексилоксикарбониламидино)фенил]-аминометил]-бензимидазол-5-илкарбоновой кислоты (6В) из N-(2-пиридил)-N-(2-этоксикарбонилэтил)-амида 1-метил-2-[N-[4-(1,2,4-оксадиазол-5-он-3-ил)фенил]-аминометил]-бензимидазол-5-илкарбоновой кислоты (4)

60 г (91 ммоль) N-(2-Пиридил)-N-этоксикарбонилэтил)амида 1-метил-2-[N-[4-(1,2,4-оксадиазол-5-он-3-ил)фенил]-аминометил]-бензимидазол-5-илкарбоновой кислоты (4) гидрируют с помощью 3,0 г 10% палладия на древесном угле (увлажненного водой) в 126 мл ТГФ и 54 мл воды при 40°C и избыточном давлении водорода, равном 4 бар, в течение 25 мин. После гидрирования раствор фильтруют и фильтр промывают с помощью 75 г смеси ТГФ/вода (7:3). Фильтрат последовательно объединяют с 56 мл ТГФ, 260 мл воды и порциями с 75,2 г (544 ммоль) карбоната калия при температуре окружающей среды. Затем в течение 40 мин прибавляют 14,2 г (86 ммоль) н-гексилхлорформиата. После проверки степени превращения прибавляют еще 1,2 г (7,3 ммоль) н-гексилхлорформиата, чтобы в реакцию вступило все исходное вещество. Суспензию нагревают примерно при 45°C. Образуется прозрачная двухфазная смесь. Водную фазу отбрасывают и ТГФ в основном отгоняют. К суспензии прибавляют 150 мл ацетона, ее нагревают при 50°C и фильтруют и получают прозрачный фильтрат.

Фильтр промывают с помощью 100 мл ацетона. Фильтрат охлаждают до температуры окружающей среды и продукт осаждают путем медленного прибавления 100 мл воды. Влажный продукт промывают с помощью 150 мл смеси ацетон/вода (1:1) и 150 мл воды и сушат в вакууме.

Выход: 56,9 г (94%).

ВЭЖХ-чистота: >98,8%.

Пример 8

Получение N-(2-пиридил)-N-(2-этоксикарбонилэтил)-амидмезилата 1-метил-2-[N-[4-(N-н-гексилоксикарбониламидино)фенил]-аминометил]-бензимидазол-5-илкарбоновой кислоты (7)

100 г (0,16 моль) Соединения (6В) при нагревании растворяют в 890 мл ацетона и объединяют с раствором 15 г (0,16 моль) метансульфоновой кислоты в 200 мл ацетона. Раствор фильтруют и после прибавления 77 мл ацетона охлаждают примерно до 20°C. Осадившийся продукт отделяют и промывают ацетоном. Затем смесь сушат максимально при 50°C в вакуумном сушильном шкафу.

Выход: 90-98% (103-113 г)

Пример 9

Получение N-(2-пиридил)-N-(2-этоксикарбонилэтил)амидмезилата 1-метил-2-[N-[4-(N-н-гексилоксикарбониламидино)фенил]-аминометил]-бензимидазол-5-илкарбоновой кислоты (7) из N-(2-пиридил)-N-(2-этоксикарбонилэтил)-амида 1-метил-2-[N-[4-амидинофенил]-аминометил]-бензимидазол-5-илкарбоновой кислоты (5А)

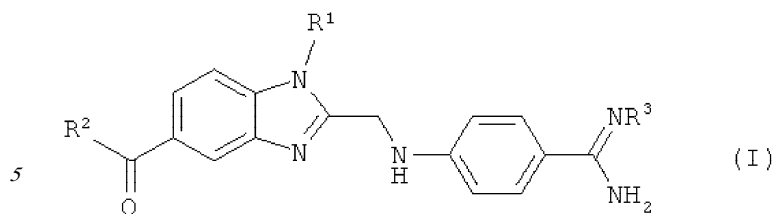
В сосуде для проведения реакции 50,0 г (74,4 ммоль) 5А и 63,0 г (446,6 ммоль) карбоната калия суспендируют в 380 мл ацетона и 248 мл воды и при 20°C в течение 1 ч прибавляют 13,48 г (81,9 ммоль) н-гексилхлорформиата. После проведения реакции в течение еще 30 мин суспензию нагревают примерно при 50°C. Образуется прозрачная двухфазная смесь, к которой после проверки степени превращения еще прибавляют 0,12 г (0,7 ммоль) н-гексилхлорформиата, чтобы в реакцию вступило все исходное вещество. Водную фазу отделяют, органическую фазу фильтруют с получением прозрачного раствора и фильтр промывают с помощью 50 мл ацетона. В небольшом вакууме 300 мл ацетона отгоняют и заменяют на 250 мл МИБК. Осевшую водную фазу отделяют и органическую фазу экстрагируют при 50-60°C с помощью 50 мл воды. Затем 300 мл растворителя отгоняют и заменяют на 500 мл ацетона. Раствор охлаждают до 30-36°C, прибавляют затравочные кристаллы (7) (полученные, например, с помощью реакции, проведенной ранее в соответствии с примером 7, или по методике, описанной в примере 3 в WO 03/074056) и по каплям прибавляют полученный ранее раствор 6,44 г (67 ммоль) метансульфоновой кислоты в 50 мл ацетона. Суспензию перемешивают в течение 20 мин, продукт отделяют фильтрованием и промывают с помощью 300 мл ацетона. Выделенное вещество сушат при 45°C в вакууме.

Выход: 48,0 г (89%).

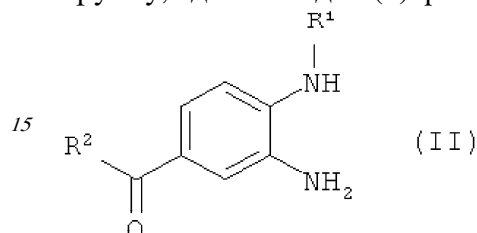
чистота: >99% по площади пика в ВЭЖХ.

Формула изобретения

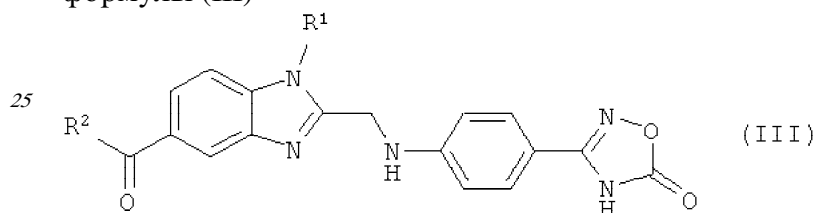
1. Способ получения необязательно замещенного 4-(бензимидазол-2-илметиламино)бензамидина формулы (I)



в которой R¹ обозначает метильную группу, R² обозначает группу R²¹NR²², где R²¹ обозначает этильную группу, которая замещена этоксикарбонильной группой, и R²² обозначает пиридин-2-ильную группу, R³ обозначает н-гексилоксикарбонильную группу, где на стадии (а) фенилдиамин формулы (II)



20 где R¹ и R² имеют значения, указанные для формулы (I), реагирует с 2-[4-(1,2,4-оксадиазол-5-он-3-ил)фениламино]уксусной кислотой с получением продукта формулы (III)



30 где R¹ и R² имеют значения, указанные для формулы (I), который гидрируют при температуре в диапазоне от 30 до 60°C при давлении водорода, равном от 1 до 10 бар, над палладием на активированном древесном угле (Pd/C) в смеси ТГФ и воды, и затем, без какого-либо предварительного выделения продукта гидрирования, полученное таким образом соединение формулы (I), в которой R³ обозначает водород, в присутствии карбоната калия реагирует с соединением формулы (IV)

35 R³-X (IV)

где R³ имеет значения, указанные для формулы (I), и X обозначает подходящую отщепляющуюся группу.

40 2. Способ по п.1, характеризующийся тем, что полученное таким образом соединение формулы (I) затем превращают в физиологически приемлемую соль.

3. Способ по п.2, характеризующийся тем, что физиологически приемлемой солью является метансульфонат.

45

50