

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 982**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 271/07** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**A61K 31/4184** (2006.01)

**A61P 7/02** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2005 E 05769631 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2015 EP 1761510**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 4-(bencimidazolilmetilamino)-benzamidas**

30 Prioridad:

**25.06.2004 EP 04014917**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**26.08.2015**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH (100.0%)  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim, DE**

72 Inventor/es:

**ZERBAN, GEORG;  
HAUSHERR, ARNDT;  
SCHLARB, KERSTIN;  
SCHMITT, HEINZ-PETER;  
WEYELL, BJÖRN;  
KOCH, GUNTER y  
HAMM, RAINER**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

### Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 543 982 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de 4-(bencimidazolilmetilamino)-benzamidas

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

## 1. CAMPO TÉCNICO

5 La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una 4-(bencimidazol-2-ilmetilamino)-benzamida eventualmente sustituida, en el que

(a) un diaminobenceno eventualmente sustituido de forma correspondiente se condensa con ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]-acético,

(b) el producto, así obtenido, se hidrogena y

10 (c) eventualmente el grupo amidino se carbonila.

## 2. ESTADO DE LA TÉCNICA

Por la solicitud de patente internacional WO 98/37075 se conocen (4-bencimidazol-2-ilmetilamino)-benzamidas sustituidas, en particular la *N*-(2-piridil)-*N*-(2-etoxicarboniletil)-amida del ácido 1-metil-2-[*N*-[4-(*N*-hexiloxycarbonilamidino)fenil]-amino-metil]-bencimidazol-5-il-carboxílico, que se divulgan como principios activos con un efecto inhibidor de la trombina y prolongador del tiempo de trombina.

El campo de indicaciones principal de los compuestos de la fórmula química I es la profilaxis postoperatoria de flebotrombosis profundas.

En el documento WO 98/37075 se propone preparar las (4-bencimidazol-2-ilmetilamino)-benzamidas sustituidas mediante reacción de los correspondientes (4-bencimidazol-2-ilmetilamino)-benzonitrilos sustituidos con amoníaco. Este procedimiento es muy costoso desde el punto de vista de la técnica de producción y conduce a una elevada carga de ácidos que se han de eliminar.

La presente invención se propuso el objetivo de indicar una variante del procedimiento para la preparación de las (4-bencimidazol-2-ilmetilamino)-benzamidas sustituidas en la que se pudiera evitar esta etapa del procedimiento compleja desde el punto de vista de la técnica de producción.

## 25 BREVE COMPENDIO DE LA INVENCION

Sorprendentemente se descubrió ahora que las 4-(bencimidazol-2-ilmetilamino)-benzamidas sustituidas se pueden preparar con altos rendimientos y utilizando coadyuvantes económicos si

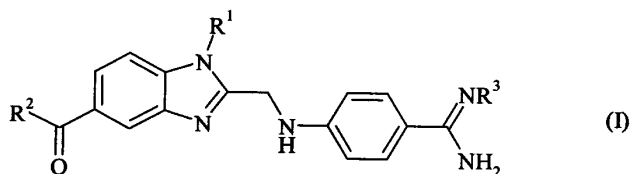
(a) se condensa un diaminobenceno eventualmente sustituido de forma correspondiente con ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]-acético,

30 (b) se hidrogena el producto así obtenido y

(c) se carbonila eventualmente el grupo amidino, preferentemente con un haloformiato de alquilo

en presencia de una base, en particular con cloroformiato de hexilo.

Se prefiere un procedimiento para la preparación de una 4-(bencimidazol-2-ilmetilamino)-benzamida eventualmente sustituida de fórmula (I)



35

en la que R¹ representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

R²

(i) representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, pudiendo estar sustituido el grupo alquilo C<sub>1-3</sub> adicionalmente con un grupo carboxilo o con un grupo que se puede convertir *in vivo* en un grupo carboxi,

40

o

(ii) representa un grupo  $R^{21}NR^{22}$ , en el que

$R^{21}$  significa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con un grupo carboxi, alcoxi- $C_{1-6}$ -carbonilo, benciloxycarbonilo, alquil- $C_{1-3}$ -sulfonilaminocarbonilo, fenilsulfonilaminocarbonilo, trifluorosulfonilamino, trifluorosulfonilaminocarbonilo o 1H-tetrazolilo,

un grupo alquilo  $C_{2-4}$  sustituido con un grupo hidroxilo, fenilalcoxi  $C_{1-3}$ , carboxialquil- $C_{1-3}$ -amino, alcoxi- $C_{1-3}$ -carbonilalquil- $C_{1-3}$ -amino, N-(alquil  $C_{1-3}$ )-carboxialquil- $C_{1-3}$ -amino o N-(alquil  $C_{1-3}$ )-alcoxi- $C_{1-3}$ -carbonilalquil- $C_{1-3}$ -amino, no pudiendo estar sustituido en los grupos antes mencionados el átomo de carbono  $\alpha$  dispuesto hacia el átomo de nitrógeno vecinal, o

un grupo piperidinilo eventualmente sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , y

$R^{22}$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo cicloalquilo  $C_{3-7}$  eventualmente sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , un grupo alqueno  $C_{3-6}$  o alquino  $C_{3-6}$ , no pudiendo estar enlazada la parte insaturada directamente con el átomo de nitrógeno del grupo  $R^{21}NR^{22}$ ,

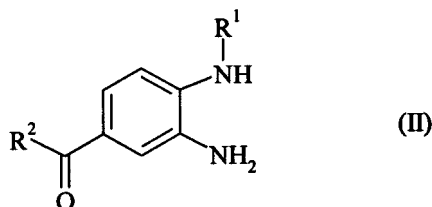
un grupo fenilo eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo alquilo  $C_{1-3}$  o alcoxi  $C_{1-3}$ , un grupo bencilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, tienilo o imidazolilo eventualmente sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , o

$R^{21}$  y  $R^{22}$  representan, junto con el átomo de nitrógeno situado entre ellos, un grupo cicloalquilenimino de 5 a 7 miembros que eventualmente está sustituido con un grupo carboxi o alcoxi  $C_{1-4}$  y que puede estar condensado adicionalmente con un anillo de fenilo,

y

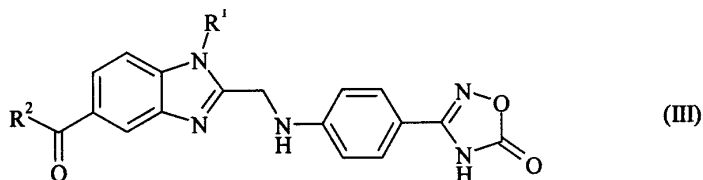
$R^3$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi- $C_{1-9}$ -carbonilo, ciclohexiloxycarbonilo, fenilalcoxi- $C_{1-3}$ -carbonilo, benzoilo, p-alquil- $C_{1-3}$ -benzoilo o piridinilo, pudiendo estar sustituida la parte etoxi en posición 2 del grupo alcoxi- $C_{1-9}$ -carbonilo antes mencionado adicionalmente con un grupo alquil- $C_{1-3}$ -sulfonilo o 2-(alcoxi  $C_{1-3}$ )-etilo,

en el que en el paso (a) se transforma una fenildiamina de fórmula (II)



en la que  $R^1$  y  $R^2$  presentan el significado indicado para la fórmula (I),

con ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]-acético, el producto obtenido de fórmula (III)



en la que  $R^1$  y  $R^2$  presentan el significado indicado para la fórmula (I),

se hidrogena en el paso (b) y

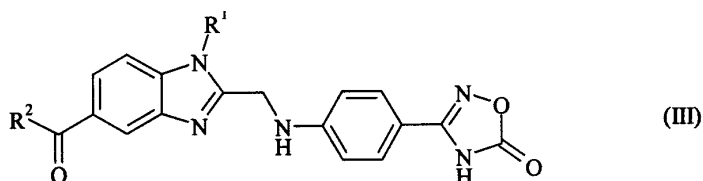
(c) eventualmente, el compuesto así obtenido de fórmula (I), en la que  $R^3$  significa hidrógeno, se transforma eventualmente con un compuesto de fórmula (IV)



en la que  $R^3$  presenta el significado indicado para la fórmula (I) y

X representa un grupo saliente adecuado.

Otro objeto de la invención son los nuevos compuestos intermedios, empleados en el procedimiento de acuerdo con la invención, de fórmula III:



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> presentan los significados indicados para los siguientes compuestos de la fórmula (I), así como ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]-acético.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se prefieren las formas de realización (A) a (D) del procedimiento de acuerdo con la invención:

(A) La condensación del paso (a) se realiza en presencia de un diluyente inerte y de un agente absorbente de agua.

Los diaminobencenos de fórmula (II) sustituidos de forma correspondiente se conocen, p. ej., de la solicitud de patente internacional WO 98/37075 o se pueden preparar de forma análoga a lo allí descrito. Muy preferentemente se emplea *N*-(2-piridil)-*N*-(2-etoxicarboniletil)-amida del ácido 3-amino-4-metilaminobenzoico.

Como diluyentes inertes se pueden emplear tanto disolventes apróticos apolares - tales como, p. ej., hidrocarburos alifáticos o aromáticos, eventualmente halogenados - como disolventes apróticos polares tales como, p. ej., éteres y/o amidas o bien lactamas y/o mezclas de ellos. Como disolventes apróticos apolares se emplean preferentemente alcanos C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> alifáticos ramificados o no ramificados, cicloalcanos C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>, haloalcanos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alifáticos, alcanos C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aromáticos o mezclas de ellos. Se emplean muy preferentemente alcanos tales como pentano, hexano o heptano, cicloalcanos, tales como ciclohexano o metilciclohexano, haloalcanos tales como diclorometano, alcanos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno, o sus mezclas. Como disolventes apróticos son adecuados éteres polares tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), *terc.*-butil-metiléter o dimetoxietiléter, o amidas tales como, por ejemplo, dimetilformamida, o lactamas tales como, por ejemplo, *N*-metilpirrolidona.

Como agentes absorbentes de agua se pueden emplear sales higroscópicas, ácidos inorgánicos u orgánicos, anhídridos de ácidos inorgánicos u orgánicos, tamices moleculares o derivados de urea. Particularmente preferido es 1,1'-carbonildiimidazol.

En una forma de realización particularmente preferida, se suspende 1,1'-carbonildiimidazol en THF y se calienta. Se añade ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]-acético. Se agrega el diaminobenceno correspondientemente sustituido en THF. La mezcla de reacción se agita a aproximadamente 50°C y, a continuación, tras añadir ácido acético, se concentra.

(B) La hidrogenación del paso (b) se realiza en presencia de un diluyente inerte y de un catalizador de la hidrogenación.

Se prefiere especialmente un procedimiento en el que la hidrogenación se realiza en un intervalo de temperaturas de 0°C a 100°C, preferentemente de 0°C a 50°C, en especial de 10°C a 30°C.

Asimismo se prefiere un procedimiento en el que la hidrogenación se realiza a una presión superior a 0,5 bares hasta 100 bares, preferentemente a una presión de 1 bar a 10 bares, en especial de aproximadamente 1 - 2 bares.

Como diluyentes inertes se pueden emplear tanto disolventes próticos - tales como, p. ej., alcoholes, ácidos carboxílicos y/o agua - como disolventes apróticos polares tales como, p. ej., éteres y/o amidas o lactamas y/o mezclas de ellos. A todos los disolventes se puede añadir eventualmente agua. Como disolventes próticos se emplean alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> ramificados o no ramificados, ácidos carboxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o mezclas de ellos. Se emplean de manera particularmente preferida alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, *n*-propanol e isopropanol, ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético y ácido propiónico, o sus mezclas. Muy preferentemente se usa como medio de reacción etanol y/o ácido acético, los cuales pueden contener eventualmente agua. Como disolventes apróticos son adecuados éteres polares tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano o dimetoxietiléter, o amidas tales como, por ejemplo, dimetilformamida, o lactamas tales como, por ejemplo, *N*-metilpirrolidona. Preferentemente se emplean disolventes con poca tendencia a la inflamabilidad.

Como catalizadores para la hidrogenación son adecuados en general metales de transición tales como, por ejemplo, níquel, platino o paladio, o sus sales u óxidos. Se prefieren níquel Raney, óxido de platino y paladio sobre un material portador inerte, en especial paladio sobre carbón activo (Pd/C).

Se prefieren aquellos procedimientos en los que en la hidrogenación el producto del paso (a) se emplea, respecto al catalizador de hidrogenación, en una relación ponderal de 1:1 a 1000:1, preferentemente de 5:1 a 100:1.

5 En una forma de realización particularmente preferida, el producto del paso (a) se suspende en etanol y, tras añadir ácido acético, se hidrogena con Pd/C al 10% húmedo a temperatura ambiente y 2 bares de hidrógeno. Se filtra del catalizador y se añade ácido p-toluenosulfónico disuelto en 90 ml de etanol o en 90 ml de agua. El tosilato de la 4-(bencimidazol-2-ilmetilamino)-benzamidina precipita, se separa por filtración y se lava con etanol en varias porciones.

10 (C) Para la preparación de ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]-acético se hace reaccionar en un disolvente inerte 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-anilina con un éster de ácido 2-haloacético, preferentemente éster etílico del ácido bromoacético, en presencia de una base débil, preferentemente una amina terciaria tal como, por ejemplo, trietilamina, o un carbonato de metal alcalino tal como, por ejemplo, carbonato sódico, y el éster del ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]-acético obtenido se saponifica.

15 Como diluyentes inertes se pueden emplear tanto disolventes próticos - tales como, p. ej., alcoholes y/o agua - como disolventes apróticos polares tales como, p. ej., éteres y/o amidas o bien lactamas y/o mezclas de ellos. A todos los disolventes se puede añadir eventualmente agua. Como disolventes próticos se emplean preferentemente alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> ramificados o no ramificados o mezclas de ellos. De manera particularmente preferida se emplean alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, *n*-propanol e isopropanol o sus mezclas. De manera particularmente preferida se usa como medio de reacción etanol, el cual puede contener eventualmente agua. Como disolventes apróticos son adecuados éteres polares tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano o dimetoxietiléter, o amidas tales como, por ejemplo, dimetilformamida, o lactamas tales como, por ejemplo, N-metilpirrolidona.

20 En una forma de realización especialmente preferida se dosifica a una suspensión de 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-anilina y carbonato sódico en agua/isopropanol y se agita. La suspensión refrigerada se filtra con succión, se lava con agua y etanol en varias porciones y se seca.

25 La saponificación se lleva a cabo preferentemente en un disolvente prótico con un hidróxido alcalino o alcalinotérreo, en especial con hidróxido de litio, sodio o potasio.

En una forma de realización especialmente preferida se suspende éster del ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]-acético en agua y se mezcla lentamente a temperatura ambiente con una solución acuosa de NaOH. La suspensión pasa a solución y se calienta a entre 45 y 75°C. La solución así obtenida se mezcla con HCl hasta alcanzar un pH de 5 aproximadamente. El sólido se aísla y se lava con agua fría, así como con etanol frío y MtBE.

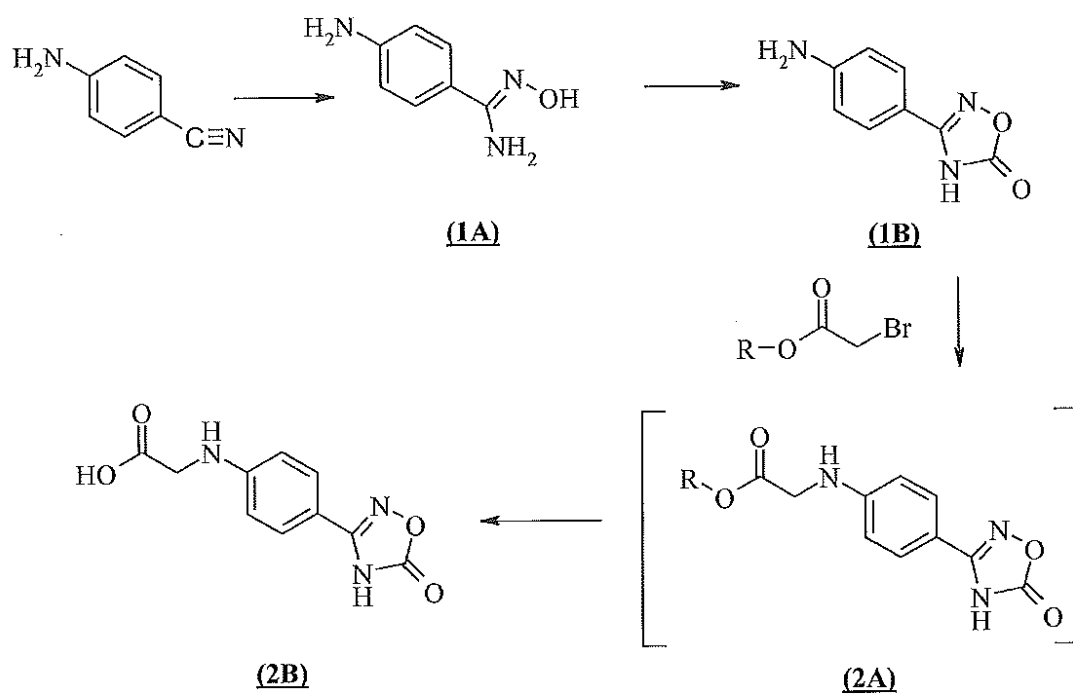
30 (D) Para la preparación de 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-anilina se hace reaccionar 4-aminofenil-amidoxima con un carbonato de dialquilo, preferentemente carbonato de dimetilo o carbonato de dietilo, en presencia de una base, preferentemente de un alcoholato de metal alcalino, en especial metilato sódico, etilato sódico o terc.-butanolato potásico.

35 La 4-aminofenil-amidoxima se puede preparar, p. ej., por reacción de 4-aminobenzonitrilo con hidrocloreuro de hidroxilamina.

40 En una forma de realización especialmente preferida se añade a 70-75°C metilato sódico a una suspensión de 4-aminofenil-amidoxima en etanol y se lava adicionalmente con etanol. Después de agitar durante 15 min se añade gota a gota carbonato de dietilo. Después de un tiempo de reacción de 2-4 horas, se enfría y se separa etanol por destilación a 120 mbar y 40°C. El residuo se suspende en agua y, tras calentarlo, se ajusta a pH 10-12 mediante lejía de sosa semiconcentrada, después, mediante acidificación con ácido clorhídrico conc. Se ajusta a pH 5-6 y se enfría lentamente. La solución pasa a suspensión, la cual se filtra y se lava varias veces con agua fría y etanol.

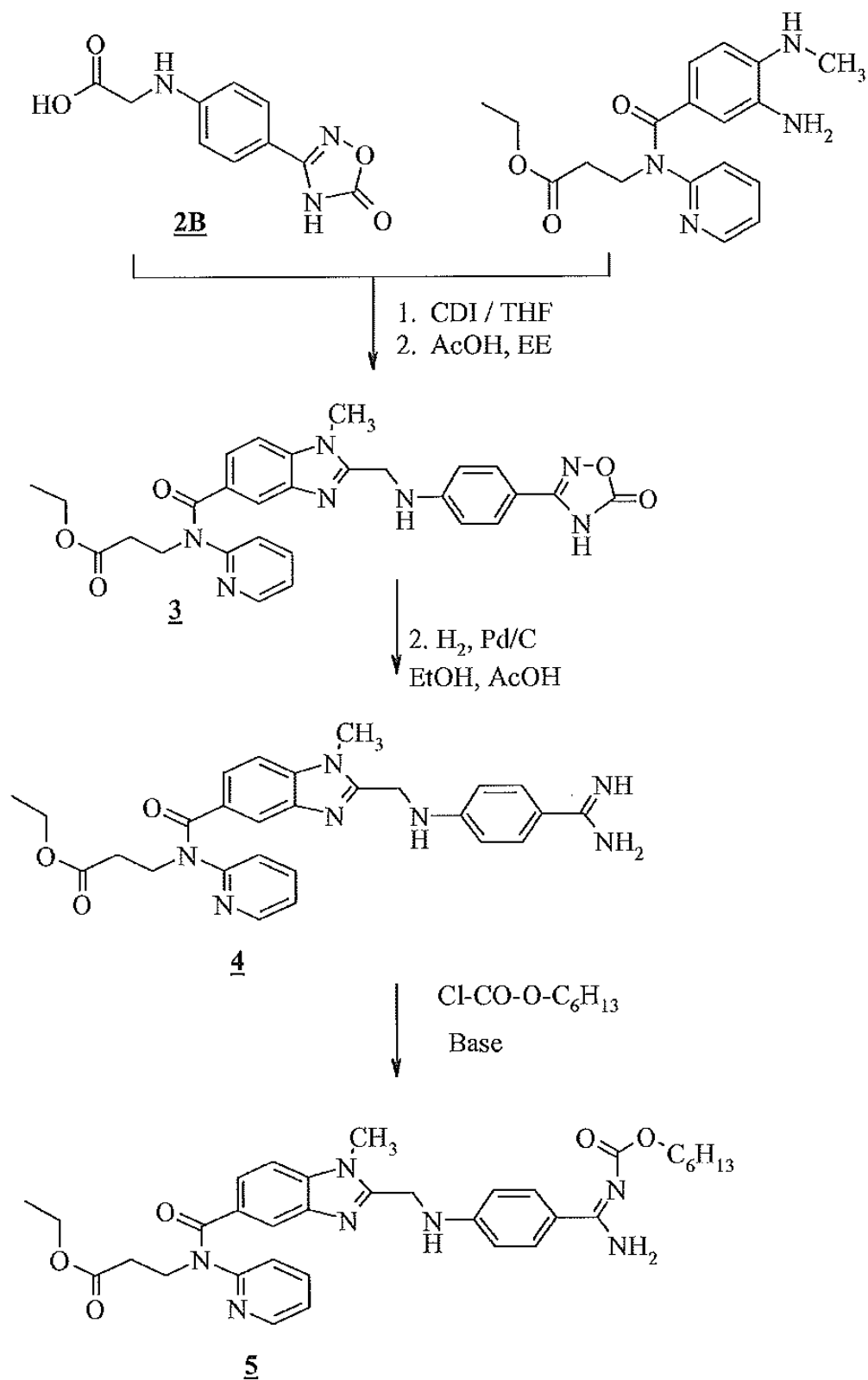
En el siguiente esquema de reacción se representa la preparación del ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]-acético, necesario como producto intermedio, a partir de 4-aminobenzonitrilo.

Esquema I



5 En el siguiente esquema de reacción se representa a modo de ejemplo la preparación de una 4-(bencimidazol-2-ilmetilamino)-benzamida:

Esquema (II)



El procesamiento de las reacciones individuales se puede llevar a cabo de manera habitual, por ejemplo separando los coadyuvantes de reacción, separando el disolvente y aislando a partir del residuo producto final puro por cristalización, destilación, extracción o cromatografía.

El procedimiento de acuerdo con la invención se explicará ahora mediante los siguientes Ejemplos. El experto es consciente de que los Ejemplos sólo sirven de ilustración y no se han de considerar limitantes.

#### EJEMPLOS

En lo que antecede y en lo sucesivo se utilizan las siguientes abreviaturas:

5	AcOH	ácido acético
	AMBPA	<i>N</i> -(2-piridil)- <i>N</i> -(2-etoxicarboniletil)-amida del ácido 3-amino-4-metilaminobenzoico
	CDI	1,1'-carbonildiimidazol
	EE	éster etílico del ácido acético
	EtOH	etanol
10	HCl	ácido clorhídrico
	MtBE	metil- <i>terc.</i> -butiléter
	NaOH	hidróxido de sodio
	PTSA	ácido p-toluenosulfónico
	TA	temperatura ambiente
15	THF	tetrahidrofurano

#### **Ejemplo 1 - Preparación de 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-anilina (1):**

**(1A)**- En el recipiente de reacción se disponen 118,6 g (1 mol) de 4-aminobenzonitrilo y 68,9 g (0,65 moles) de carbonato sódico en 500 ml de etanol y 100 ml de agua y se calientan a 60°C. A esta suspensión se añaden lentamente gota a gota 76,4 g (1,1 moles) de hidrocloreto de hidroxilamina disueltos en 100 ml de agua.

20 A continuación, la mezcla se agita durante la noche a 60°C. Al enfriarse a 0-5°C, la sustancia precipita, se separa mediante filtración y se lava varias veces con un total de 150 ml de agua fría y 100 ml de etanol frío. Finalmente se lava con 50 ml de MtBE y se obtienen 178,4 g de producto húmedo. Éste se seca al vacío a 35°C.

Rendimiento: 135,4 g de una sustancia de color beige claro (89,5% de la teoría), punto de fusión: a partir de 169,5°C (desc.);

25 Pureza: >98% área del pico por HPLC

**(1B)** - A una suspensión de 60,5 g de **(1A)** (0,4 moles) en 400 ml de etanol se añaden en porciones a 70-75°C 25,02 g (0,46 moles) de metilato sódico y se lava adicionalmente con 20 ml de etanol.

Después de agitar durante 15 min se añaden gota a gota 47,25 g (0,4 moles) de carbonato de dietilo. Después de un tiempo de reacción de 3 horas, se enfría a 40°C y el etanol se separa por destilación a 120 mbar y 40°C. Se obtiene un residuo oscuro. Éste se disuelve a 40-45°C en 350 ml de agua y, tras calentarlo a 70°C, se ajusta primero a pH 11 añadiendo lentamente lejía de sosa semiconc., después a pH 5,5 acidificando con ácido clorhídrico conc., y se enfría lentamente. La solución pasa a suspensión, la cual se filtra y se lava varias veces con un total de 150 ml de agua fría y 50 ml de etanol.

Se obtienen 88,7 g de sustancia húmeda que se secan al vacío a 35°C.

35 Rendimiento: 62 g de sustancia oscura (87,5% de la teoría); punto de fusión: a partir de 178°C (desc.);

Pureza: >98% área del pico por HPLC

#### **Ejemplo 2 - Preparación de ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]-acético (2):**

**(2A)** - A una suspensión de 70,86 g (0,4 moles) de **(1B)** y 26,5 g (0,25 moles) de carbonato sódico en 600 ml de agua/isopropanol se dosifican a temperatura ambiente 83,5 g (0,5 moles) de éster etílico del ácido bromoacético y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se vuelve parda rojiza hasta naranja.

La suspensión enfriada a 0°C se filtra con succión, se lava en varias porciones con 300 ml de agua y 150 ml de etanol (106 g de sustancia húmeda de color pardo claro) y se seca al vacío a 35°C.

Rendimiento: 92,44 g de sustancia parduzca (87,7% de la teoría), punto de fusión: a partir de 186,1°C (desc.)



Pureza: > 98% área del pico por HPLC

- 5 **(2B)** - El éster **(2A)** así obtenido (86,9 g; 0,33 moles) se suspende en 400 ml de agua y se añaden lentamente gota a gota a TA 120 g de NaOH al 45%. La suspensión pasa a solución y se vuelve rojiza (pH 12,5). Se calienta a ~60°C y se saponifica durante 1 h. La solución obtenida se mezcla en porciones con HCl al 37% hasta alcanzar el pH 5. Se enfría a 0°C. El sólido se filtra con succión y se lava en varias porciones con un total de 400 ml de agua fría, así como en cada caso con 40 ml de etanol frío y MtBE. Se obtienen 81,4 g de sustancia oscura húmeda. Se seca al vacío a 35°C.

Rendimiento: 76,7 g de sustancia (98% de la teoría)

Punto de fusión: a partir de 193°C (desc.)

- 10 Pureza: >99% área del pico por HPLC.

**Ejemplo 3 - Preparación de *N*-(2-piridil)-*N*-(2-etoxicarboniletil)-amida del ácido 1-metil-2-[*N*-(4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)fenil]-aminometil]-bencimidazol-5-il-carboxílico **(3)**:**

- 15 Se suspenden 11,35 g (70 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol en 100 ml de THF y se calientan a 50°C. Se añaden en porciones 14,23 g (60,5 mmoles) de **(2B)**. Se disuelven bajo calentamiento a 50°C 17,1 g (50 mmol) de AMPBA en 37 ml de THF.

Al cabo de aprox. 90 min, la suspensión se dosifica a la solución de AMPBA y se lava adicionalmente con 20 ml de THF. La mezcla de reacción se agita durante aprox. 18 h y a continuación, tras añadir 100 ml de ácido acético, se calienta a reflujo de manera que el THF se separa por destilación. Al cabo de aprox. 1 h se añaden 400 ml de agua y se agita.

- 20 La solución se enfría, el sólido precipitado de color rosa se separa por filtración, se lava con 20 ml de agua en 2 porciones y se seca al vacío a 50°C como máximo. La sustancia aislada constituye el diacetato de **(3)**.

Rendimiento: 24,8 g de sustancia (75% de la teoría); punto de fusión: a partir de 167°C bajo desc. (DSC);

Pureza: >95% área del pico por HPLC

- 25 **Ejemplo 4 - Preparación de *N*-(2-piridil)-*N*-(2-etoxicarboniletil)-amida del ácido 1-metil-2-[*N*-(4-amidinofenil)-aminometil]-bencimidazol-5-il-carboxílico **(4)**:**

Se disuelven 37,3 g (56,4 mmol) de **(3)** en 900 ml de etanol y, tras añadir 10 ml de ácido acético, se hidrogena a 2 bar de hidrógeno y a TA con 4 g de Pd/C al 10% húmedo. Se filtra del catalizador y se añaden 17 g (89,4 mmol) de PTSA disueltos en 180 ml de etanol. El tosilato de **(4)** precipita, se recoge por filtración y se lava en varias porciones con 150 ml de etanol. Se obtiene una sustancia húmeda que se seca al vacío a 35°C.

- 30 Rendimiento: 34,5 g de sustancia beige clara (91,3% de la teoría); punto de fusión: 187°C (DSC);

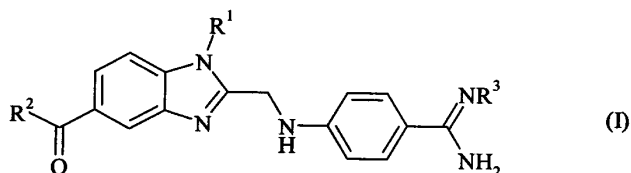
Pureza: >98% área del pico por HPLC.

**Ejemplo 5 - Preparación de *N*-(2-piridil)-*N*-(2-etoxicarboniletil)-amida del ácido 1-metil-2-[*N*-(4-(*N*-hexiloxicarbonilamidino)-fenil]-aminometil]-bencimidazol-5-il-carboxílico **(5)**:**

- 35 El compuesto obtenido según el Ejemplo 4 se hace reaccionar de en sí manera conocida con cloroformiato de hexilo en presencia de una base.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de una 4-(bencimidazol-2-ilmetilamino)-benzamidina eventualmente sustituida de fórmula (I)



5 en la que

$R^1$  representa un grupo metilo,

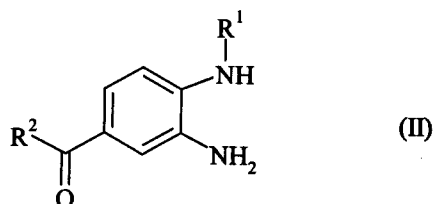
$R^2$  representa  $R^{21}NR^{22}$ , en la que

$R^{21}$  significa un grupo etilo, que está sustituido con un grupo etoxycarbonilo, y

$R^{22}$  significa un grupo piridin-2-ilo, y

10  $R^3$  representa un grupo hexiloxycarbonilo,

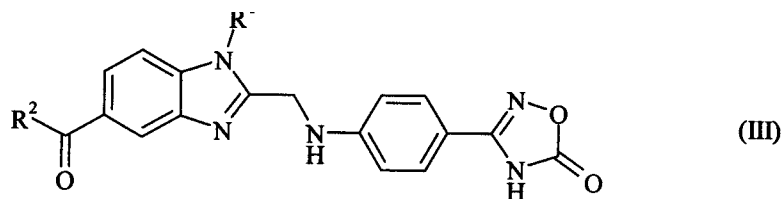
en el que en la etapa (a), una fenildiamina de la fórmula (II)



en la que  $R^1$  y  $R^2$  presentan el significado indicado para la fórmula (I),

se hace reaccionar con ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]-acético;

15 el producto obtenido de fórmula (III)



en la que  $R^1$  y  $R^2$  presentan el significado indicado para la fórmula (I), se hidrogena en el paso (b) y

(c) eventualmente el compuesto así obtenido de fórmula (I), en la que  $R^3$  significa hidrógeno, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (IV)

20  $R^3-X$  (IV)

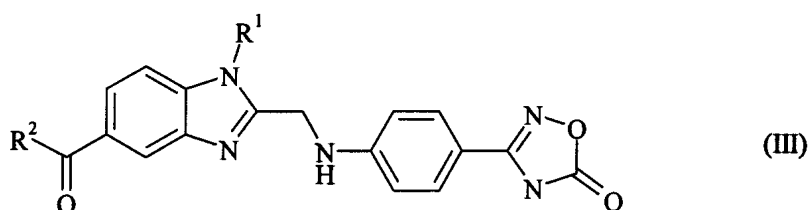
en la que  $R^3$  presenta el significado indicado para la fórmula (I) y X representa un grupo saliente adecuado.

2. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la condensación del paso (a) se realiza en presencia de un diluyente inerte y de un agente absorbente de agua.

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la hidrogenación del paso (b) se realiza en presencia de un diluyente inerte y de un catalizador de hidrogenación.

25

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque para la preparación de ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]-acético se hace reaccionar 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-anilina con un éster de ácido haloacético en presencia de una base débil, y el éster del ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]-acético se saponifica.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque para la preparación de la 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-anilina se hace reaccionar 4-aminofenil-amidoxima con un carbonato de dialquilo en presencia de una base.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto así obtenido de fórmula (I) se convierte a continuación en una sal fisiológicamente tolerable.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque la sal fisiológicamente tolerable es el metanosulfonato.
8. Compuesto de la fórmula (III)



en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> presentan el significado indicado en la reivindicación 1.

9. Ácido 2-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-on-3-il)-fenilamino]-acético.