



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

(21) **PI0620150-4 A2**

(22) Data de Depósito: 20/12/2006
(43) Data da Publicação: 01/11/2011
(RPI 2130)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 235/14

(54) Título: PROCESSO MELHORADO DA PREPARAÇÃO DOS SAIS DE 4-(BENZIMIDAZOLIL METILAMINA)-BENZAMIDAS

(30) Prioridade Unionista: 21/12/2005 DE 10 2005 061 624.0

(73) Titular(es): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

(72) Inventor(es): Arndt Hausherr, Björn Weyell, Georg Zerban, Gunter Koch, Heinz-Peter Schmitt, Kerstin Schlarb, Rainer Hamm

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006070034 de 20/12/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/071743de 28/06/2007

(57) Resumo: PROCESSO MELHORADO DA PREPARAÇÃO DOS SAIS DE 4-(BENZIMIDAZOLIL METILAMINA)-BENZAMIDAS. A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um sal de 4-(benzimidazol-2-il-metilamina) benzamidina opcionalmente substituído, caracterizado pelo fato de que (a) um diamino benzeno opcionalmente correspondentemente substituído é condensado com ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]acético e (b) (i) o produto assim obtido é hidrogenado, (ii) opcionalmente o grupo amidina é carbonilado sem isolamento do produto intermediário da hidrogenação anterior e (iii) o sal desejado é isolado sem o isolamento anterior do produto intermediário da carbonilação.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "PROCESSO MELHORADO DA PREPARAÇÃO DOS SAIS DE 4-(BENZIMIDAZOLIL METILAMINA)-BENZAMIDAS".

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

5 1. CAMPO DA TÉCNICA

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um sal de 4-(benzimidazol-2-il-metilamina) benzamidina opcionalmente substituído, em que:

- 10 (a) um diamino benzeno opcionalmente correspondentemente substituído é condensado com ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]acético e
- (b) i) o produto assim obtido é hidrogenado,
ii) opcionalmente o grupo amidina é carbonilado sem isolamento do produto intermediário da hidrogenação anterior.

15 2. TÉCNICA ANTERIOR

As 4-(benzimidazol-2-il-metilamina)benzamidas substituídas, particularmente a amida do ácido N-(2-piridil)-N-(2-etoxicarboniletila)-1-metil-2-[N-[4-(N-n-hexiloxicarbonilamidina)fenila]-amino-metil]-benzimidazol-5-il-carboxílico já são conhecidas do Pedido de Patente Internacional WO 20 98/37075 como substâncias ativas com uma atividade de inibição da trombina e de prolongamento de atividade da trombina.

Os tipos principais de indicação do composto de acordo com a fórmula química I são a prevenção pós-operatória da trombose de veia profunda e a prevenção do derrame (a prevenção do derrame devido a fibrilação atrial, SPAF para curto).

25 No WO 98/37075 é proposto que as 4-(benzimidazol-2-il-metilamino)-benzamidas substituídas sejam preparadas reagindo as 4-(benzimidazol-2-il-metilamino)benzonitrilas substituídas correspondentes com a amônia. Esse processo é altamente complexo do ponto de vista da tecnologia da produção e resulta em uma alta carga de ácidos que tem de ser descartada.

O objetivo da presente invenção presente é indicar um método

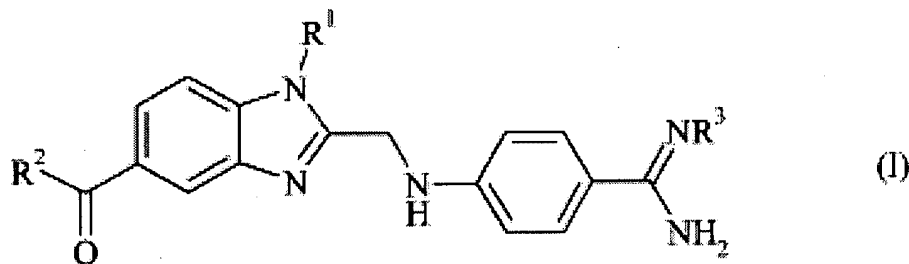
alternativo para a produção de 4-(benzimidazol-2-il-metilamino)-benzamidinas substituídas, através do qual essa etapa tecnologicamente complexa poderia ser evitada.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

- 5 Surpreendentemente encontrou-se agora que os sais das 4-(benzimidazol-2-il-metilamino)-benzamidinas substituídas podem ser produzidos com altos rendimentos e utilizando adjuvantes de baixo custo, se
- (a) um diamino benzeno opcionalmente correspondentemente substituído é condensado com o ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-
- 10 fenilamino]acético e;
- (b) (i) o produto assim obtido é hidrogenado,
- (ii) opcionalmente o grupo amidina é carbonilado sem isolamento do produto intermediário da hidrogenação anterior;
- (iii) o sal desejado é isolado sem o isolamento anterior do produto
- 15 intermediário da carbonilação

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

É preferido um processo para a preparação de um sal de 4-(benzimidazol-2-il-metilamina) benzamidina opcionalmente substituído de acordo com a Fórmula (I) com um ácido inorgânico ou orgânico,



20 em que:

R^1 se refere a um grupo alquila(C_1-C_6) ou um grupo cicloalquila(C_3-C_7),

R^2 se refere a (i) um grupo alquila(C_1-C_6) ou um grupo cicloalquila(C_3-C_7) opcionalmente substituído por um grupo alquila(C_1-C_3), enquanto que o grupo alquila(C_1-C_3) pode ser adicionalmente substituído por um grupo carboxi-

25 la ou por um grupo que pode ser convertido *in vivo* em um grupo carbóxi, ou;

(ii) se refere a um grupo $R^{21}NR^{22}$, em que

R^{21} se refere a um grupo alquila(C_1-C_6) que pode ser substituído por um

grupo carbóxi, alcóxi(C₁-C₆) carbonila, benzilóxi carbonila, alquila(C₁-C₃) sulfonilamino carbonila, fenila sulfonilamino carbonila, trifluorossulfonilamino, trifluorossulfonilamino carbonila ou 1H-tetrazolila;

Um grupo alquila(C₂-C₄) substituído por um grupo hidróxi, fenila-alcóxi(C₁-C₃), carbóxi-alquil(C₁-C₃) amino, alcóxi(C₁-C₃) carbonil-alquila(C₁-C₃) amino, N -(alquila(C₁-C₃))-carbóxi-alquila(C₁-C₃) amino ou N-(alquila(C₁-C₃))-alcóxi(C₁-C₃) carbonila-alquila(C₁-C₃) amino, enquanto nos grupos acima mencionados o átomo de carbono na posição α em relação ao átomo de nitrogênio adjacente não pode ser substituído, ou

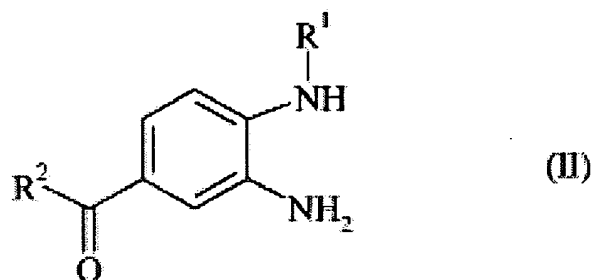
Um grupo piperidinila opcionalmente substituído por um grupo alquila(C₁-C₃), e;

R²² se refere a um átomo de hidrogênio, um grupo alquila(C₁-C₆), um grupo cicloalquila(C₃-C₇), opcionalmente substituído por um grupo alquila(C₁-C₃), ou um grupo alquenila(C₃-C₆) ou grupo alquinila(C₃-C₆), enquanto a porção insaturada não pode estar ligada diretamente ao átomo de nitrogênio do grupo R²¹NR²²;

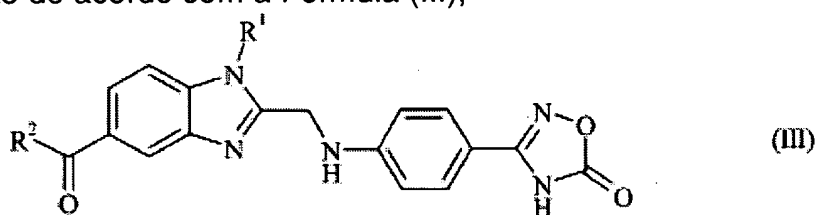
Um grupo fenila opcionalmente substituído por um átomo de flúor, cloro ou bromo, por um grupo alquila(C₁-C₃) ou alcóxi(C₁-C₃), ou um grupo benzila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, pirazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, pirrolila, tienila ou imidazolila opcionalmente substituído por um grupo alquila(C₁-C₃), ou

R²¹ e R²² juntamente com o átomo de nitrogênio entre eles se referem a um grupo cicloalquileno imino de 5 a 7 membros opcionalmente substituído por um grupo carbóxi ou alcóxi(C₁-C₄) carbonila, ao qual adicionalmente um anel fenila pode ser fundido, e;

R³ se refere a um átomo de hidrogênio, um grupo alcóxi(C₁-C₉) carbonila, cicloexilóxi carbonila, fenila-alcóxi(C₁-C₃) carbonila, benzoíla, p-alquila(C₁-C₃) benzoíla ou piridinoíla, em que a porção etóxi na posição 2 do grupo alcóxi(C₁-C₉) carbonila acima citado pode ser adicionalmente substituída por um grupo alquila(C₁-C₃) sulfonila ou 2 alcóxi(C₁-C₃) etila, enquanto na etapa (a) uma fenildiamina, de acordo com a Fórmula (II):



em que R¹ e R² possuem as significações dadas para a Fórmula (I), é reagida com o ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]acético, resultando no produto de acordo com a Fórmula (III);



em que R¹ e R² possuem as significações dadas para a Fórmula (I), que é
 5 hidrogenado na etapa (b) (i) posteriormente, sem qualquer isolamento prévio do produto de hidrogenação, sendo o composto de acordo com a Fórmula (I) assim obtido, em que R³ se refere ao hidrogênio, opcionalmente reagido na etapa (b) (ii) com um composto de acordo com a Fórmula (IV),



10 em que R³ possui o significado dado para a fórmula (I), e X se refere a um grupo de saída adequado;

e depois, sem um isolamento anterior do produto de carbonilação, em uma etapa (b) (iii) o composto de acordo com a Fórmula (I) assim obtido, em que R¹, R² e R³ são como anteriormente definidos, é convertido no sal desejado,
 15 particularmente em um sal farmacologicamente aceitável.

Particularmente preferidos são os processos de acordo com a presente invenção para o preparo dos sais dos compostos de acordo com a Fórmula (I), em que:

20 R¹ se refere a um grupo alquila(C₁-C₃),

R² se refere a um grupo R²¹NR²², em que:

R²¹ se refere a um grupo alquila(C₁-C₃) que pode ser substituído por um carbóxi, alcóxi(C₁-C₃)carbonila, e

R²² se refere a um átomo de hidrogênio, um grupo alquila(C₁-

C₃), um grupo piridinila opcionalmente substituído por um grupo alquila(C₁-C₃), e

R³ se refere a um átomo de hidrogênio e um grupo alcóxi(C₁-C₈) carbonila.

5 Mais preferível são os processos de acordo com a presente invenção para o preparo dos sais do composto de acordo com a Fórmula (I), em que

R¹ se refere a um grupo de metila,

R² se refere a um grupo R²¹NR²², em que:

10 R²¹ se refere a um grupo etila que é substituído por um grupo etoxicarbonila, e

R²² se refere a um grupo piridinila-2, e

R³ se refere a um grupo n-hexiloxicarbonila.

Os sais preferidos são o metanossulfonato, cloreto, maleato, tartrato, salicilato, citrato e malonato do composto de acordo com a Fórmula (I). Um sal particularmente preferível é o metanossulfonato.

São preferidas as seguintes modalidades de (A) a (F) do processo de acordo com a presente invenção:

20 (A) A condensação da etapa (a) é realizada na presença de um diluente inerte e um agente de ligação com a água.

Os diaminobenzenos correspondente substituídos de acordo com a Fórmula (II) são conhecidos, por exemplo, do Pedido de Patente Internacional WO 98/37075, por exemplo, do Exemplo 25 (Etapas a e b), ou podem ser preparados analogamente a aqueles aqui descritos. Para a hidrogenação do precursor do nitro composto, para preparar o diaminobenzeno de acordo com a Fórmula (II), o solvente usado pode ser, por exemplo, tolueno, isopropanol, trietilamina, etanol, acetato de butila, acetato de etila, metanol ou misturas destes solventes. Preferivelmente, a hidrogenação é realizada sob uma pressão de hidrogênio de 0,1 MPa a 2 MPa (1 bar a 20 bar), porém, pressões mais altas também são possíveis. A concentração do composto aromático de nitrogênio (extrato) é convenientemente de 10% a 40% em peso; ele está presente mais preferivelmente em uma concentração

de 20% a 30% em peso. O catalisador usado pode ser, por exemplo, paládio de 5% a 10% sobre carvão, enquanto que é usado preferivelmente de 2% a 20% em peso de catalisador de paládio em carvão molhado, com base no composto aromático de nitrogênio, que equivale a aproximadamente 0,05% a 1% em peso de paládio com base no composto aromático de nitrogênio. Particularmente preferivelmente, são usadas a amida do ácido 3-amino-4-metilamino benzóico, particularmente a amida do ácido N-(2-piridila)-N-(2-etoxicarbonila etil)-3-amino-4-metilamino benzóico.

Os diluentes inertes usados podem ser tanto solventes apolares apróticos, tais como, por exemplo, hidrocarbonetos opcionalmente halogenados alifáticos ou aromáticos, ou solventes polares apróticos, tais como, por exemplo, éteres e/ou amidas ou lactamas e/ou misturas dos mesmos. Os solventes apolares apróticos usados são preferivelmente, ramificados ou não ramificados, alcanos(C₅-C₈) alifáticos, cicloalcanos(C₄-C₁₀), haloalcanos(C₁-C₆) alifáticos, alcanos(C₆-C₁₀) aromáticos ou misturas dos mesmos. É particularmente preferível usar alcanos, tais como o pentano, hexano ou heptano, cicloalcanos, tais como cicloexano ou metilcicloexano, haloalcanos, tal como diclorometano, alcanos aromáticos, tais como benzeno, tolueno ou xileno ou misturas dos mesmos. Os solventes apróticos convenientes são éteres polares tais como, por exemplo, tetraidrofurano (THF), metil-tetraidrofurano, dioxano, terc-butila metila éter ou dimetoxietila éter ou amidas tais como, por exemplo, dimetilformamida, ou lactamas, tais como, por exemplo, N-metilpirrolidona.

Os agentes de ligação com a água que podem ser usados são sais higroscópicos, ácidos inorgânicos ou orgânicos ou os cloretos ácidos dos mesmos, anidridos de ácidos inorgânicos ou orgânicos, anidridos de ácidos alcanofosfônicos, peneiras moleculares ou derivados da uréia. São preferidos os 1,1'-carbonildiimidazóis e os anidridos alcanofosfônicos, enquanto os anidridos alcanofosfônicos são particularmente preferidos.

Em uma modalidade preferida o 1,1'-carbonildiimidazol é suspenso em THF e aquecido. É acrescentado o ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]acético. O diaminobenzeno substituído correspondente é

acrescentado ao THF. A mistura reacional é agitada a aproximadamente 50 °C e posteriormente, depois da adição do ácido acético, reduzida por evaporação e misturada com a água e a substância sólida é extraída por filtração, lavada e seca.

5 Em uma segunda modalidade particularmente preferida, os anidridos alcanofosfônicos são acrescentados, na presença de uma base orgânica, preferivelmente uma amina terciária tal como, por exemplo, DIPEA, em uma solução de ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]acético e o diaminobenzeno substituído correspondente em THF. A mistura reacional é
10 agitada, preferivelmente em temperaturas entre -10°C e 50°C, e posteriormente, depois da adição de ácido acético, reduzida por evaporação. Ela é combinada com etanol/água e opcionalmente uma filtragem auxiliar, por exemplo, kieselguhr (por exemplo, Clarcel®), e filtrada a quente. Então a substância precipitada da solução resfriada é extraída por filtração, lavada e
15 seca.

(B) A hidrogenação da etapa (b)(i) é realizada na presença de um diluente inerte e um catalisador de hidrogenação.

Particularmente preferido é um processo no qual a hidrogenação é realizada em uma faixa de temperatura de 0°C a 100°C, preferivelmente
20 de 0°C a 70°C, particularmente de 25°C a 60°C.

Também preferido é um processo em que a hidrogenação é realizada sob uma pressão de mais que 0,05 MPa a 10 MPa (0,5 bar a 100 bar), preferivelmente sob uma pressão de 0,1 MPa a 1 MPa (1 bar a 10 bar), particularmente de aproximadamente 0,1 MPa a 0,5 MPa (1 bar a 5 bar).

25 Os diluentes inertes podem ser tanto solventes próticos, tal como, por exemplo, álcoois, ácidos carboxílicos e/ou água, ou solventes polares apróticos tal como, por exemplo, éteres e/ou amidas ou lactamas e/ou misturas dos mesmos. A água pode ser opcionalmente acrescentada a todos os solventes. Os solventes próticos usados são preferivelmente alcanóis(C₁-
30 C₈), ácidos carboxílicos(C₁-C₃), ramificados ou não ramificados, ou misturas dos mesmos. Particularmente preferivelmente álcoois inferiores, tais como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol, ácidos carboxílicos, tais como

ácido fórmico, ácido acético e ácido propiônico ou misturas dos mesmos estão usados. É particularmente preferível usar o etanol e/ou o ácido acético como meio reacional, que podem conter opcionalmente a água. Os solventes apróticos convenientes incluem éteres polares tais como, por exemplo, os tetraidrofurano, dioxano ou dimetoxietila éter; ou amidas tais como, por exemplo, dimetilformamida; ou lactamas tais como, por exemplo, N-metilpirrolidona. Particularmente preferido são o THF e/ou o ácido acético, que podem conter opcionalmente a água em qualquer proporção. Preferivelmente, são usados solventes com uma baixa tendência à flamabilidade.

5 Os solventes apróticos são preferíveis aos solventes próticos durante a hidrogenação.

10 Os solventes apróticos são preferíveis aos solventes próticos durante a hidrogenação.

Os catalisadores de hidrogenação convenientes são geralmente metais de transição tais como, por exemplo, níquel, platina ou paládio ou os sais ou óxido dos mesmos. São preferidos o níquel de Raney, o óxido de platina e o paládio sobre um veículo inerte, particularmente o paládio sobre o carvão ativado (Pd/C).

15 Os solventes apróticos são preferíveis aos solventes próticos durante a hidrogenação.

São preferidos os processos em que o produto da etapa (a) é usado em uma proporção em peso em relação ao catalisador de hidrogenação de 1:1 a 1.000:1, preferivelmente de 5:1 a 100:1 durante a hidrogenação.

20 São preferidos os processos em que o produto da etapa (a) é usado em uma proporção em peso em relação ao catalisador de hidrogenação de 1:1 a 1.000:1, preferivelmente de 5:1 a 100:1 durante a hidrogenação.

Em uma modalidade preferida da etapa (b)(i), o produto da etapa (a) é diluído em THF/água (7:3 com base no volume) e hidrogenado com hidrogênio a 0,4 MPa (4 bar) com Pd/C a 10% umedecido pela água em uma temperatura de aproximadamente 40°C. O catalisador é extraído por filtração, o filtrado é lavado com THF/água (7:3) e o filtrado é clarificado com o carvão ativo. O carvão é extraído por filtração e o filtrado é lavado com THF e água. O filtrado assim obtido é reagido também diretamente na etapa (b)(ii).

25 Em uma modalidade preferida da etapa (b)(i), o produto da etapa (a) é diluído em THF/água (7:3 com base no volume) e hidrogenado com hidrogênio a 0,4 MPa (4 bar) com Pd/C a 10% umedecido pela água em uma temperatura de aproximadamente 40°C. O catalisador é extraído por filtração, o filtrado é lavado com THF/água (7:3) e o filtrado é clarificado com o carvão ativo. O carvão é extraído por filtração e o filtrado é lavado com THF e água. O filtrado assim obtido é reagido também diretamente na etapa (b)(ii).

(C) A etapa (b)(ii) subsequente opcional de carbonilação, para obter de um composto de acordo com a Fórmula (I), em que R³ se refere ao hidrogênio, um composto de acordo com a Fórmula (I) em que R³ tem um significado diferente de hidrogênio, sem um isolamento intermediário do pro-

30 obter de um composto de acordo com a Fórmula (I), em que R³ se refere ao hidrogênio, um composto de acordo com a Fórmula (I) em que R³ tem um significado diferente de hidrogênio, sem um isolamento intermediário do pro-

duto de hidrogenação, é realizada pela reação direta do composto de acordo com a Fórmula (I) obtido na etapa (b)(i), em que R^3 se refere ao hidrogênio, com o agente de carbonilação R^3-X , onde R^3 possui os significados acima com a exceção de hidrogênio e X se refere a um grupo de saída. Preferivelmente X pode se referir a um halogênio tal como, por exemplo, cloro ou bromo ou um grupo p-tolueno sulfonila, metanossulfonila ou trifluorometano sulfonila. Mais particularmente preferido é o n-hexilcloroformiato para preparar um composto de acordo com a Fórmula I, em que R^3 se refere a n-hexila. A reação é preferivelmente realizada em uma temperatura de 0°C a 50°C, particularmente de 10°C a 20°C na presença de uma base. A base usada pode ser convenientemente um carbonato de metal alcalino tal como, por exemplo, o carbonato de potássio ou o carbonato de sódio, um bicarbonato de metal alcalino tal como, por exemplo, o bicarbonato de sódio ou o bicarbonato de potássio ou uma amina terciária tal como, por exemplo, a trietilamina. Preferivelmente é usado o carbonato de potássio. A reação pode ser realizada, por exemplo, em misturas de água e acetona, água e dioxano ou água e THF; é preferida uma mistura água/THF.

Depois de terminada a reação uma mistura clara de duas fases pode ser formada pelo aquecimento da suspensão, por exemplo, a aproximadamente 50°C, para que a fase aquosa, que contém uma grande proporção dos constituintes inorgânicos, possa então ser separada. Então pode ser realizada uma modificação do solvente. Os solventes convenientes incluem, por exemplo, cetonas ou ésteres, tal como o MIBK, o acetato de butila, o acetato de etila, acetato de propila, acetato de isopropila ou acetato de isobutila. Preferivelmente são usados o MIBK ou o acetato de butila; o acetato de butila é particularmente preferido.

Em uma modalidade preferida da etapa (b)(ii), o produto da etapa (b)(i) (o filtrado da hidrogenação) é combinado na temperatura ambiente com uma solução aquosa de carbonato de potássio. Então o reagente da carbonilação, por exemplo, o cloroformiato de n-hexila, é dosado e uma temperatura de 10°C a 20°C. A suspensão é aquecida a 50°C durante um tempo necessário para a formação de uma mistura clara de duas fases. De-

pendendo dos resultados de avaliação da conversão realizada, mais agente de carbonilação é opcionalmente dosado a aproximadamente 50°C até que a reação do extrato esteja completa. Então o THF é extraído por destilação e substituído pelo acetato de butila. A fase orgânica é repetidamente lavada com a água sob aquecimento de 50°C a 70°C, para eliminar as impurezas polares. Qualquer resto de umidade residual é posteriormente retirado pela destilação azeotrópica.

(D) Então antes da precipitação do sal na etapa (b)(iii) ocorre a modificação do solvente. Para isto, o solvente orgânico usado anteriormente, tal como acetato de butila, é extraído por destilação e substituído pelo solvente de precipitação do sal. Os solventes convenientes da etapa parcial (b)(iii) incluem, por exemplo, cetonas tal como, por exemplo, a acetona ou a MIBK, éteres tais como, por exemplo, THF, ésteres tais como por exemplo, o acetato de etila, acetato de isopropila ou acetato de butila ou álcoois tal como, por exemplo, o metanol, etanol ou isopropanol. Preferivelmente são usados a acetona e/ou o etanol, particularmente preferivelmente é usada uma mistura dos dois solventes. Então, pela adição do ácido correspondente, por exemplo, ácido metanossulfônico para preparar de maneira eficaz um equivalente do metanossulfonato. O sal desejado pode ser diretamente precipitado e isolado.

Em uma modalidade preferida da etapa (b)(iii), depois da modificação do solvente para uma mistura de acetona e etanol, sob uma temperatura de aproximadamente 30°C a 36°C, uma solução do ácido correspondente, por exemplo, ácido metanossulfônico, em acetona é lentamente acrescentada ao produto da etapa (b)(ii) (solução de carbonilação) na presença sementes de cristais. A suspensão é agitada, e o produto precipitado é isolado por filtração, lavado com acetona e seco sob condições adequadas.

(E) Para se preparar o ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]acético, a 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-anilina é reagida com um éster do ácido 2-haloacético, preferivelmente o bromoacetato de etila, na presença de uma base fraca, preferivelmente uma amina terciária, tal como, por exemplo, trietilamina ou um carbonato de metal alcalino, tal como, por

exemplo, carbonato de sódio em um solvente inerte, e o éster do ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]acético obtido é saponificado.

Os diluentes inertes usados podem ser tanto solventes próticos, tal como, por exemplo, álcoois e/ou água; ou solventes polares apróticos tal como, por exemplo, éteres e/ou amidas ou lactamas e/ou misturas dos mesmos. A água pode ser opcionalmente acrescentada a todos os solventes. Os solventes próticos usados são preferivelmente água ou alcanóis C₁-C₈ ramificados ou não ramificados, ou misturas dos mesmos. Particularmente preferivelmente, é usada a água ou álcoois inferiores, tal como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol ou misturas dos mesmos. Mais particularmente preferivelmente, o etanol é usado como meio reacional, e pode conter opcionalmente a água. O isopropanol, opcionalmente juntamente com a água, também pode ser utilizado. Entretanto, o solvente mais conveniente é a água. Os solventes apróticos convenientes são éteres polares tais como, por exemplo, o tetraidrofurano ou éter dimetóxi etila ou amidas tais como, por exemplo, dimetilformamida, ou lactamas tais como, por exemplo, N-metilpirrolidona.

Em uma modalidade particularmente preferida o bromoacetato de etila é introduzido em uma suspensão de 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-anilina e carbonato de sódio em água/isopropanol ou preferivelmente na água/etanol e agitado de 35°C a 45°C. A suspensão é resfriada e filtrada por sucção, lavada com água e etanol em várias bateladas e seca.

A saponificação é preferivelmente realizada em um solvente prótico com um hidróxido de metal alcalino ou de metal alcalino terroso, particularmente com hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio.

Em uma modalidade particularmente preferida o éster do ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]acético é suspenso em água ou preferivelmente em água/etanol e lentamente combinado com uma solução aquosa de NaOH na temperatura ambiente. A suspensão se altera para uma solução e é aquecida de 45°C a 75°C. O HCl é acrescentado à solução assim obtida até que seja atingido um pH de aproximadamente 5 ou preferivelmente um pH igual a 3. O sólido é isolado e lavado com água gelada e

etanol gelado com MtBE.

(F) De modo a preparar a 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)anilina, a 4-aminofenila-amidoxima é reagida com um carbonato de dialquila, preferivelmente carbonato de dimetila ou carbonato de dietila na presença de uma
5 base, preferivelmente um alcóxido de metal alcalino, particularmente o metóxido de sódio, etóxido de sódio ou terc-butóxido de potássio.

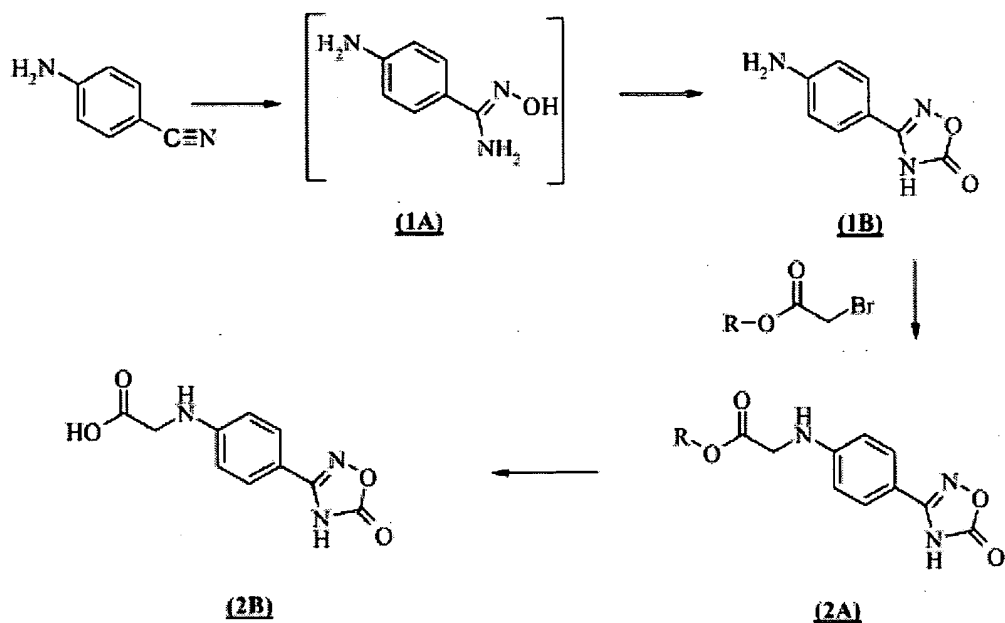
A 4-aminofenila-amidoxima pode ser preparada, por exemplo, reagindo a 4-aminobenzonitrila com o cloridrato de hidroxilamina.

Em uma modalidade particularmente preferida o metóxido de
10 sódio ou preferivelmente o etóxido de sódio é acrescentado entre 65°C e 75°C, preferivelmente de 70°C a 75°C, a uma suspensão de 4-aminofenila-amidoxima em etanol e enxaguada com o etanol. Depois de 15 minutos de agitação o carbonato de dietila ou preferivelmente o carbonato de dimetila é acrescentado gota a gota. Depois de tempo da reação de 2 a 4 horas a mistura é resfriada e o etanol é extraído por destilação a 12 KPa (120 mbar) e
15 40°C. O resíduo é tomado na água e após aquecimento o pH é ajustado de 10 a 12, utilizando uma solução semiconcentrada de hidróxido de sódio, depois a um pH < 6, preferivelmente a um pH < 4, particularmente preferivelmente a um pH entre 2 e 3, acidificando com ácido clorídrico concentrado, e
20 lentamente resfriada. A solução é modificada em uma suspensão, que é filtrada e foi lavada várias vezes com água e etanol gelados.

A preparação do ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]acético necessário como um produto intermediário da 4-aminobenzonitrila é ilustrada no seguinte plano de reação:

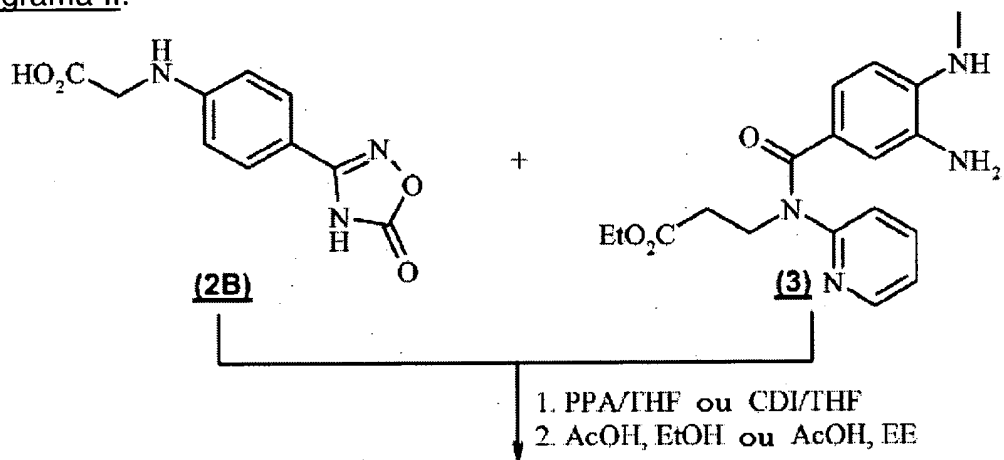
25 Diagrama I

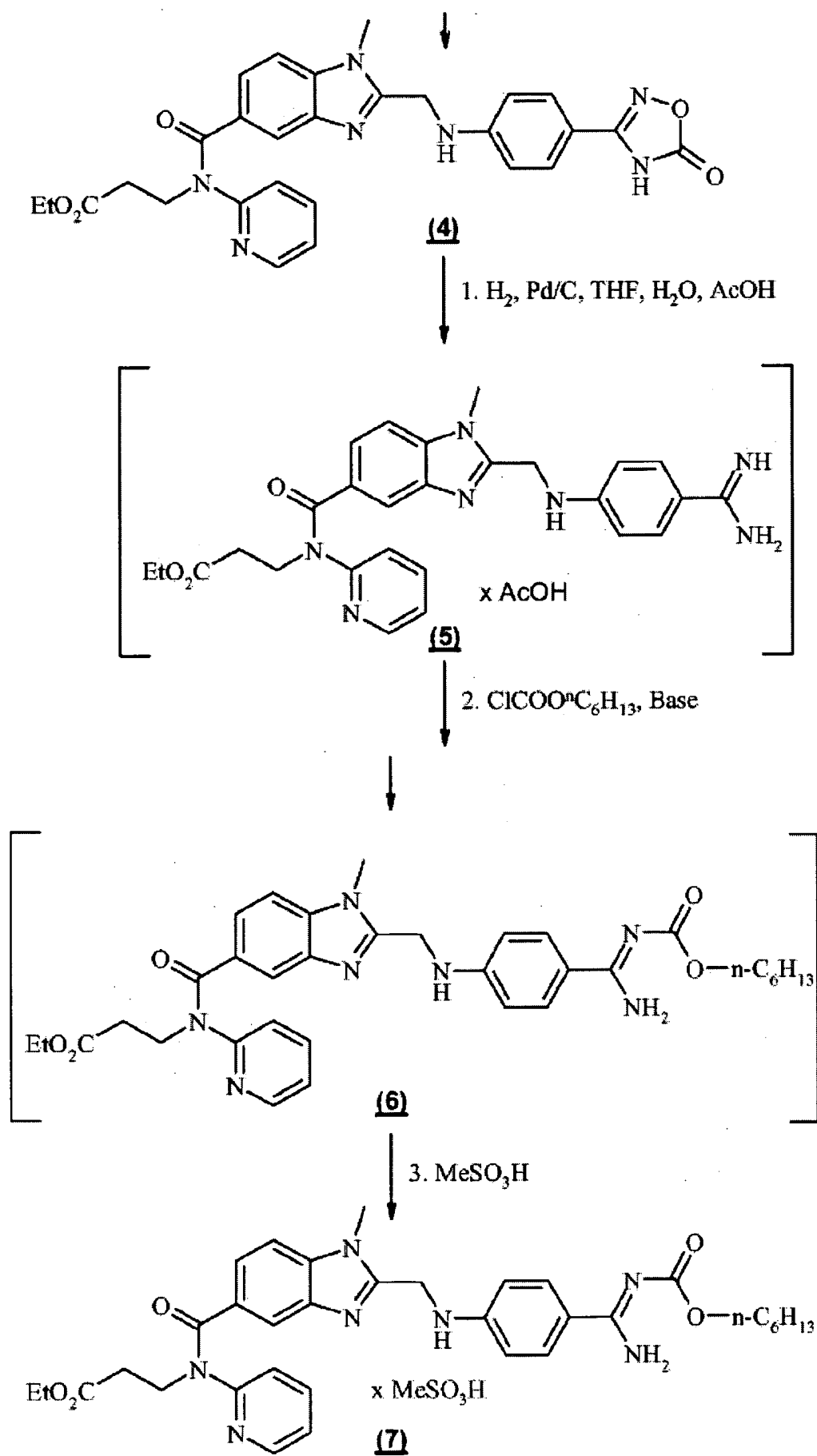
(As etapas intermediárias não-isoladas indicadas por colchetes podem variar opcionalmente entre as diferentes variantes de processo. É mostrada uma modalidade preferida).



A preparação de uma 4-(benzimidazol-2-il-metilamina)-benzimidina é mostrada como forma de exemplo no seguinte plano de reação:

Diagrama II:





O trabalho das reações individuais pode ocorrer do modo convencional, por exemplo, pela separação dos adjuvantes da reação, eliminação do solvente e isolamento do produto final puro do resíduo por cristalização, destilação, extração ou cromatografia.

5 Na última etapa do processo acima descrito o composto de acordo com a Fórmula (I) assim obtido é convertido em um sal fisiologicamente aceitável. Os sais fisiologicamente aceitáveis podem ser sais com ácidos inorgânicos ou orgânicos ou, se o composto possuir um grupo carbóxi, reagir com bases inorgânicas ou orgânicas. Os exemplos de ácidos para essa finalidade incluem o ácido metanossulfônico, o ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido lático, ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido maléico. Os exemplos de bases que podem ser utilizadas incluem o hidróxido de sódio, o hidróxido de potássio, a cicloexilamina, a etanolamina, dietanolamina e trietanolamina. O composto de acordo com a Fórmula (6) é preferivelmente convertido no seu sal mesilato.

O processo de acordo com a presente invenção será ilustrado agora por meio dos seguintes Exemplos. Uma pessoa versada na técnica está ciente de que os Exemplos servem somente como forma de ilustração e não devem ser considerados como restritivos.

EXEMPLOS

As seguintes abreviaturas foram anteriormente utilizadas e também o serão daqui por diante:

	AcOH	Ácido acético.
25	AMBPA	Amido de Ácido N-(2-piridila)-N-(2-etoxicarboniletila)-3-amino-4-metilaminobenzóico.
	CD-I	1,1'-carbonildiimidazol.
	DIPEA	Diisopropiletilamina.
	EE	Acetato de etila
30	EtOH	Etanol
	HCl	Ácido clorídrico
	MIBK	Metila isobutila cetona (4-metila-2-pentanona)

MtBE	Metila terc-butila éter
NaOH	Hidróxido de sódio
NMP	N-Metilpirrolidona
PPA	Anidrido propanofosfônico
5 PTSA	Ácido p-toluenossulfônico
RT	Temperatura ambiente
THF	Tetraidrofurano
Decomp.	Decomposição

Exemplo 1

10 Preparação de 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-il)-anilina (1B): (1A)

No reator são colocados 41,3 g (0,35 mol) de 4-aminobenzonitrila e 36,5 g (0,53 mol) de cloridrato de hidroxilamina em 175 ml de etanol e a mistura é aquecida até 60°C. 170,1 g (0,53 mol) de uma solução de etóxido de sódio (aprox. 21% em etanol) são lentamente acrescentados gota a gota a essa suspensão.

A mistura é posteriormente agitada durante a noite a 60°C. Durante o resfriamento entre 0°C e 5°C a substância é precipitada, extraída por filtração e lavada várias vezes com um total de 70 ml de etanol frio. Aproximadamente 86 g de produto úmido são obtidos. Isto é, além disso processado diretamente.

(1B)

32 g (0,35 mol) de carbonato de dimetila são acrescentados a uma suspensão de 86 g (1A) em 270 ml de etanol. Entre 65°C e 75°C, 125 g (0,38 mol) de uma solução de etóxido de sódio (aproximadamente 21% em etanol) são acrescentados e enxaguados com 20 ml de etanol.

Depois de 3 horas de reação a mistura é resfriada até 40°C e o etanol é extraído por destilação em 12 KPa (120 mbar) e 40°C. Um resíduo escuro é obtido. Ele é dissolvido entre 40°C e 45°C em 280 ml de água e após aquecimento até 70°C ajustou primeiro ao pH 11 pela adição lenta da solução de hidróxido de sódio semiconcentrado; então um pH de 3 a 4 ou preferivelmente a um pH de 2 a 3 acidificando-se com ácido clorídrico con-

centrado e lentamente resfriado. A solução é introduzida em uma suspensão, que é filtrada e lavada várias vezes com um total de 50 ml de água fria e 20 ml de etanol.

5 Aproximadamente 88 g substância úmida é obtida, que é seca no máximo a 50°C a vácuo.

Rendimento: 48 g de uma substância bege (77,5% da teoria); Ponto de fusão: 178°C (decomposição); pureza: > 98% área de pico do HPLC.

Exemplo 2

Preparação do ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]acético (2B):

10 (2A)

A 45°C 60,2 g (0,36 mol) de bromoacetato de etila são introduzidos em uma suspensão de 53,2 g (0,3 mol) de (1B) e 19,1 g (0,18 mol) de carbonato de sódio em 500 ml de água/etanol (de 90:10 a 95:5) e opcionalmente agitado durante a noite. A mistura reacional varia de castanho-avermelhada à laranja. A suspensão resfriada até 0°C é filtrada por sucção, lavada em várias bateladas com 100 ml de etanol e seca em no máximo 15 50°C sob vácuo.

Rendimento: 69,5 g da substância bege-acastanhada (87,7% de teoria); ponto de fusão: 186,1°C (decomposição); pureza: > 98% área de pico de HPLC.

20 (2B)

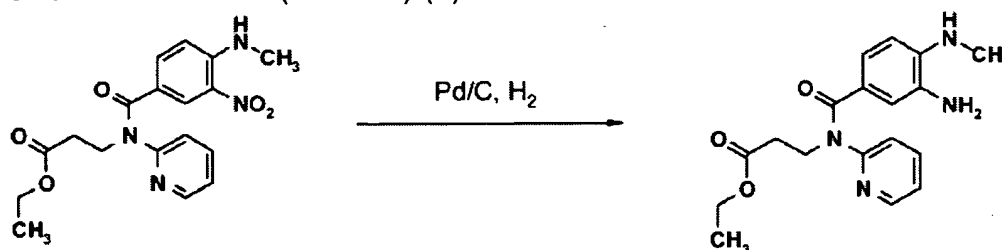
O éster (2A) (86,9 g; 0,33 mol) assim obtido é suspenso em 400 ml de água ou preferivelmente etanol/água (1:1) e na RT 120 g de NaOH a 45% são lentamente acrescentados gota a gota. A suspensão é introduzida na solução e é avermelhada (pH 12,5). O conjunto é aquecido a aproximadamente 25 60°C e saponificado por 1 h. A solução obtida é combinada em bateladas com HCl (37% ou preferivelmente com HCl concentrado), até que seja obtido um pH igual a 3. E então é resfriada até 0°C. O sólido obtido é filtrado por sucção e lavado em várias bateladas com um total de 400 ml de água fria bem como com 40 ml de etanol frio. São obtidos 81,4 g de substância úmida. E depois é seca a 35°C sob vácuo.

30

Rendimento: 76,7 g da substância (98% da teoria); ponto de fusão: de 193°C (decomposição); pureza: > 99% área de pico de HPLC.

Exemplo 3

Preparação da amida do ácido N-(2-piridila)-N-(2-etoxicarboniletila)-3-amino-4-metilaminobenzóico (AMBPA) (3).

Variante A: Pd/C 5%

- 5 150 g (0,4 mol) de amida do N-(2-piridila)-N-(2-etoxicarboniletila) ácido 4-metilamino-3-nitrobenzóico, 12 g de paládio a 5% sobre o catalisador de carvão ativo e 627 ml de acetato de etila são colocados em uma autoclave de hidrogenação. A mistura é hidrogenada sob uma atmosfera de hidrogênio de 0,3 MPa a 0,4 MPa (3 a 4 bar) de 35°C a 55°C até que a retenção de hidrogênio seja constante (de 1 a 2 h). Depois de resfriar até 20°C a solução de hidrogenação é extraída por filtração do catalisador e evaporada sob vácuo utilizando um evaporador rotativo. O resíduo é tomado em 650 ml de isopropanol, destilado sob vácuo até a metade do volume original e resfriado de 5°C até 10°C. Depois de 4h a suspensão resultante é filtrada, e o precipitado assim isolado é lavado em bateladas com um total de 100 ml de isopropanol. O sólido obtido é seco no secador a vácuo à 50°C. Rendimento: 114,2 g (correção do 83% da teoria).

Variante B: Pd/C 10%

- 20 25 g (0,07 mol) de ácido N-(2-piridila)-N-(2-etoxicarboniletila)-4-metilamino-3-nitrobenzóico, 2,5 g de paládio a 10% sobre catalisador de carvão ativo e 83 ml de acetato de etila são colocados em uma autoclave de hidrogenação. A mistura é hidrogenada sob uma atmosfera de hidrogênio de (3 a 4 bar) a uma temperatura de 50°C até que a retenção de hidrogênio seja constante (de 4h a 5h). Após o resfriamento até 20°C a solução de hidrogenação é extraída por filtração do catalisador e evaporada sob vácuo pela utilização do evaporador rotativo. O resíduo é dissolvido a quente em um pouco de acetato de etila e combinado com 68 ml de tolueno. Depois de resfriar até 5°C, a mistura é deixada por 1 h sob agitação, então o precipitado é

extraído por filtração e lavado com tolueno. O produto obtido é seco a 40°C no secador de vácuo. Rendimento: 20,9 g (correção de 91% da teoria).

Exemplo 4

5 Preparação da amida do ácido N-(2-piridila) -N-(2-etoxicarboniletila)-1-metila-2-[N-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-yl]fenila]-amino-metil]-benzimidazol-5-il-carboxílico (4):

Variante A: CD-I como reagente de ligação

11,35 g (70 mmols) de 1,1'-carbonildiimidazol são suspensos em 100 ml THF e aquecidos até 50°C. 14,23 g (60,5 mmols) (2B) são acrescentados em bateladas. 17,1 g (50 mmols) de AMPBA 3 são dissolvidos em 37 ml de THF com aquecimento a 50°C.

Depois de aproximadamente 90 minutos a suspensão é introduzida na solução de AMPBA e enxaguada com 20 ml de THF.

15 A mistura reacional é agitada por aproximadamente 18 h e posteriormente, depois da adição de 100 ml de ácido acético, é refluxada, para que o THF seja extraído por destilação. Depois de aproximadamente 1 h a mistura é combinada com 400 ml de água e agitada.

20 A solução é resfriada, a substância sólida cor de rosa precipitada é extraída por filtração e lavada com 20 ml de água em 2 bateladas e seca em uma temperatura máxima de 50°C sob vácuo. Rendimento: 24,8 g da substância (75% da teoria); ponto de fusão: de 167°C com decomposição (DSC); pureza: > 95% área de pico do HPLC.

Variante B: PPA como reagente de ligação

25 34,2 g (0,1 mol) de AMBPA 3, 27,5 g (0,12 mol) de (2B) e 30,3 g (0,23 mol) de DIPEA são colocados em 170 ml de THF e resfriados até um pouco abaixo da temperatura ambiente.

30 Agora 85 g (0,13 mol) de PPA (como uma solução de aproximadamente 50% em acetato de etila) são introduzidos. A mistura é agitada por outros 90 minutos e depois o solvente é extraído por destilação. Terminando, 73,5 g ácido acético são acrescentados e a mistura é aquecida a uma temperatura interna de 90°C. Então são acrescentados 400 ml de etanol, ou preferivelmente 400 ml de etanol/água (aproximadamente 85:15) e do adjuvante

de filtração kieselguhr (por exemplo, Clarcel®) e a mistura é filtrada a quente.

A solução é resfriada, a substância sólida precipitada é extraída por filtração e lavada em 2 bateladas com 50 ml de etanol e seca em no máximo 50°C sob vácuo.

Rendimento: 56 g da substância (85% da teoria); ponto de fusão: de 167°C com decomposição (DSC); pureza: > 95% área de pico de HPLC.

Variante C: cloreto de pivaloíla como reagente de ligação

96 g (0,41 mol) de (2B) são suspensos em 250 ml NMP e 550 ml THF a 0°C. A fina suspensão é combinada sucessivamente com 48 g (0,4 mol) de cloreto de pivaloíla e 52 g (0,4 mol) de DIPEA e agitada durante 30 minutos. Então 125 g (0,36 mol) de AMBPA 3 são dissolvidos em 800 ml de ácido acético e são acrescentados à mistura reacional que é refluxada por 3 horas. O THF é extraído por destilação sob vácuo suave e 1.600 ml de água são adicionados com aquecimento. O sólido é isolado a 5°C, lavado com 550 ml de água e seco durante a noite no secador de ar circulante a no máximo 50°C. Rendimento: 183 g (76%), pureza: > 95% da área do pico do HPLC.

Exemplo 5

Preparação da amida do ácido N-(2-piridil)-(2-etoxicarbonila etil)-1-metila-2-[N-[4-(N-n-hexiloxicarbonilamidino)fenila]-aminometil]-benzimidazol-5-il-carboxílico (6) a partir de ácido amida do 1-metila-2-[N-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-il-3-il)fenil]aminometil]benzimidazol-5-il-carboxílico N-(2-piridil)-N-(2-etoxicarboniletil) (4)

60 g (91 mmols) de amida do ácido N-(2-piridila)-N-(2-etoxicarboniletila)-1-metila-2-[N-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-il-3-il)fenil]aminometil]-benzimidazol-5-il-carboxílico (4) são hidrogenado com 3,0 g de paládio de 10% sobre carvão (umedecido com a água) em 126 ml de THF e 54 ml de água a 40°C sob um excesso de 4 bares de pressão de hidrogênio por 25 minutos. A solução hidrogenação é filtrada e o filtrado é lavado com 75 g THF/água (7:3). O filtrado é combinado sucessivamente com 56 ml THF, 260 ml de água e em bateladas com 75,2 g (544 mmols) de

carbonato de potássio na temperatura ambiente. Então 14,2 g (86 mmols) de n-hexilcloroformiato são introduzidos em até 40 minutos. Depois que o nível de conversão foi verificado, mais 1,2 g (7,3 mmols) de n-hexilcloroformiato são introduzidos, para que todo o material inicial de partida seja reagido. A suspensão é aquecida até aproximadamente 45°C. Uma mistura de duas fases clara é formada. A fase aquosa é descartada e o THF é basicamente extraído por destilação. 150 ml de acetona são acrescentados à suspensão, que é aquecida até 50°C e limpa por filtração. O filtrado é enxaguado com 100 ml de acetona. O filtrado é resfriado à temperatura ambiente e o produto é precipitado pela adição lenta de 100 ml de água. O produto úmido é lavado com 150 ml de acetona/água (1:1) e 150 ml de água e seco a vácuo. Rendimento: 56,9 g (94%), HPLC-pureza: > 98,8%.

Exemplo 6

Preparação do mesilato da amida do ácido -N-(2-piridila)-N-(2-etoxicarbonil etil)-1-metila-2-[N-[4-(N-n-hexiloxicarbonil amidino)fenila]-amino-metila]-benzimidazol-5-il-carboxílico (7)

100 g (0,16 mol) do composto (6) são dissolvidos em 890 ml de acetona com aquecimento e combinados com uma solução de 15 g (0,16 mol) de ácido metanossulfônico em 200 ml de acetona.

A solução é filtrada e depois da adição de 77 ml de acetona e resfriada até aproximadamente 20°C. O produto precipitado é isolado e lavado com a acetona.

Então a mistura é seca a no máximo 50°C no secador de vácuo. Rendimento: 90 a 98% (103 a 113 g).

25 Exemplo 7

Preparação do mesilato da amida do ácido -N-(2-piridila)-N-(2-etoxicarbonil etil)-1-metila-2-[N-[4-(N-n-hexiloxicarbonil amidino)fenil]-amino-metila]-benzimidazol-5-il-carboxílico (7) a partir da N-(2-piridila) -N-(2-etoxicarboniletal)-1-metila-2-[N-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-il-3-il)fenil]-amino-metila]-benzimidazol-5-il-carboxílico amida do ácido (4)

60 g (91 mmols) de (4) (opcionalmente contendo acetato) são hidrogenado com 3,0 g de paládio a 0% sobre carvão ativado (umedecido

com a água) em 126 ml THF e 54 ml de água a 40°C e excesso de 4 bares de pressão de hidrogênio por 30 minutos. A solução de hidrogenação é filtrada, o filtrado é lavado com 51 g THF/água (7:3) e o filtrado sofre carburação. O carvão ativado é extraído por filtração e o filtrado é lavado com 102 ml THF e 80 ml de água. O filtrado é combinado na temperatura ambiente com uma solução de 75,2 g (544 mmols) de carbonato de potássio em 80 ml de água e são acrescentados 14,6 g (88,9 mmols) de n-hexilcloroformiato em uma temperatura de 10°C a 20°C é por até 1 h. A suspensão é aquecida a aproximadamente 50°C. Uma mistura de duas fases clara é formada, na qual mais 0,452 g (2,7 mmols) de n-hexilcloroformiato são acrescentados depois que a conversão foi verificada, para que todo o material de partida seja reagido. Depois da separação da fase aquosa, 180 ml de THF são posteriormente extraído por destilação e substituídos por 350 ml acetato de butila. A fase orgânica é extraída duas vezes com 30 ml de água a uma temperatura de 50 a 70°C, 210 ml acetato de butila são extraídos por destilação e substituídos por 300 ml de acetona e 60 ml de etanol.

A solução de reação é resfriada até 30-36°C, misto com cristais de semente de 7 (que foram obtidos, por exemplo, de uma reação prévia segundo o Exemplo 5 ou utilização do processo descrito no Exemplo 3 de WO 03/074056) e uma solução anteriormente preparada de 7.84 g (82 mmols) metanossulfônico ácido em 50 acetona ml é acrescentada gota a gota. A suspensão é agitada, o produto é isolado pela filtração e lavado com a acetona. A substância isolada é seca em 45°C em vácuo. Rendimento: 56,2 g (86%); pureza: > 99% da área de pico do HPLC.

Outros compostos de acordo com a Fórmula (I) e os sais dos mesmos podem ser preparados analogamente aos Exemplos precedentes.

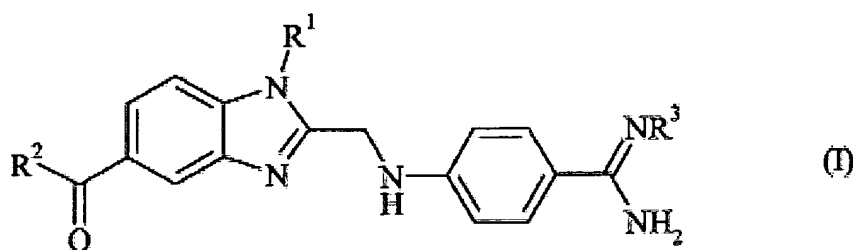
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um sal de uma 4-benzimidazol-2-ilmetilamino)-benzamidina, opcionalmente substituído, caracterizado pelo fato de que:

- 5 (a) um diamino benzeno correspondente opcionalmente substituído é condensado com o ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]acético e,
- (b) (i) o produto assim obtido é hidrogenado,
- (ii) opcionalmente o grupo amidina é carbonilado, sem isolamento do
- 10 produto intermediário da hidrogenação anterior, e
- (iii) o sal desejado é isolado sem o isolamento anterior do produto intermediário da carbonilação.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que para a preparação um sal de um 4-benzimidazol-2-il metilamino)-

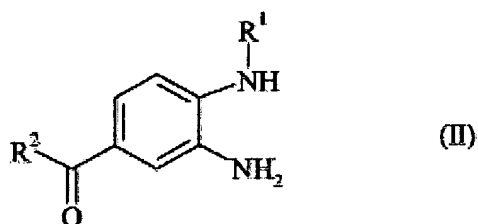
15 benzamidina, opcionalmente substituída de acordo com a Fórmula (I) com ácidos orgânicos ou inorgânicos,



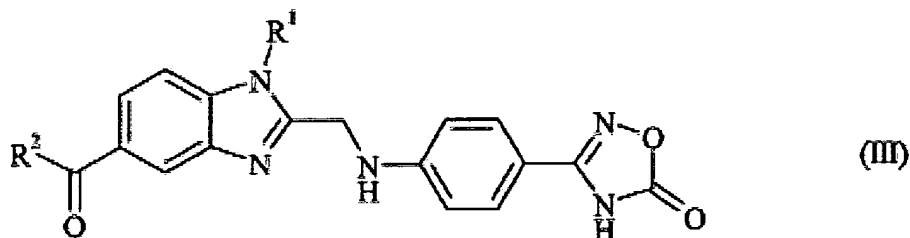
em que:

- R^1 se refere a um grupo alquila(C_1-C_6) ou um grupo cicloalquila(C_3-C_7),
- 20 R^2 se refere a (i) um grupo alquila(C_1-C_6) ou um grupo cicloalquila(C_3-C_7) opcionalmente substituídos por um grupo alquila(C_1-C_3), enquanto que o grupo alquila(C_1-C_3) pode ser adicionalmente substituído por um grupo carboxila ou por um grupo que pode ser convertido *in vivo* em um grupo carbóxi, ou;
- 25 (ii) se refere a um grupo $R^{21}NR^{22}$, em que
- R^{21} se refere a um grupo alquila(C_1-C_6) que pode ser substituído por um grupo carbóxi, alcóxi(C_1-C_6) carbonila, benzilóxi carbonila, alquila(C_1-

C₃) sulfonilamino carbonila, fenila sulfonilamino carbonila, trifluorossulfonilamino, trifluorossulfonilamino carbonila ou 1H-tetrazolila, um grupo alquila(C₂-C₄) substituído por um grupo hidróxi, fenil-alcóxi(C₁-C₃), carbóxi-alquila(C₁-C₃) amino, alcóxi(C₁-C₃) carbonil-alquil(C₁-C₃) amino, N-(alquil(C₁-C₃))-carbóxi-alquila(C₁-C₃) amino ou N-(alquila(C₁-C₃))-alcóxi(C₁-C₃) carbonil-alquila(C₁-C₃)amino, enquanto nos grupos acima mencionados o átomo de carbono na posição α em relação ao átomo de nitrogênio adjacente não pode ser substituído, ou um grupo piperidinila opcionalmente substituído por um grupo alquila(C₁-C₃), e R²² se refere a um átomo de hidrogênio, um grupo alquila(C₁-C₆), um grupo cicloalquila(C₃-C₇), opcionalmente substituído por um grupo alquila(C₁-C₃), ou um grupo alquênica(C₃-C₆) ou grupo alquínica(C₃-C₆), enquanto a porção insaturada não pode estar ligada diretamente ao átomo de nitrogênio do grupo R²¹NR²², um grupo fenila opcionalmente substituído por um átomo de flúor, cloro ou bromo, por um grupo alquila(C₁-C₃) ou alcóxi(C₁-C₃), ou um grupo benzila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, pirazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, pirrolila, tienila ou imidazolila opcionalmente substituído por um grupo alquila(C₁-C₃), ou R²¹ e R²² juntamente com o átomo de nitrogênio entre eles se referem a um grupo cicloalquileno imino de 5 a 7 membros opcionalmente substituído por um grupo carbóxi ou alcóxi(C₁-C₄) carbonila, ao qual adicionalmente um anel fenila pode ser fundido, e R³ se refere a um átomo de hidrogênio, um grupo alcóxi(C₁-C₉) carbonila, cicloexilóxi carbonila, fenila-alcóxi(C₁-C₃) carbonila, benzoíla, p-alquila(C₁-C₃) benzoíla ou piridinoíla, em que a porção etóxi na posição 2 do grupo alcóxi(C₁-C₉) carbonila acima citado pode ser adicionalmente substituída por um grupo alquila(C₁-C₃) sulfonila ou 2 alcóxi(C₁-C₃) etila, enquanto na etapa (a) uma fenildiamina, de acordo com a Fórmula (II):



em que R^1 e R^2 possuem as significações dadas para a Fórmula (I), é reagida com o ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]acético, resultando no produto de acordo com a Fórmula (III);



em que R^1 e R^2 possuem as significações dadas para a Fórmula (I), que é
 5 hidrogenado na etapa (b) (i) posteriormente, sem qualquer isolamento prévio do produto de hidrogenação, sendo o composto de acordo com a Fórmula (I) assim obtido, em que R^3 se refere ao hidrogênio, opcionalmente reagido na etapa (b) (ii) com um composto de acordo com a Fórmula (IV),



10 em que R^3 possui o significado dado para a fórmula (I), e X se refere a um grupo de saída adequado;

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que para preparar um sal de um composto de acordo com a Fórmula (I), em que:

15 R^1 se refere a um grupo alquila(C_1-C_3),

R^2 se refere a um grupo $R^{21}NR^{22}$, em que

R^{21} se refere a um grupo alquila(C_1-C_3) que pode ser substituído por um carbóxi, alcóxi(C_1-C_6) carbonila, e

20 R^{22} se refere a um átomo de hidrogênio, um grupo alquila(C_1-C_3), um grupo piridinila opcionalmente substituído por um grupo alquila(C_1-C_3), e

R^3 se refere a um átomo de hidrogênio ou um grupo alcóxi(C_1-C_8) carbonila.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo
 25 fato de que para preparar um sal do composto de acordo com a Fórmula (I), em que:

R^1 se refere a um grupo de metila,

R^2 se refere a um grupo $R^{21}NR^{22}$, em que

R^{21} se refere a um grupo etila que é substituído por um grupo etoxicarbonila, e

R^{22} se refere a um grupo piridin-2-il, e

5 R^3 se refere a um grupo n-hexiloxicarbonila.

5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o composto de acordo com a Fórmula (I) assim obtido é posteriormente convertido em um sal fisiologicamente aceitável.

10 6. Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o sal fisiologicamente aceitável é o metanossulfonato, cloridrato, maleato, tartarato, salicilato, citrato ou malonato.

7. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o sal fisiologicamente aceitável é o metanossulfonato.

15 8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a condensação da etapa (a) é realizada na presença de um diluente inerte e um agente de ligação com a água.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que a hidrogenação da etapa (b)(i) é realizada na presença de um diluente inerte e um catalisador de hidrogenação.

20 10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que para preparar o ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]acético, a 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)anilina é reagida com um éster do ácido 2-haloacético na presença de uma base fra-
ca, e o éster do ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]acético obti-
do é saponificado.

25 11. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que para preparar a 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il) anilina, a 4-aminofenil-amidoxima é reagida com um carbonato de dialquila na presença de uma base.

30

RESUMO

Patente de Invenção: "PROCESSO MELHORADO DA PREPARAÇÃO DOS SAIS DE 4-(BENZIMIDAZOLIL METILAMINA)-BENZAMIDAS".

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um sal de 4-(benzimidazol-2-il-metilamina) benzamidina opcionalmente substituído, caracterizado pelo fato de que (a) um diamino benzeno opcionalmente correspondentemente substituído é condensado com ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]acético e (b) (i) o produto assim obtido é hidrogenado, (ii) opcionalmente o grupo amidina é carbonilado sem isolamento do produto intermediário da hidrogenação anterior e (iii) o sal desejado é isolado sem o isolamento anterior do produto intermediário da carbonilação.