

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

306 650

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 235/26 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2011-118**

(22) Přihlášeno: **04.03.2011**

(40) Zveřejněno: **10.10.2012**

(Věstník č. 41/2012)

(47) Uděleno: **08.03.2017**

(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **19.04.2017**

(Věstník č. 16/2017)

(56) Relevantní dokumenty:

Kohara, Y. et al: A new class of angiotensin II receptor antagonists with a novel acidic bioisostere. Bioorg. Medic. Chem. Lett. 1995 (5), 17, str. 1903-1908; slouč. 5 ve schématu na str.1904, tab. 1, slouč. 8e.
EP 520423 A2; WO 2000/032565 A1; US 5438063 A.

(73) Majitel patentu:

Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:

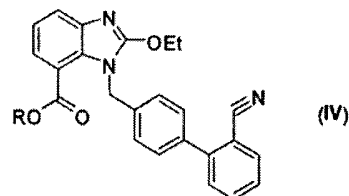
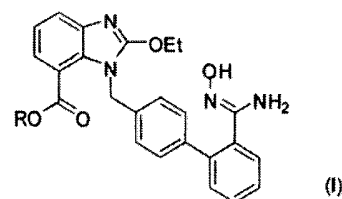
doc. Ing. Stanislav Rádl, CSc., Květnice, CZ

(74) Zástupce:

Rott, Růžička & Guttman

Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.

Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2



(54) Název vynálezu:

**Způsob výroby 2-ethoxy-1-((2'-
((hydroxyamino)iminomethyl)biphenyl-4-
yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-
karboxylové kyseliny a jejích esterů,
klíčových intermediátů syntézy azilsartanu**

(57) Anotace:

Způsob výroby 2-ethoxy-1-((2'-
((hydroxyamino)iminomethyl)biphenyl-4-yl)methyl)-1H-
benzo[d]imidazol-7-karboxylové kyseliny a jejích esterů
vzorce I, kde R je buď H nebo C1-C4 alkyl, ArCH₂,
Ar₂CH, nebo Ar₃C, kde Ar je fenylyl, přičemž reakce
odpovídajícího nitrilu vzorce IV, se provádí s vodným
hydroxylaminem v polárním aprotickém rozpouštědle,
případně jejich směsi.

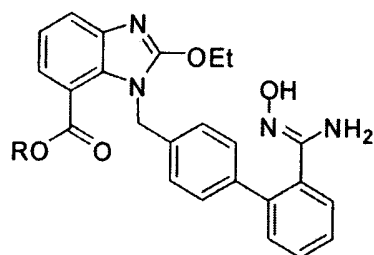
Způsob výroby 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-karboxylové kyseliny a jejích esterů, klíčových intermediátů syntézy azilsartanu

5

Oblast techniky

Vynález se týká zlepšeného způsobu výroby 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)-bifenyl-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-karboxylové kyseliny vzorce a jejích esterů,

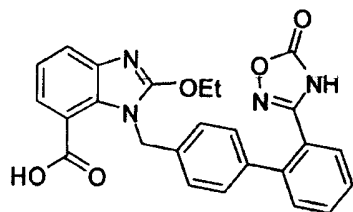
10



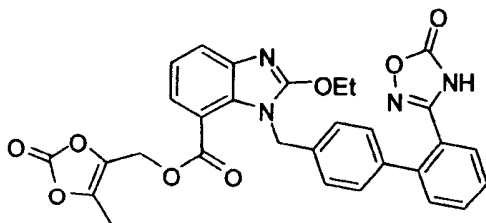
(I),

kde R je buď H nebo C1–C4 alkyl ArCH₂, Ar₂CH, nebo Ar₃C, kde Ar je fenyl, které jsou vhodnými intermediáty syntézy azilsartanu vzorce II, účinného antagonisty angiotensin II na AT1 receptorech, který je ve formě proléčiva azilsartan medoxomilu vzorce III užíván k léčbě hypertenze.

15



(II)



(III)

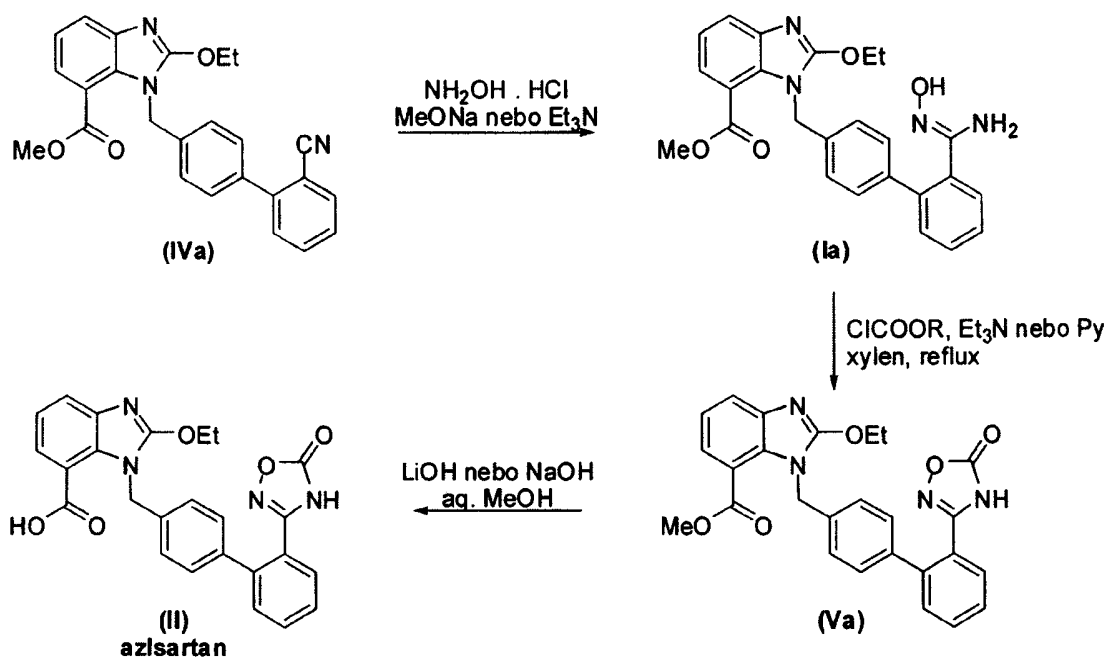
Dosavadní stav techniky

20

Azilsartan vzorce II se vyrábí podle zveřejněných patentů (US patent 5 583 141 a EP 0 520 423) z výchozího methyl 1-((2'-kyanobifenyl-4-yl)methyl)-2-ethoxy-1H-benzo[d]imidazol-7-karboxylátu vzorce IVa. Tato látka, která je známým intermediátem syntézy candesartanu, je nejprve reakcí s hydroxylaminem generovaným *in situ* z hydrochloridu hydroxylaminu převedena na methyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-karboxylát vzorce Ia, který je potom převeden na methyl 2-ethoxy-1-((2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-karboxylát vzorce Va, jehož zmýdlením se získá azilsartan vzorce II.

25

30



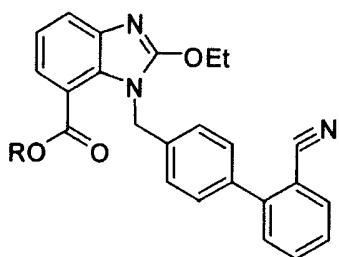
V citovaných patentech je převedení nitrilu vzorce IVa na amidoxim vzorce Ia prováděno čtyřhodinovým zahříváním s hydroxylaminem generovaným *in situ* reakcí hydroxylamin hydrochloridu s methanolátem sodným v DMSO při teplotě 90 °C, přičemž uvedený výtěžek látky vzorce Ia je 90 %. V novějších publikacích titíž autoři (Kohara Y., Imamiya E., Kubo K., Wada T., Inada Y., Naka T.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1995, 5(7), 1903–1908; Kohara Y., Kubo K., Imamiya E., Wada T., Inada Y., Naka T.: *J. Med. Chem.* 1996, 39(26), 5228–5235) generují hydroxylamin pomocí triethylaminu a reakci provádějí při teplotě 75 °C. Tentokrát je uvedena reakční doba 15 hodin a po zředění reakční směsi vodou je získán surový produkt extrakcí ethylacetátem ve formě organického roztoku, ten je dále promyt zředěnou chlorovodíkovou kyselinou a takto získaný vodný roztok hydrochloridu amidoximu vzorce Ia je po alkalizaci zpětně extrahován ethylacetátem a po zpracování je získán amidoxim vzorce Ia v 55 % výtěžku.

Podstata vynálezu

Vynález se týká nového efektivního postupu pro přípravu 2-ethoxy-1-((2'-(hydroxyamino)-iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-karboxylové kyseliny vzorce I a jejích esterů. Tyto sloučeniny jsou důležitými intermediáty v syntéze azilsartanu.



Postup spočívá v reakci sloučenin vzorce (IV) s vodným roztokem hydroxylaminu.



(IV)

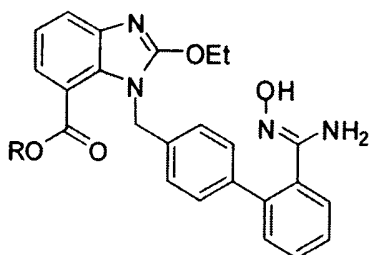
Připravené sloučeniny vzorce I vznikají ve vysokém výtěžku a tento způsob přípravy potlačuje tvorbu nežádoucích produktů.

5

Podrobný popis vynálezu

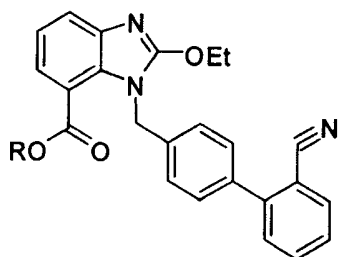
Vynález se týká nového efektivního postupu pro přípravu 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)biphenyl-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-karboxylové kyseliny vzorce I a jejích esterů, kde R je buď H nebo C1-C4 alkyl, ArCH₂, Ar₂CH, nebo Ar₃C, kde Ar je fenyl. Tyto sloučeniny jsou důležitými intermediáty v syntéze azilsartanu.

10



(I)

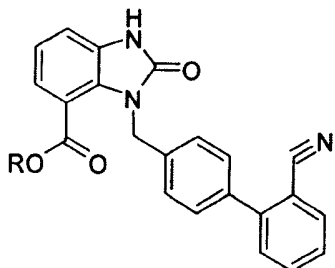
15 Postup spočívá v reakci sloučenin vzorce IV



(IV)

s vodným roztokem hydroxylaminu v polárním aprotickém rozpouštědle. Připravené sloučeniny vzorce I vznikají ve vysokém výtěžku a tento způsob přípravy potlačuje tvorbu nežádoucích produktů, zejména potlačuje vznik sloučenin vzorce VI,

20



(VI),

25 kde R má stejný význam jako výše.

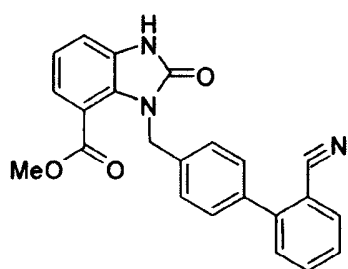
Při reakci se používá vodný roztok hydroxylaminu o koncentraci 20 až 80 % hmotnostních, ve výhodném provedení pak roztok o koncentraci 40 až 60 % hmotnostních. Jako polární aprotické rozpouštědlo se používá dimethylsulfoxid (DMSO), N,N-dimethylformamid (DMF), N,N-di-

methylacetamid (DMAc), 1-methylpyrrolidon (NMP), 1,1,3,3-tetramethylmočovina (TMU), 1,3-dimethylimidazolidin-2-on (DMI), 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (DMPU)), hexamethylfosforamid (HMPA), nebo jejich směsi, případně směsi s dalšími rozpouštědly. Ve výhodném provedení se pak použije DMSO nebo NMP. Reakce se provádí při teplotě v rozmezí 40 až 100 °C, výhodně při teplotě v rozmezí 50 až 90 °C.

Reakční směs zahřívá po dostatečně dlouhou dobu v rozmezí 12 až 48 hodin, po ukončení reakce se reakční směs zpracuje zředěním vodou nebo nalitím reakční směsi do vody. Vyloučený produkt je pak izolován filtrací nebo centrifugací.

Surové sloučeniny vzorce I se získají v čistotě minimálně 95% s nízkým obsahem sloučenin vzorce VI. Surové sloučeniny vzorce I lze v případě potřeby přechistit krystalizací z vhodných rozpouštědel zahrnujících estery alifatických kyselin (např. methylacetát, ethylacetát, isopropylacetát), amidy (*N,N*-dimethylformamid, *N,N*-dimethylacetamid, 1-methylpyrrolidon), ethery (např. tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan, 1-methoxy-2-(2-methoxyethoxy)ethan, případně směsi těchto rozpouštědel.

Opakováním dříve popsanych postupů syntézy amidoximu vzorce Ia, bylo zjištěno, že kromě požadovaného produktu je v reakční směsi přítomna i výchozí látka a také značné množství desethyl nitrilu vzorce VIa. Vedlejší produkt vzorce VIa je formálně produktem hydrolýzy ethoxy-skupiny v poloze 2 benzimidazolového skeletu nitrilu vzorce IVa.



(VIa)

Kde Me = CH₃

Reprodukcí postupu podle EP 0 520 423 (viz Příklady 1 a 5) byly připraveny surové produkty s obsahem sloučeniny vzorce VIa 17,6 % a 19,7 %. Opakování pokusů ve striktně bezvodém prostředí poskytlo srovnatelné výsledky. Vznik odpovídajících desethyl nitrilu byl zjištěn také při stejné reakci ethylesteru vzorce IVb a benzylesteru vzorce IVc (viz Příklady 6, 8 a 9). Modifikací uvedených postupů bylo zjištěno, že ani změna teploty, ani změna báze nevede k podstatnému snížení množství tohoto vedlejšího produktu (viz Příklady 3, 6, 7 a 9).

I když ani v původních patentech, ani v citovaných publikacích o vzniku látky vzorce VIa není žádná zmínka, měli s její tvorbou autoři zjevně problémy, které vyřešili již výše popsaným čištěním surového produktu, jímž lze tento vedlejší produkt skutečně ze surového produktu odstranit (viz Příklady 2 a 7). Opakováním postupu podle EP 0 520 423 s následnou krystalizací jsme zjistili, že lze významné množství sloučeniny vzorce VIa snížit; např. z 18,9 % na 1,3 %. Takové operace vedou ale k významnému snížení výtěžku

Podstatou tohoto vynálezu je zjištění, že za určitých striktně definovaných podmínek lze dosáhnout téměř úplného potlačení tvorby desethyl nitrilů vzorce VI. Bylo zjištěno, že k tvorbě těchto látek v reakční směsi při *in situ* generování base hydroxylaminu dochází jak za přítomnosti přebytku soli hydroxylaminu (např. hydroxylamin hydrochloridu), tak za přítomnosti přebytku většiny basí běžně používaných k uvolnění base hydroxylaminu. Při screeningu podmínek jsme zjistili, že uvedený problém lze řešit buď použitím slabých basí k uvolnění hydroxylaminu a provedením následné adice hydroxylaminu v některých rozpouštědlech za pouze mírně zvýšené teploty. Typickým případem je použití NaHCO₃ nebo NaOAc ve vroucím methanolu nebo směsi

toluen–methanol. Bohužel za uvedených podmínek je reakce velice pomalá a k dosažení úplné konverze je třeba několikadenního zahřívání. Vzhledem k struktuře vedlejších produktů vzorce IV je velice překvapivé zjištění, že při provedení reakce s použitím vodného roztoku hydroxylaminu nedochází prakticky vůbec k tvorbě desethyl nitrilů.

5

Při extensivním screeningu různých modifikací uvedených postupů byl jako zdroj hydroxylaminu používán jak hydroxylamin hydrochlorid, tak hydroxylamin sulfát a hydroxylamin fosfát. K uvolnění báze hydroxylaminu byla zkoušena celá řada aminů (např. triethylamin, DIPEA, DBU, 1,8-bis-(dimethylamino)naftalen), alkoholátů (např. MeONa, MeOK, EtONa, t-BuONa, t-BuOK, t-AmONa, t-AmOK), hydroxidů (NaOH, KOH, CsOH), karbonátů (Na₂CO₃, K₂CO₃, CsCO₃), hydrogenkarbonátů (NaHCO₃, KHCO₃) a acetátů (NaOAc, KOAc) v celé řadě rozpouštědel a jejich směsí. Významného snížení tvorby desethyl nitrilů vzorce VI bylo dosaženo při provedení reakce v methanolu nebo jeho směsi s toluenem při použití slabých basí. Nejlépe se osvědčilo použití NaHCO₃ nebo NaOAc v methanolu nebo jeho směsi s toluenem za refluxu. Bohužel za uvedených podmínek je reakce značně pomalá a ještě po 48 hodinách je značná část výchozí látky nezreagovaná.

Značného zlepšení bylo dosaženo použitím vodného roztoku hydroxylaminu. Tato metoda nevyžaduje přidávání žádné anorganické ani organické báze a proto nehrozí znečištění produktu. Provedení reakce je velice jednoduché a spočívá v pouhém zahřívání výchozího nitrilu vzorce IV s vodným hydroxylaminem ve vhodném rozpouštědle. Po dosažení požadované konverze je pak přidána voda (popřípadě je reakční směs nalita do vody), vzniklý produkt vzorce I se vyloučí ve formě dobře filtrovatelné sraženiny a po promytí je získán vysoce čistý produkt. Ten může být dále překrystalován, nebo s výhodou použit po vysušení přímo k další reakci.

25

K reakci nitrilů vzorce IV je možné použít vodný hydroxylamin obsahující 20 až 80 % hmotn. hydroxylaminu, s výhodou pak 40 až 60 %. Z hlediska komerční dostupnosti je nejvýhodnější použití vodného hydroxylaminu obsahujícího 50 hmotnostních % hydroxylaminu.

Reakce probíhá i za laboratorní teploty, vzhledem k délce reakce je ale výhodnější ji provádět za zvýšené teploty, s výhodou v rozmezí 40 až 100 °C. Ani při vyšších teplotách nebyl pozorován vznik významnějšího množství desethyl nitrilů vzorce VI. Nejvýhodnější je provádět reakci při teplotě 50 až 90 °C.

Vzhledem k omezené rozpustnosti výchozích nitrilů vzorce IV je počet vhodných rozpouštědel omezen na polární aprotická rozpouštědla jako jsou sulfoxidy (např. DMSO), amidy (např. *N,N*-dimethylformamid (DMF), *N,N*-dimethylacetamid (DMAc), 1-methylpyrrolidon (NMP)), deriváty močoviny (např., 1,1,3,3-tetramethylmočovina (TMU), 1,3-dimethylimidazolidin-2-on (DMI), 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (DMPU)), hexamethylfosforamid (HMPA), nebo jejich směsí. Reakci lze také provádět ve směsi výše uvedených rozpouštědel s dalšími kosolventy, jako jsou estery (např. alkyl acetáty jako je methyl acetát nebo ethyl acetát) nebo aromatické uhlovodíky (např. toluen), případně diglym.

Při vývoji syntézy alkyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylátů byly reakce rutinně sledovány pomocí HPLC na přístroji HP 1050 vybaveném kolonou Phenomenex Luna 5u C18(2), 250 x 4,6 mm vybaveném UV detektorem 227 nm. Fáze A: 1,2 g NaH₂PO₄/1 l vody (pH = 3,0; Fáze B: methanol.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují zlepšení postupu podle vynálezu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Příklady uskutečnění vynálezu

Srovnávací příklady:

Příklad 1

Methyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylát vzorce Ia – reprodukce postupu (US 5 583 141; EP 0 520 423)

K míchané směsi jemně rozetřeného hydroxylamin hydrochloridu (3,5 g, 50 mmol) v suchém DMSO (40 ml) byl přidán 30 % roztok MeONa v MeOH (9,1 g) a směs byla míchána pod dusíkem za laboratorní teploty 10 minut. Poté byl přidán nitril vzorce IVa; (4,11 g, 10 mmol) a směs byla míchána 4 hodiny při teplotě 90 °C. Dle HPLC směs obsahuje 32,3 % produktu vzorce Ia, 49,9 % výchozího nitrilu vzorce IVa a 17,6 % desethyl nitrilu vzorce VIa. Reakční směs byla ochlazená na laboratorní teplotu, byla přidána voda (25 ml), zředěním ohřátá směs byla ochlazená a míchána za laboratorní teploty 30 minut. Nerozpustný podíl byl odsát, promyt vodou a sušen na vzduchu. Bylo získáno 3,9 g látky obsahující dle HPLC 30,7 % produktu vzorce Ia, 49,8 % výchozího nitrilu vzorce IVa a 18,9 % desethyl nitrilu vzorce VIa.

Příklad 2

Methyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylát vzorce Ia – modifikace postupu (US 5 583 141; EP 0 520 423)

Postupem popsaným v Příkladu 1 získaný produkt (3,9 g) byl rozpuštěn v dichlormethanu (400 ml) a vzniklý ještě zakalený roztok byl promyt 4 x 50 ml 5% HCl. Takto získaný vodný roztok byl zalkalizován koncentrovaným (20%) roztokem hydroxidu sodného a vzniklá sraženina byla odsáta a promyta vodou. Po vysušení bylo získáno 1,6 g (celkový výtěžek Příkladu 1 a Příkladu 2 je 36,0 %) látky vzorce Ia obsahující dle HPLC 96,7 % produktu vzorce Ia, nedetekovatelné množství výchozího nitrilu vzorce IVa a 1,3 % desethyl nitrilu vzorce VIa.

Příklad 3

Methyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylát vzorce Ia – modifikace postupu (US 5 583 141; EP 0 520 423)

Postupem popsaným v Příkladu 1, kdy byla reakce prováděna při teplotě 90 °C po dobu 20 hodin, byla získána reakční směs obsahující dle HPLC 44,7 % produktu vzorce Ia, 11,4 % výchozího nitrilu vzorce IVa a 40,5 % desethyl nitrilu vzorce VIa.

Příklad 4

Methyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylát vzorce Ia – modifikace postupu (US 5 583 141; EP 0 520 423)

Postupem popsaným v Příkladu 1 kdy byla reakce prováděna při teplotě 75 °C po dobu 24 hodin byla získána reakční směs obsahující dle HPLC 30,7 % produktu vzorce Ia, 49,8 % výchozího nitrilu vzorce IVa a 18,8 % desethyl nitrilu vzorce VIa.

Příklad 5

Methyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylát vzorce Ia – reprodukce postupu (*J. Med. Chem.* 1996, 39(26), 5228–5235)

- 5 K suspenzi hydroxylamin hydrochloridu (0,85 g, 12,2 mmol) v DMSO (4 ml) byl přidán triethylamin (1,7 ml = 1,24 g) a směs byla míchána za laboratorní teploty 15 minut. Hustá kaše byla poté odsáta a promyta tetrahydrofuranem (10 ml). Filtrát byl ve vakuu zahuštěn (odpařena většina tetrahydrofuranu). K tomuto roztoku byl přidán nitril vzorce IVa; (1,03 g, 2,5 mmol) a směs byla
10 míchána 15 hodiny při teplotě 75 °C. Dle HPLC směs obsahuje 44,2 % produktu vzorce Ia, 35,2 % výchozího nitrilu vzorce IVa a 19,7 % desethyl nitrilu vzorce VIa.

Příklad 6

- 15 Ethyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylát vzorce Ib – modifikace postupu (US 5 583 141; EP 0 520 423)

- Postupem popsaným v Příkladu 1 byla reakce prováděna s ethylesterem vzorce IVb; (8,5 g, 20 mmol) při teplotě 90 °C po dobu 14 hodin byla získána reakční směs obsahující dle HPLC
20 68,8 % produktu (Ib), 5,2 % výchozího nitrilu vzorce IVb a 22,9 % desethyl nitrilu vzorce VIb. Po nalití reakční směsi na vodu vytvořené sraženina byla odsáta, promyta vodou a sušena (9,45 g). Roztok této látky v dichlormethanu (900 ml) byl vytřepán 5 % HCl (4 x 100 ml), spojené vodné podíly byly zalkalizovány konc. NaOH a vzniklá jemná suspenze byla míchána přes
25 noc za laboratorní teploty. Poté byl nerozpustný podíl odsát, promyt vodou a sušen. Po krystalizaci z ethylacetátu bylo získáno 4,7 g (51,2 %) krémových krystalů obsahujících dle HPLC 96,8 % produktu vzorce Ib, 0 % výchozího nitrilu vzorce IVb a 0,2 % desethyl nitrilu vzorce VIb.

30 Příklad 7

Ethyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylát vzorce Ib – modifikace postupu (US 5 583 141; EP 0 520 423)

- 35 Postupem popsaným v Příkladu 4 kdy byla reakce prováděna s ethylesterem vzorce IVb; (1,7 g, 4 mmol) při teplotě 75 °C po dobu 24 hodin byla získána reakční směs obsahující dle HPLC 58,9 % produktu vzorce Ib, 8,3 % výchozího nitrilu vzorce IVb a 20,7 % desethyl nitrilu vzorce VIb. Po nalití reakční směsi na vodu vytvořená sraženina byla odsáta, promyta vodou a sušena (1,7 g). Roztok této látky v dichlormethanu (300 ml) byl vytřepán 5 % HCl (3 x 35 ml), spojené
40 vodné podíly byly zalkalizovány koncentrovaným NaOH a vzniklá jemná suspenze byla extrahována dichlormethanem. Po promytí vodou byl extrakt sušen MgSO₄ a po odpaření bylo získáno 0,8 g (43,6 %) odparku (dle HPLC 100 % čistý produkt).

45 Příklad 8

Ethyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylát vzorce Ib – modifikace postupu (*J. Med. Chem.* 1996, 39(26), 5228–5235)

- 50 Postupem popsaným v Příkladu 5 kdy byla reakce prováděna s ethylesterem vzorce IVb byla získána reakční směs obsahující dle HPLC 42,5 % produktu vzorce Ib, 39,7 % výchozího nitrilu vzorce IVb a 17,6 % desethyl nitrilu vzorce VIb.

Příklad 9

Ethyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-karboxylát (Ib) – modifikace postupu (*J. Med. Chem.* 1996, 39(26), 5228–5235)

K suspenzi hydroxylamin hydrochloridu (1,7 g, 25 mmol) v DMSO (8 ml) byl přidán triethylamin (3,4 ml = 2,48 g) a směs byla míchána za laboratorní teploty 15 minut. Hustá kaše byla poté odsáta a promyta tetrahydrofuranem (10 ml). Filtrát byl ve vakuu zahuštěn (odpařena většina tetrahydrofuranu). K tomuto roztoku byl přidán nitril vzorce IVa; (2,06 g, 5 mmol) a směs byla míchána 15 minut za laboratorní teploty. Poté byla směs rozdělena do 4 reakčních vialek a tyto byly míchány 48 hodin při laboratorní teplotě (A), při teplotě 50 °C (B), 75 °C (C) a 100 °C (D). Poté byly reakční směsi analyzovány pomocí HPLC. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce I.

Tabulka I – Složení reakční směsi Příkladu 9

Entry	Teplota	% Ia	% IVa	% VIa	% Ostatní
A	20 °C	3,2	96,1	0,4	0,3
B	50 °C	33,1	49,6	11,7	5,6
C	75 °C	54,4	1,0	32,8	11,8
D	100 °C	29,4	0	27,0	43,6

(B), 75 °C (C) a 100 °C (D). Poté byly reakční směsi analyzovány pomocí HPLC. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce I.

Příklad 10

Benzyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-karboxylát vzorce Ic – modifikace postupu (US 5 583 141; EP 0 520 423)

Postupem popsaným v Příkladu 4 kdy byla reakce prováděna s benzylesterem vzorce IVc při teplotě 75 °C po dobu 24 hodin byla získána reakční směs obsahující dle HPLC 52,8 % produktu vzorce Ic, 13,4 % výchozího nitrilu vzorce IVc a 23,7 % desethyl nitrilu vzorce VIc.

Příklad 11

Ethyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-karboxylát vzorce Ib – použití NaHCO₃ jako base

K suspenzi hydroxylamin hydrochloridu (0,15 g, 2,2 mmol) v methanolu (10 ml) byl přidán hydrogenuhlíčan sodný (0,2 g, 2,4 mmol) a směs byla míchána 10 minut za laboratorní teploty. Poté byl přidán nitril vzorce IVb, (0,43 g, 1 mmol) a směs byla zahřívána za mírného refluxu 24 h. Podle HPLC směs obsahuje 32,1 % produktu vzorce Ib, 65,9 % výchozího nitrilu vzorce IVb a 2,0 % desethyl nitrilu vzorce VIb. Ke směsi byl přidán další podíl hydrogenuhlíčitanu sodného (0,2 g, 2,4 mmol) a hydroxylamin hydrochloridu (0,15 g, 2,2 mmol) a směs byla zahřívána za mírného refluxu dalších 24 h. Podle HPLC směs obsahuje 56,2 % produktu vzorce Ib, 33,2 % výchozího nitrilu vzorce IVb a 5,1 % desethyl nitrilu vzorce VIb. Po ochlazení byla směs nalita do vody (50 ml), nerozpustný podíl byl odsát a promyt vodou. Po vysušení bylo získáno 0,35 g látky obsahující dle HPLC 54,7 % produktu vzorce Ib, 31,3 % výchozího nitrilu vzorce IVb a 6,8 % desethyl nitrilu vzorce VIb.

Příklad 12

5 Methyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylát vzorce Ia – použití NaOAc jako base

K suspenzi hydroxylamin hydrochloridu (0,15 g, 2,2 mmol) v toluenu (10 ml) byl přidán octan sodný (0,2 g, 2,4 mmol) a směs byla míchána 10 minut za laboratorní teploty. Poté byl přidán nitril vzorce IVa, (0,41 g, 1 mmol) a směs byla zahřívána za mírného refluxu 24 h. Podle HPLC směs obsahuje 36,2 % produktu vzorce Ia, 58,7 % výchozího nitrilu vzorce IVa a 3,4 % desethyl nitrilu vzorce VIa. Ke směsi byl přidán další podíl octanu sodného (0,2 g, 2,4 mmol) a hydroxylamin hydrochloridu (0,15 g, 2,2 mmol) a směs byla zahřívána za mírného refluxu dalších 24 h. Podle HPLC směs obsahuje 58,1 % produktu vzorce Ia, 32,5 % výchozího nitrilu vzorce IVa a 7,1 % desethyl nitrilu vzorce VIa. Reakční směs byla nalita do vody (50 ml) za míchání, nerozpustný podíl byl odsát a po vysušení bylo získáno 0,26 g látky obsahující dle HPLC 78,3 % produktu vzorce Ia, 3,6 % výchozího nitrilu vzorce IVa a 13,2 % desethyl nitrilu vzorce VIa. Filtrát byl rozdělen a toluenová vrstva byla analyzována HPLC – obsahuje 10,6 % produktu vzorce Ia, 85,9 % výchozího nitrilu vzorce IVa a 2,7 % desethyl nitrilu vzorce VIa.

20 Příklady provedení za použití vodného hydroxylaminu:

Příklad 13

25 Methyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylát vzorce Ia – použití vodného hydroxylaminu

K roztoku nitrilu vzorce IVa; (0,41 g, 1 mmol) v příslušném rozpouštědle (4 ml) byl 50 % vodný hydroxylamin (0,3 ml) a směs byla v reakční vialce míchána při teplotě 75 °C 24 hodin a reakční směs byly analyzovány HPLC. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce II.

Tabulka II – Složení reakční směsi Příkladu 13

Entry	Rozpouštědlo	% Ia	% IVa	% VIa	% Ostatní
A	DMSO	84,3	7,6	2,2	5,9
B	DMF	61,9	16,1	13,7	8,3
C	DMAc	45,3	37,1	15,0	2,5
D*	NMP	76,2	15,1	0,6	8,1
E	DMI	81,5	12,1	2,1	4,3
F	DMPU	86,1	3,6	1,2	9,1

* – Po dalších 24 hodinách směs dle HPLC obsahovala 81,6 % produktu vzorce Ia, 2,7 % výchozího nitrilu vzorce IVa a 1,2 % desethyl nitrilu vzorce VIa.

Příklad 14

45 Ethyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylát (Ib) – použití vodného hydroxylaminu

K roztoku nitrilu vzorce IVb; (0,43 g, 1 mmol) v příslušném rozpouštědle (4 ml) byl přidán 50 % vodný hydroxylamin (0,3 ml) a směs byla v reakční vialce míchána při teplotě 75 °C 24 hodin a reakční směs byly analyzovány HPLC. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce III.

Tabulka III – Složení reakční směsi Příkladu 14

Entry	Rozpouštědlo	% Ib	% IVb	% VIb	% Ostatní
A	DMSO	88,0	7,1	1,4	3,5
B	DMF	71,2	16,5	5,8	6,5
C	DMAc	43,7	41,3	12,5	2,5
D	NMP	76,7	17,6	1,0	4,7
E	DMI	81,2	15,4	1,5	1,9
F	DMPU	87,8	5,3	0,9	6,0

Příklad 15

Ethyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylát vzorce Ib – použití vodného hydroxylaminu

K roztoku nitrilu vzorce IVb; (0,86 g, 2 mmol) v DMSO (8 ml) byl přidán 25% vodný hydroxylamin (1,5 ml) a směs byla míchána při teplotě 75 °C 24 hodin. Zchladlá reakční směs byla nalita na vodu (25 ml), nerozpustný podíl byl odsát, promyt vodou a sušen. Bylo získáno 0,8 g produktu obsahujícího dle HPLC 89,6 % produktu vzorce Ib, 6,3 % výchozího nitrilu vzorce IVb a 2,5 % desethyl nitrilu vzorce VIb.

Příklad 16

Ethyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylát vzorce Ib – použití vodného hydroxylaminu

K míchané směsi nitrilu vzorce IVb, (8,6 g, 20 mmol) a DMSO (60 ml) byl přidán 50% (hmotn./hmotn.) vodný roztok hydroxylaminu (3 ml) a směs byla míchána pod dusíkem při teplotě 75 °C po dobu 17 h. Poté byl přidán další 50% vodný hydroxylamin (2 ml) a zahřívání pokračovalo dalších 7 h. Podle HPLC směs obsahuje 72,8 % produktu vzorce Ib, 20,2 % výchozího nitrilu vzorce IVb a 2,3 % desethyl nitrilu vzorce VIb. Po přidání dalšího 50% vodného hydroxylaminu (2 ml) zahřívání pokračovalo dalších 12 h. Podle HPLC směs obsahuje 91,3 % produktu vzorce Ib, 0,5 % výchozího nitrilu vzorce IVb a 2,9 % desethyl nitrilu vzorce VIb. Po ochlazení byla přikapána voda (50 ml), směs byla míchána 30 minut a poté byl nerozpustný podíl odsát a promyt vodou (100 ml). Po vysušení bylo získáno 8,9 g produktu (97,1 %) obsahujícího dle HPLC 98,6 % produktu vzorce Ib, 0,3 % výchozího nitrilu vzorce IVb a 0,2 % desethyl nitrilu vzorce VIb. Krystalizací vzorku z ethylacetátu byl získán dle HPLC zcela čistý produkt o t.t. 209 až 211 °C. ¹H NMR spektrum (DMSO-*d*6): ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm): 9,19 (bs, 1H, OH), 7,69 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H, Ar), 7,46 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H, Ar), 7,45–7,32 (m, 3H, Ar), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 7,27 (dd, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H, Ar), 7,19 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 5,55 (bs, 2H, NH₂), 5,53 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 4,62 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, COOCH₂CH₃).

Příklad 17

5 Methyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylát vzorce Ia – použití vodného hydroxylaminu

Postupem popsaným v Příkladu 16 za použití nitrilu vzorce IVa bylo získáno 96,3 % produktu obsahujícího dle HPLC 96,9 % produktu vzorce Ia, 1,6% výchozího nitrilu vzorce IVa a 0,7 % desethyl nitrilu vzorce VIa. Krystalizací vzorku z methylacetátu byl získán dle HPLC zcela čistý produkt o t.t. 208 až 210 °C. ¹H NMR spektrum (DMSO-*d*6): ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm): 9,18 (s, 1H, OH), 7,70 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H, Ar), 7,46 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H, Ar), 7,45–7,33 (m, 3H, Ar), 7,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,29 (dd, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H, Ar), 7,19 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 6,94 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar), 5,55 (bs, 2H, NH₂), 5,51 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 4,62 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3,71 (s, 3H, OCH₃), 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃)

15

Příklad 18

20 Benzyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylát vzorce Ic – použití vodného hydroxylaminu

Postupem popsaným v Příkladu 16 za použití nitrilu vzorce IVc bylo získáno 89,7 % produktu obsahujícího dle HPLC 87,7 % produktu vzorce Ic, 2,7 % výchozího nitrilu vzorce IVc a 3,5 % desethyl nitrilu vzorce VIc. Krystalizací vzorku z isopropylacetátu byl získán dle HPLC zcela čistý produkt o t.t. 171 až 173 °C. ¹H NMR spektrum (DMSO-*d*6): 9,19 (s, 1H, OH), 7,70 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H, Ar), 7,51 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H, Ar), 7,45–7,29 (m, 8H, Ar), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 7,23 (dd, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H, Ar), 7,19 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 6,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 5,54 (bs, 2H, NH₂), 5,53 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 5,27 (s, 2H, COOCH₂-Ph), 4,63 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, COOCH₂-Ph), 1,43 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

30

Příklad 19

35 Benzhydryl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylát vzorce Id – použití vodného hydroxylaminu

Postupem popsaným v Příkladu 16 za použití nitrilu vzorce IVd bylo získáno 84,9 % produktu obsahujícího dle HPLC 93,7 % produktu vzorce Id, 4,2 % výchozího nitrilu vzorce IVd a 2,1 % desethyl nitrilu vzorce VIc. Krystalizací vzorku z isopropylacetátu byl získán dle HPLC zcela čistý produkt o t.t. 234 až 237 °C. ¹H NMR spektrum (DMSO-*d*6): 9,19 (s, 1H, OH), 7,76–7,70 (m, 2H, Ar), 7,53–7,44 (m, 4H, Ar), 7,42–7,28 (m, 9H, Ar), 7,25 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,10–6,99 (m, 2H, Ar), 6,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar), 5,53 (bs, 2H, NH₂), 5,48 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 4,63 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1,43 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

45

Příklad 20

50 Trityl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylát vzorce Ie – použití vodného hydroxylaminu

Postupem popsaným v Příkladu 16 za použití nitrilu vzorce IVe bylo získáno 89,2 % produktu obsahujícího dle HPLC 84,4 % produktu vzorce Ie, 2,1 % výchozího nitrilu vzorce IVe a 5,2 % desethyl nitrilu vzorce VIe. Krystalizací vzorku z isopropylacetátu byl získán dle HPLC produkt

o t.t. 222 až 238 °C (rozk.) obsahující dle HPLC 92,4 % produktu vzorce Ia, a 7,6 % desethyl nitrilu vzorce VIe.

5 Příklad 21

Methyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylát vzorce Ia – použití vodného hydroxylaminu

- 10 K míchané směsi nitrilu vzorce IVa, (4,1 g, 10 mmol) a DMSO (30 ml) byl přidán 50% (hmotn./hmotn.) vodný roztok hydroxylaminu (5 ml) a směs byla míchána v uzavřené tlakové baňce teplotě 75 °C po dobu 18 h. Podle HPLC směs obsahuje 78,2 % produktu (Ia), 0,2 % výchozího nitrilu vzorce IVa a 2,2 % desethyl nitrilu vzorce VIa. Po ochlazení byla směs nalita do vody (50 ml), a poté byl nerozpustný podíl odsát a promyt vodou (50 ml). Po vysušení bylo
- 15 získáno 4,1 g produktu (92,2 %) obsahujícího dle HPLC 99,1 % produktu vzorce Ia, nedetekovatelné množství výchozího nitrilu vzorce IVa a 0,1 % desethyl nitrilu vzorce VIa. Krystalizací z isopropylacetátu byl získán produkt o t.t. 206 až 209 °C obsahující dle HPLC 99,9 % produktu vzorce Ia.

20

Příklad 22

Ethyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylát vzorce Ib – použití vodného hydroxylaminu

25

- K míchané směsi nitrilu vzorce IVb, (8,6 g, 20 mmol) a NMP (50 ml) byl přidán 50% (hmotn./hmotn.) vodný roztok hydroxylaminu (5 ml) a směs byla míchána pod dusíkem při teplotě 90 °C po dobu 10 h. Poté byl přidán další 50% vodný hydroxylamin (3 ml) a zahřívání pokračovalo dalších 5 h. Podle HPLC směs obsahuje 83,6 % produktu (Ib), žádné detekovatelné
- 30 množství výchozího nitrilu vzorce IVb a 2,2 % desethyl nitrilu vzorce VIb. Po ochlazení byla směs nalita do vody (100 ml), a poté byl nerozpustný podíl odsát a promyt vodou (100 ml). Po vysušení bylo získáno 8,9 g produktu (97 %) obsahujícího dle HPLC 96,6 % produktu vzorce Ib. Krystalizací z ethylacetátu byl získán produkt o t.t. 209 až 211 °C obsahující dle HPLC 99,7 % produktu vzorce Ib.

35

Příklad 23

Methyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylát vzorce Ia – použití vodného hydroxylaminu

40

- K míchané směsi nitrilu vzorce IVa, (8,2 g, 20 mmol) a DMPU (50 ml) byl přidán 50% (hmotn./hmotn.) vodný roztok hydroxylaminu (6 ml) a směs byla míchána v uzavřené tlakové baňce teplotě 75 °C po dobu 24 h. Podle HPLC směs obsahuje 89,8 % produktu vzorce Ia, 2,2 %
- 45 výchozího nitrilu vzorce IVa a 1,9 % desethyl nitrilu vzorce VIa. Po ochlazení byla směs nalita do vody (100 ml), a poté byl nerozpustný podíl odsát a promyt vodou (100 ml). Po vysušení bylo získáno 8,35 g produktu (93,9 %) obsahujícího dle HPLC 99,4 % produktu vzorce Ia, 0,2 % výchozího nitrilu vzorce IVa a 0,2 % desethyl nitrilu vzorce VIb.

50

Příklad 24

5 Methyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylát vzorce Ia – použití vodného hydroxylaminu

10 K míchané směsi nitrilu vzorce IVa, (8,2 g, 20 mmol) a NMP (50 ml) byl přidán 50% (hmotn./hmotn.) vodný roztok hydroxylaminu (10 ml) a směs byla míchána v uzavřené tlakové baňce teplotě 75 °C po dobu 48 h. Podle HPLC směs obsahuje 74,0 % produktu vzorce Ia, žádné detekovatelné množství výchozího nitrilu vzorce IVa a 1,5 % desethyl nitrilu vzorce VIa. Po ochlazení byla směs nalita do vody (100 ml), a poté byl nerozpustný podíl odsát a promyt vodou (100 ml). Po vysušení bylo získáno 7,1 g produktu (79,9 %) obsahujícího dle HPLC 89,4 % produktu vzorce Ia, žádné detekovatelné množství výchozího nitrilu vzorce IVa a 2,2 % desethyl nitrilu vzorce VIa. Krystalizací z tetrahydrofuranu byl získán produkt obsahující dle
15 HPLC 98,3 % produktu vzorce Ia.

Příklad 25

20 Methyl 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylát vzorce Ia – použití vodného hydroxylaminu

25 K míchané směsi nitrilu vzorce IVa, (4,1 g, 10 mmol), NMP (20 ml) a toluenu (5 ml) byl přidán 50% (hmotn./hmotn.) vodný roztok hydroxylaminu (5 ml) a směs byla míchána v uzavřené tlakové baňce teplotě 90 °C po dobu 18 h. Podle HPLC směs obsahuje 76,3 % produktu vzorce Ib, žádné detekovatelné množství výchozího nitrilu vzorce IVb a 1,8 % desethyl nitrilu vzorce VIb. Po ochlazení byla směs nalita do vody (50 ml), a poté byl nerozpustný podíl odsát a promyt vodou (50 ml). Po vysušení bylo získáno 3,7 g produktu (83,2 %) obsahujícího dle HPLC 88,5 % produktu vzorce Ib, žádné detekovatelné množství výchozího nitrilu vzorce IVb a 2,7 % desethyl
30 nitrilu vzorce VIb. Krystalizací z 1,2-dimethoxyethanu byl získán produkt obsahující dle HPLC 99,3 % produktu vzorce Ia.

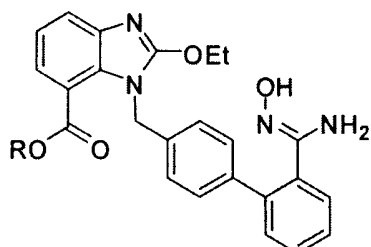
Příklad 26

35 2-Ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylová kyselina vzorce If – použití vodného hydroxylaminu

40 K míchané směsi kyseliny vzorce IVf, (0,4 g, 1 mmol) a DMSO (3 ml) byl přidán 50% (hmotn./hmotn.) vodný roztok hydroxylaminu (0,3 ml) a směs byla míchána ve vialce při teplotě 50 °C po dobu 24 h. Po ochlazení byla směs nalita do vody (10 ml) a po okyselení kyselinou octovou vyloučený nerozpustný podíl byl odsát a promyt vodou. Po vysušení bylo získáno 0,4 g produktu (91,6 %) obsahujícího dle HPLC 86,5 % produktu vzorce If. Opakovanou krystalizací z ethylacetátu byl získán produkt obsahující dle HPLC 98,7 % produktu vzorce If o t. t. 208 až
45 212 °C. ¹H NMR spektrum (DMSO-*d*6): 13,19 (bs, 1H, COOH), 9,22 (bs, 1H, OH), 7,65 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H, Ar), 7,53 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H, Ar), 7,45–7,32 (m, 3H, Ar), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 7,29 (dd, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H, Ar), 7,17 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 5,65 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 5,57 (bs, 2H, NH₂), 4,61 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).
50

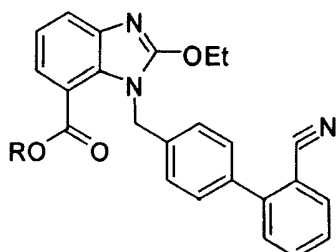
PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Způsob výroby 2-ethoxy-1-((2'-((hydroxyamino)iminomethyl)bifenyl-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-karboxylové kyseliny a jejích esterů vzorce I,



(I),

- 10 kde R je buď H nebo C1–C4 alkyl, ArCH₂, Ar₂CH, nebo Ar₃C, kde Ar je fenyl, **v y z n a č u - j í c í s e t í m**, že reakce odpovídajícího nitrilu vzorce IV,



(IV)

- 15 se provádí s vodným hydroxylaminem v polárním aprotickém rozpouštědle, případně jejich směsi.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R je H, methyl, ethyl, benzyl, benzhydryl, nebo trityl.

- 20 3. Způsob podle nároků 1 a 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se reakce provádí svodným roztokem hydroxylaminu obsahujícím 20 až 80 % hmotnostních hydroxylaminu.

- 25 4. Způsob podle nároku 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se reakce provádí s vodným roztokem hydroxylaminu obsahujícím 40 až 60 % hmotnostních hydroxylaminu.

5. Způsob podle nároků 1 až 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je reakce prováděna při teplotě 40 až 100 °C.

- 30 6. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se polární aprotické rozpouštědlo zvolí z řady dimethylsulfoxid – DMSO, *N,N*-dimethylformamid – DMF, *N,N*-dimethylacetamid – DMAc, 1-methylpyrrolidon – NMP, 1,1,3,3-tetramethylmočovina – TMU, 1,3-dimethylimidazolidin-2-on – DMI, 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon – DMPU, nebo hexamethylfosforamid – HMPA, případně jejich směsi.

- 35 7. Způsob podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako rozpouštědlo se zvolí DMSO nebo NMP.

- 40 8. Způsob podle nároků 1 až 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se reakční směs zředí vodou nebo se reakční směs nalije do vody a následně se nerozpustný produkt izoluje filtrací nebo centrifugací.

9. Způsob čištění sloučenin vzorce I získaných způsobem podle nároků 1 až 8, **v y z n a ě u - j í c í s e t í m**, že se krystalizují z vhodných rozpouštědel zahrnujících estery alifatických kyselin, např. methylacetát, ethylacetát, isopropylacetát, amidy, např. *N,N*-dimethylformamid, *N,N*-dimethylacetamid, 1-methylpyrrolidon, ethery, např. tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan, 1-methoxy-2-(2-methoxyethoxy)ethan, popřípadě směsi těchto rozpouštědel.

10

Konec dokumentu
