(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 604 938**

(51) Int. Cl.:
C07D 235/26 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2012** **PCT/CZ2012/000023**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2012** **WO12119573**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2012** **E 12712549 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016** **EP 2681201**

(54) Título: **Procedimiento de fabricación de ácido 2-etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxílico y sus ésteres**

(30) Prioridad:

04.03.2011 CZ 20110118

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.03.2017

(73) Titular/es:

ZENTIVA, K.S. (100.0%)
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10, CZ

(72) Inventor/es:

RADL, STANISLAV

(74) Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

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).

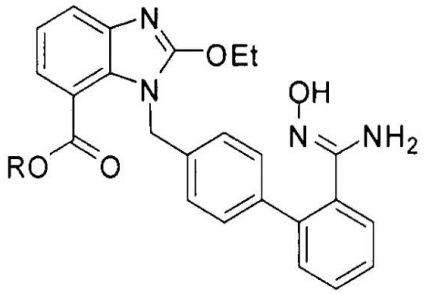
ES 2 604 938 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de fabricación de ácido 2-etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxílico y sus ésteres

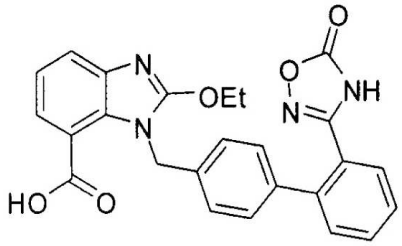
Sector técnico

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado de fabricación de ácido 2-etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxílico y sus ésteres (**I**),

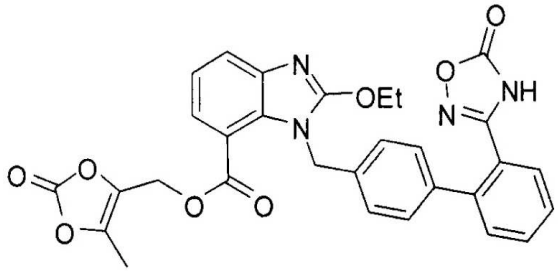


(**I**)

en el que R es H o un alquilo C_1-C_4 ramificado o no ramificado, $ArCH_2$, Ar_2CH o Ar_3C, en el que Ar es un fenilo sustituido o no sustituido, que son intermedios adecuados de síntesis de azilsartán (**II**), un potente antagonista de la angiotensina II en los receptores de AT1, que se utiliza para el tratamiento de la hipertensión en forma del profármaco azilsartán medoxomilo (**III**).



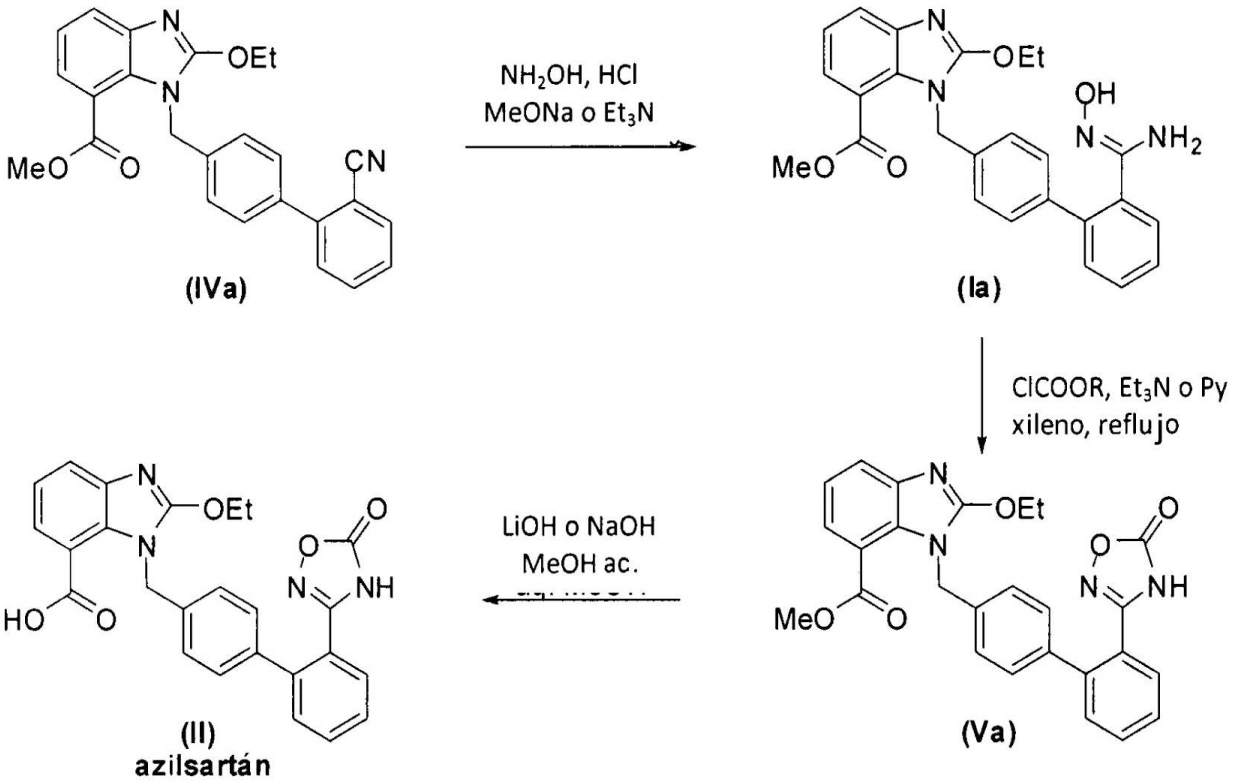
(**II**)



(**III**)

Antecedentes técnicos

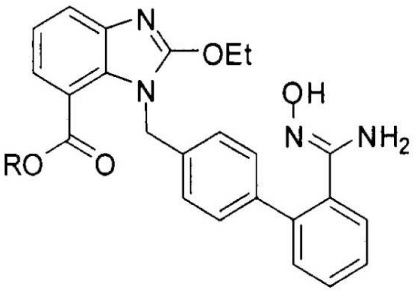
El azilsartán (**II**) se fabrica, de acuerdo con las patentes publicadas (patente de EE.UU. No. 5.583.141 y documento EP 0.520.423), a partir de 1-((2'cianobifenil-4-il)metil)-2-etoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de metilo (**IVa**). Este compuesto, que es un intermedio de síntesis bien conocido del candesartán, se transforma, en primer lugar, mediante una reacción con hidroxilamina generada *in situ* a partir de clorhidrato de hidroxilamina, en 2-etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de metilo (**Ia**), que posteriormente se convierte en 2-etoxi-1-((2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de metilo (**Va**), a partir del cual el azilsartán (**II**) se obtiene por saponificación.



En las patentes mencionadas anteriormente, la transformación del nitrilo (**IVa**) en la amidoxima (**Ia**) se consigue calentando cuatro horas con hidroxilamina, generada *in situ* mediante una reacción del clorhidrato de hidroxilamina, con metanolato sódico en DMSO a la temperatura de 90°C, siendo el rendimiento informado del compuesto (**Ia**) del 90%. En publicaciones más recientes, los mismos autores (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) han generado hidroxilamina por medio de trietilamina y han llevado a cabo la reacción a la temperatura de 75°C. El tiempo de reacción informado esta vez es de 15 horas; después de la dilución de la mezcla de reacción con agua, se obtiene el producto impuro por extracción con acetato de etilo en forma de una solución orgánica, que se lava posteriormente con ácido clorhídrico diluido y la solución acuosa resultante de clorhidrato de amidoxima (**Ia**) se alcaliniza y se extrae de nuevo con acetato de etilo, para proporcionar, después del procesamiento, la amidoxima (**Ia**) con un rendimiento del 55%.

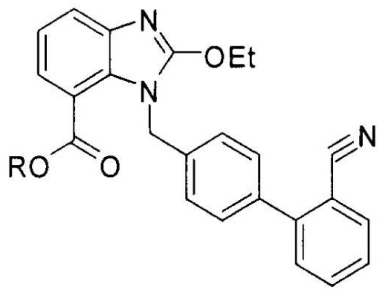
Características de la invención

La presente invención da a conocer un nuevo procedimiento eficiente para la preparación de ácido 2-etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxílico y sus ésteres (**I**). Estos compuestos son intermedios importantes en la síntesis de azilsartán.



(**I**)

El procedimiento comprende una reacción de los compuestos de fórmula (**IV**) con una solución acuosa de hidroxilamina.

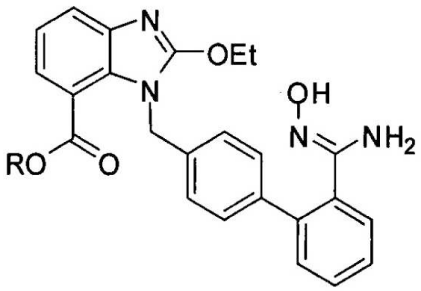


(IV)

Los compuestos resultantes de fórmula (**I**) se producen con un rendimiento elevado y este procedimiento de preparación reduce la formación de productos no deseados.

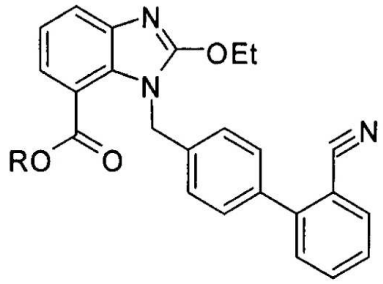
Descripcion detallada de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento eficiente de preparación de ácido 2-etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxílico y sus ésteres (**I**), en el que R es H o un alquilo C_1-C_4 ramificado o no ramificado, $ArCH_2$, Ar_2CH, o Ar_3C, en el que Ar es un fenilo sustituido o no sustituido. Estos compuestos son intermedios importantes en la síntesis de azilsartán.



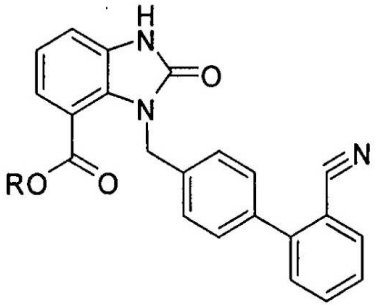
(I)

El procedimiento comprende una reacción de los compuestos de fórmula (**IV**)



(IV)

con una solución acuosa que contiene del 20 al 80% en peso de hidroxilamina en un disolvente aprótico polar o en una mezcla de disolventes apróticos polares. Los compuestos resultantes de fórmula (I) se producen con un rendimiento elevado y este procedimiento de preparación suprime la formación de productos no deseados, especialmente la formación de compuestos de fórmula (**VI**),



(VI)

,

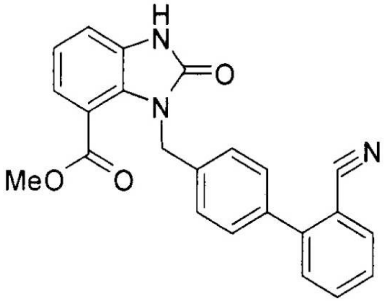
en la que R es tal como se ha definido anteriormente.

Para la reacción, se utiliza una solución acuosa de hidroxilamina a una concentración del 20 al 80% en peso, en una realización preferente, una solución con una concentración del 40 al 60% en peso. Entre los disolventes apróticos polares que se utilizarán se incluyen dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMAc), 1-metilpirrolidona (NMP), 1,1,3,3-tetrametilurea (TMU), 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona (DMI), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(*H*)pirimidinona (DMPU), hexametilfosforamida (HMPA), o mezclas de los mismos, o posiblemente una mezcla con otros disolventes. En una realización preferente, se utiliza DMSO o NMP. La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 40 a 100°C, preferentemente a una temperatura en el intervalo de 50-90°C.

La mezcla de reacción se calienta durante un tiempo suficientemente largo en el intervalo de 12 a 48 horas; después de que la reacción se completa, la mezcla de reacción se procesa mediante la dilución con agua o mediante el vertido de la mezcla de reacción en agua. El producto separado se aísla, a continuación, por filtración o centrifugación.

Los compuestos impuros de fórmula (**I**) se obtienen con una pureza, como mínimo, del 95% con un bajo contenido de compuestos (**VI**). Si es necesario, los compuestos impuros de fórmula (**I**) se pueden purificar por cristalización a partir de disolventes adecuados, entre los que se incluyen ésteres de ácidos alifáticos (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo), amidas (*N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1-metilpirrolidona), éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1-metoxi-2-(2-metoxietoxi)etano, o una mezcla de estos disolventes.

Se ha descubierto, al repetir los procedimientos descritos anteriores de síntesis de amidoxima (**Ia**) que el compuesto de partida, así como una considerable cantidad de desetil nitrilo (**VIa**), está presente en la mezcla de reacción además del producto deseado. El producto secundario (**VIa**) es formalmente un producto de hidrólisis del grupo etoxi en la posición 2 del esqueleto de bencimidazol del nitrilo (**IVa**).



(**VIa**)

en la que Me = CH_3

Mediante una reproducción del procedimiento de acuerdo con el documento EP 0.520.423 (véase los ejemplos 1 y 5), se han preparado productos impuros que contienen el 17,6% y el 19,7%, respectivamente del compuesto (**VIa**). La repetición de los experimentos en un ambiente estrictamente anhidro proporcionó resultados comparables. La formación de los desetil nitrilos correspondientes también se detectó en las mismas reacciones del éster etílico (**IVb**) y éster bencílico (**IVc**) (véase los ejemplos 6, 8 y 9). Se ha descubierto, mediante la modificación de los procedimientos mencionados anteriormente, que ni un cambio de temperatura ni un cambio de la base dio como resultado una reducción sustancial de la cantidad de este producto secundario (véase los ejemplos 3, 6, 7 y 9).

Aunque las patentes originales o las publicaciones citadas no mencionan en absoluto la formación del compuesto (**VIa**), sus autores aparentemente se habían enfrentado con los problemas de esta formación, que resolvieron mediante la purificación mencionada anteriormente del producto impuro, que en realidad es capaz de eliminar este producto secundario a partir del producto impuro (véase los ejemplos 2 y 7). Repitiendo el procedimiento de acuerdo con el documento EP 0.520.423, seguido de cristalización, se ha descubierto que se puede reducir una cantidad significativa del compuesto (**VIa**); por ejemplo, del 18,9% al 1,3%. Sin embargo, estas operaciones dan como resultado una reducción considerable del rendimiento.

La presente invención se basa en el descubrimiento que, en ciertas condiciones estrictamente definidas, se puede conseguir la supresión casi completa de la formación de desetil nitrilos (**VI**). Se ha descubierto que la formación de estos compuestos en la mezcla de reacción durante la generación *in situ* de la hidroxilamina base se produce tanto en presencia de un exceso de una sal de hidroxilamina (por ejemplo, clorhidrato de hidroxilamina) como en presencia de un exceso de la mayoría de las bases utilizadas habitualmente para liberar la hidroxilamina base. En la exploración de las condiciones, se ha descubierto que este problema puede ser resuelto, ya sea utilizando bases débiles para liberar hidroxilamina como realizando la adición posterior de hidroxilamina en algunos disolventes a una temperatura sólo ligeramente elevada. Un ejemplo típico es la utilización de $NaHCO_3$ o NaOAc en metanol en ebullición o en una mezcla de tolueno-metanol. Desafortunadamente, en estas condiciones la reacción es muy lenta y es necesario calentamiento de varios días para alcanzar una conversión completa. Con respecto a la estructura de

los productos secundarios (**IV**) es muy sorprendente descubrir que si la reacción se lleva a cabo utilizando una solución acuosa de hidroxilamina, prácticamente no se generan en absoluto desetil nitrilos.

En una exhaustiva exploración de varias modificaciones de los procedimientos mencionados anteriormente, se utilizaron tanto clorhidrato de hidroxilamina como sulfato de hidroxilamina y fosfato de hidroxilamina como fuentes de hidroxilamina. Para la liberación de la hidroxilamina base, se han examinado muchas especies, entre las que se incluyen aminas (por ejemplo, trietilamina, DIPEA, DBU, 1,8-bis-(dimetilamino)naftaleno), alcoholatos (por ejemplo, MeONa, MeOK, EtONa, t-BuONa, t-BuOK, t-AmONa, t-AmOK), hidróxidos (NaOH, KOH, CsOH), carbonatos (Na_2CO_3, K_2CO_3, $CsCO_3$), carbonatos de hidrógeno ($NaHCO_3$, $KHCO_3$) y acetatos (NaOAc, KOAc), en múltiples disolventes y sus mezclas. Se ha conseguido una reducción considerable de la formación de desetil nitrilos (**VI**) cuando la reacción se llevó a cabo en metanol o su mezcla con tolueno utilizando bases débiles. La utilización de $NaHCO_3$ o NaOAc en metanol o su mezcla con tolueno a reflujo ha demostrado ser la más conveniente. Desafortunadamente, en las condiciones dadas la reacción es considerablemente lenta y una parte significativa del compuesto de partida permanece sin reaccionar incluso después de 48 horas.

Se ha conseguido una mejora considerable mediante la utilización de una solución acuosa de hidroxilamina. Este procedimiento no requiere la adición de bases inorgánicas u orgánicas y, por lo tanto, no hay riesgo de contaminación del producto. El tratamiento de la reacción es muy simple y comprende sólo el calentamiento del nitrilo de partida (**IV**) con hidroxilamina acuosa en un disolvente adecuado. Después de la consecución de la conversión deseada se añade agua (o la mezcla de reacción se vierte en agua), se separa el producto resultante (**I**) en forma de un precipitado fácilmente filtrable y, después del lavado, se obtiene un producto de pureza elevada. Se puede recristalizar posteriormente, o utilizar preferentemente, después del secado, directamente en una reacción posterior.

Se puede utilizar hidroxilamina acuosa que contiene el 20-80 por ciento en peso de hidroxilamina, preferentemente el 40-60%, para la reacción de los nitrilos (**IV**). La utilización de hidroxilamina acuosa que contiene el 50% en peso de hidroxilamina es la más conveniente desde el punto de vista de disponibilidad comercial.

La reacción se lleva a cabo incluso a la temperatura del laboratorio, pero con respecto a su duración es más ventajoso llevarla a cabo a una temperatura elevada, preferentemente en el intervalo de 40 a 100°C. Incluso a temperaturas más elevadas, no se ha observado ninguna aparición de una cantidad más importante de desetil nitrilos (**VI**). Lo más preferente es llevar a cabo la reacción a una temperatura de 50-90°C.

Debido a la solubilidad limitada de los nitrilos de partida (**IV**) el número de disolventes adecuados se limita a disolventes apróticos polares, tales como sulfóxidos (por ejemplo, DMSO), amidas (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMAc), 1-metilpirrolidona (NMP)), derivados de urea (por ejemplo, 1,1,3,3-tetrametilurea (TMU), 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona (DMI), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)pirimidinona (DMPU)), hexametilfosforamida (HMPA), o sus mezclas. La reacción puede llevarse a cabo también en una mezcla de los disolventes mencionados anteriormente con otros codisolventes, tales como ésteres (por ejemplo, acetatos de alquilo, tales como acetato de metilo o acetato de etilo) o hidrocarburos aromáticos (por ejemplo tolueno), o diglima.

Durante el desarrollo de la síntesis de 2-etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilatos de alquilo, las reacciones se monitorizaron rutinariamente por medio de HPLC en un dispositivo HP 1050 equipado con una columna Phenomenex Luna 5 µ C18(2), 250 x 4,6 mm, equipado con un detector de UV de 227 nm. Fase A: 1,2 g de NaH_2PO_4 /1 l de agua (pH = 3,0; fase B: metanol).

La presente invención se explica con más detalle en los siguientes ejemplos de trabajo. Los ejemplos, que ilustran la mejora del procedimiento según la presente invención, tienen sólo carácter ilustrativo y no constituyen limitación del alcance de la presente invención en ningún aspecto.

Ejemplos de trabajo

Ejemplos comparativos:

Ejemplo 1

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de metilo (**Ia**), reproducción del proceso (documentos US 5.583.141; EP 0.520.423)

Se añadió una solución de MeONa al 30% en MeOH (9,1 g) a una mezcla agitada de clorhidrato de hidroxilamina finamente dividido (3,5 g, 50 mmol) en DMSO seco (40 ml) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a la temperatura de laboratorio durante 10 minutos. A continuación, se añadió el nitrilo (**IVa**; 4,11 g, 10 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de 90°C durante 4 horas. Según el análisis por HPLC, la mezcla contenía el 32,3% del producto (**Ia**), el 49,9% del nitrilo de partida (**IVa**) y el 17,6% del desetil nitrilo (**VIa**). La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura del laboratorio, a continuación se añadió agua (25 ml), la mezcla, que se calentó por la dilución, se enfrió y se agitó a la temperatura del laboratorio durante 30 minutos. La fracción insoluble se aspiró, se lavó con agua y se secó al aire.

Se obtuvieron 3,9 g de una sustancia, que contenía, según el análisis por HPLC, el 30,7% del producto (**Ia**), el 49,8% del nitrilo de partida (**IVa**) y el 18,9% del desetil nitrilo (**VIa**).

Ejemplo 2

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de metilo (**Ia**), modificación del proceso (documentos US 5.583.141; EP 0.520.423)

El producto obtenido utilizando el procedimiento del ejemplo 1 (3,9 g) se disolvió en diclorometano (400 ml) y la solución resultante, todavía turbia, se lavó con 4 x 50 ml de HCl al 5%. La solución acuosa obtenida de este modo se alcalinizó con una solución concentrada (20%) de hidróxido sódico y el precipitado resultante se aspiró y se lavó con agua. Después de secar se obtuvieron 1,6 g (el rendimiento total del ejemplo 1 y el ejemplo 2 es del 36,0%) de la sustancia (**Ia**), que contenía, según el análisis por HPLC, el 96,7% del producto (**Ia**), una cantidad no detectable del nitrilo de partida (**IVa**) y el 1,3% del desetil nitrilo (**VIa**).

Ejemplo 3

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de metilo (**Ia**), modificación del proceso (documentos US 5.583.141; EP 0.520.423)

Utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero llevando a cabo la reacción a la temperatura de 90°C durante 20 horas, se obtuvo una mezcla de reacción, que contenía, según el análisis por HPLC, el 44,7% del producto (**Ia**), el 11,4% del nitrilo de partida (**IVa**) y el 40,5% del desetil nitrilo (**VIa**).

Ejemplo 4

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de metilo (**Ia**), modificación del proceso (documentos US 5.583.141; EP 0.520.423)

Utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero llevando a cabo la reacción a la temperatura de 75°C durante 24 horas, se obtuvo una mezcla de reacción, que contenía, según el análisis por HPLC, el 30,7% del producto (**Ia**), el 49,8% del nitrilo de partida (**IVa**) y el 18,8% del desetil nitrilo (**VIa**).

Ejemplo 5

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de metilo (**Ia**), reproducción del proceso (*J. Med. Chem.* 1996, 39 (26), 5.228-5.235)

Se añadió trietilamina (1,7 ml = 1,24 g) a una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (0,85 g, 12,2 mmol) en DMSO (4 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura del laboratorio durante 15 minutos. A continuación, la suspensión espesa se aspiró y se lavó con tetrahidrofurano (10 ml). El filtrado se concentró al vacío (la mayoría de tetrahidrofurano se evaporó). Se añadió a esta solución el nitrilo (**IVa;** 1,03 g, 2,5 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de 75°C durante 15 horas. Según el análisis por HPLC, la mezcla contenía el 44,2% del producto (**Ia**), el 35,2% del nitrilo de partida (**IVa**) y el 19,7% del desetil nitrilo (**VIa**).

Ejemplo 6

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de etilo (**Ib**), modificación del proceso (documentos US 5.583.141; EP 0.520.423)

Utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero llevando a cabo la reacción con el éster etílico (**IVb**; 8,5 g, 20 mmol) a la temperatura de 90°C durante 14 horas, se obtuvo una mezcla de reacción que contenía, según el análisis por HPLC, el 68,8% del producto (**Ib**), el 5,2% del nitrilo de partida (**IVb**) y el 22,9% del desetil nitrilo (**VIb**). Después de verter la mezcla de reacción sobre agua, se aspiró el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó (9,45 g). Una solución de esta sustancia en diclorometano (900 ml) se agitó con HCl al 5% (4 x 100 ml), las fracciones acuosas combinadas se alcalinizaron con NaOH concentrado y la suspensión fina resultante se agitó a la temperatura del laboratorio durante la noche. A continuación se aspiró la fracción insoluble, se lavó con agua y se secó. Después de la cristalización en el acetato de etilo se obtuvieron 4,7 g (51,2%) de cristales de color crema, que contenían, según el análisis por HPLC, 96,8% del producto (**Ib**), 0% del nitrilo de partida (**IVb**) y 0,2% del desetil nitrilo (**VIb**).

Ejemplo 7

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de etilo (**Ib**), modificación del proceso (documentos US 5.583.141; EP 0.520.423)

Utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 4, pero llevando a cabo la reacción con el éster etílico (**IVb**; 1,7 g, 4 mmol) a la temperatura de 75°C durante 24 horas, se obtuvo una mezcla de reacción que contenía, según el análisis por HPLC, el 58,9% del producto (**Ib**), el 8,3% del nitrilo de partida (**IVb**) y el 20,7% del desetil nitrilo (**VIb**). Después de verter la mezcla de reacción sobre agua, se aspiró el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó (1,7 g). Una solución de esta sustancia en diclorometano (300 ml) se agitó con HCl al 5% (3 x 35 ml), las fracciones acuosas combinadas se alcalinizaron con NaOH concentrado y la suspensión fina resultante se extrajo con diclorometano. Después de lavar con agua, el extracto se secó con $MgSO_4$ y, después de la evaporación, se obtuvieron 0,8 g (43,6%) del producto de evaporación (producto 100% puro) según el análisis por HPLC.

Ejemplo 8

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de etilo (**Ib**), modificación del proceso (*J. Med. Chem.* 1996, 39 (26), 5.228-5.235)

Utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 5, pero llevando a cabo la reacción con el éster etílico (**IVb**), se obtuvo una mezcla de reacción que contenía, según el análisis por HPLC, el 42,5% del producto (**Ib**), el 39,7% del nitrilo de partida (**IVb**) y el 17,6% del desetil nitrilo (**VIb**).

Ejemplo 9

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de etilo (**Ib**), modificación del proceso (*J. Med. Chem.* 1996, 39(26), 5.228-5.235)

Se añadió trietilamina (3,4 ml = 2,48 g) a una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (1,7 g, 25 mmol) en DMSO (8 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura del laboratorio durante 15 minutos. Después, la suspensión espesa se aspiró y se lavó con tetrahidrofurano (10 ml). El filtrado se concentró al vacío (la mayoría del tetrahidrofurano se evaporó). Se añadió el nitrilo (**IVa;** 2,06 g, 5 mmol) a esta solución y la mezcla se agitó a la temperatura del laboratorio durante 15 minutos. A continuación, la mezcla se repartió en 4 viales de reacción y estos se agitaron a la temperatura del laboratorio (A), a la temperatura de 50°C (B), 75°C (C) y 100°C (D) durante 48 horas. A continuación, las mezclas de reacción se analizaron mediante HPLC. Los resultados se resumen en la Tabla I.

Tabla I. Composición de la mezcla de reacción del ejemplo 9

Entrada	Temperatura	% **Ia**	% **IVa**	% **VIa**	% Otros
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

Ejemplo 10

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de bencilo (**Ic**), modificación del proceso (documentos US 5.583.141; EP 0.520.423)

Utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 4, pero llevando a cabo la reacción con el éster de bencilo (**IVc**) a 75°C durante 24 horas, se obtuvo una mezcla de reacción que contenía, según el análisis por HPLC, el 52,8% del producto (**Ic**), el 13,4% del nitrilo de partida (**IVc**) y el 23,7% del desetil nitrilo (**VIc**).

Ejemplo 11

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de etilo (**Ib**), utilizando $NaHCO_3$ como la base

Se añadió hidrogenocarbonato sódico (0,2 g, 2,4 mmol) a una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (0,15 g, 2,2 mmol) en metanol (10 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura del laboratorio durante 10 minutos. Después, se añadió el nitrilo (**IVb**, 0,43 g, 1 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo moderado durante 24 h. Según el análisis por HPLC, la mezcla contenía el 32,1% del producto (**Ib**), el 65,9% del nitrilo de partida (**IVb**) y el 2,0% del desetil nitrilo (**VIb**). Otra parte de hidrogenocarbonato sódico (0,2 g, 2,4 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,15 g, 2,2 mmol) se añadieron a la mezcla y la mezcla se calentó a reflujo moderado durante otras 24 h. Según el análisis por HPLC, la mezcla contenía el 56,2% del producto (**Ib**), el 33,2% del nitrilo de partida (**IVb**) y el 5,1% del desetil nitrilo (**VIb**). Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua (50 ml), la fracción insoluble se aspiró y se lavó con agua. Después

del secado, se obtuvieron 0,35 g de una sustancia que contenía, según el análisis por HPLC, el 54,7% del producto (**Ib**), el 31,3% del nitrilo de partida (**IVb**) y el 6,8% del desetil nitrilo (**VIb**).

Ejemplo 12

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de metilo (**Ia**), utilizando NaOAc como la base

Se añadió acetato sódico (0,2 g, 2,4 mmol) a una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (0,15 g, 2,2 mmol) en tolueno (10 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura del laboratorio durante 10 minutos. Después, se añadió el nitrilo (**IVa**, 0,41 g, 1 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo moderado durante 24 h. Según el análisis por HPLC, la mezcla contenía el 36,2% del producto (**Ia**), el 58,7% del nitrilo de partida (**IVa**) y el 3,4% del desetil nitrilo (**VIa**). Se añadió otra parte de acetato sódico (0,2 g, 2,4 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,15 g, 2,2 mmol) a la mezcla y la mezcla se calentó a reflujo moderado durante otras 24 h. Según el análisis por HPLC, la mezcla contenía el 58,1% del producto (**Ia**), el 32,5% del nitrilo de partida (**IVa**) y el 7,1% del desetil nitrilo (**VIa**). La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) con agitación, la fracción insoluble se aspiró y, después del secado, se obtuvieron 0,26 g de una sustancia que contenía, según el análisis por HPLC, el 78,3% del producto (**Ia**), el 3,6% del nitrilo de partida (**IVa**) y el 13,2% del desetil nitrilo (**VIa**). Se extrajo el filtrado y la fase de tolueno se analizó por HPLC y contenía el 10,6% del producto (**Ia**), el 85,9% del nitrilo de partida (**IVa**) y el 2,7% del desetil nitrilo (**VIa**).

Ejemplos de trabajo utilizando hidroxilamina acuosa:

Ejemplo 13

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de metilo (**Ia**), utilizando hidroxilamina acuosa

Se añadió hidroxilamina acuosa al 50% (0,3 ml) a una solución del nitrilo (**IVa**; 0,41 g, 1 mmol) en el disolvente correspondiente (4 ml) y la mezcla se agitó en un vial de reacción a la temperatura de 75°C durante 24 horas y las mezclas de reacción se analizaron con HPLC. Los resultados se resumen en la Tabla II.

Tabla II-Composición de la mezcla de reacción del ejemplo 12

Entrada	Disolvente	% **Ia**	% **IVa**	% **VIa**	% Otros
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
Después de otras 24 horas la mezcla contenía, según el análisis por HPLC, el 81,6% del producto (**Ia**), el 2,7% del nitrilo de partida (**IVa**) y el 1,2% del desetil nitrilo (**VIa**).					

Ejemplo 14

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de etilo (**Ib**), utilizando hidroxilamina acuosa

Se añadió hidroxilamina acuosa al 50% (0,3 ml) a una solución del nitrilo (**IVb**; 0,43 g, 1 mmol) en el disolvente correspondiente (4 ml) y la mezcla se agitó en un vial de reacción a la temperatura de 75°C durante 24 horas y las mezclas de reacción se analizaron con HPLC. Los resultados se resumen en la Tabla III.

Tabla III. Composición de la mezcla de reacción del ejemplo 13

Entrada	Disolvente	% **Ib**	% **IVb**	% **VIb**	% Otros
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

Ejemplo 15

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de etilo (**Ib**), utilizando hidroxilamina acuosa

Se añadió hidroxilamina acuosa al 25% (1,5 ml) a una solución del nitrilo (**IVb**; 0,86 g, 2 mmol) en DMSO (8 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de 75°C durante 24 horas. La mezcla de reacción enfriada se vertió en agua (25 ml), se aspiró la fracción insoluble, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron g de un producto que contenía, según el análisis por HPLC, el 89,6% del producto (**Ib**), el 6,3% del nitrilo de partida (**IVb**) y el 2,5% del desetil nitrilo (**VIb**).

Ejemplo 16

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de etilo (**Ib**), utilizando hidroxilamina acuosa

Se añadió una solución acuosa de hidroxilamina al 50% (p/p) (3 ml) a una mezcla agitada del nitrilo (**IVb**, 8,6 g, 20 mmol) y DMSO (60 ml) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a la temperatura de 75°C durante 17 h. Después, se añadió otra cantidad de hidroxilamina acuosa al 50% (2 ml) y el calentamiento continuó durante otras 7 h. Según el análisis por HPLC, la mezcla contenía el 72,8% del producto (**Ib**), el 20,2% del nitrilo de partida (**IVb**) y el 2,3% del desetil nitrilo (**VIb**). Después de la adición de otra cantidad de hidroxilamina acuosa al 50% (2 ml) el calentamiento se continuó durante otras 12 h. Según el análisis por HPLC, la mezcla contenía el 91,3% del producto (**Ib**), el 0,5% del nitrilo de partida (**IVb**) y el 2,9% del desetil nitrilo (**VIb**). Después de enfriar, se añadió agua (50 ml) gota a gota, la mezcla se agitó durante 30 minutos y posteriormente se aspiró la fracción insoluble y se lavó con agua (100 ml). Después del secado, se obtuvieron 8,9 g del producto (97,1%) que contenía, según el análisis por HPLC, el 98,6% del producto (**Ib**), el 0,3% del nitrilo de partida (**IVb**) y el 0,2% del desetil nitrilo (**VIb**). Mediante cristalización de una muestra en acetato de etilo, se obtuvo un producto absolutamente puro (según HPLC), con un punto de fusión de 209-211°C. Espectro de RMN de ^{1}H (DMSO-*d6*): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ (ppm): 9,19 (sa, 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 (sa, 2H, NH_2), 5,53 (s, 2H, N-$\underline{CH_2}$-Ar), 4,62 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4,22 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H, $COO\underline{CH_2}CH_3$), 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, $OCH_2\underline{CH_3}$), 1,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, $COOCH_2\underline{CH_3}$).

Ejemplo 17

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de metilo (**Ia**), utilizando hidroxilamina acuosa

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 16 utilizando el nitrilo (**IVa**), se obtuvo el 96,3% del producto que contenía, según el análisis por HPLC, el 96,9% del producto (**Ia**), el 1,6% del nitrilo de partida (**IVa**) y el 0,7% del desetil nitrilo (**VIa**). Mediante cristalización de una muestra a partir de acetato de metilo, se obtuvo un producto absolutamente puro (según HPLC), con un punto de fusión de 208-210°C. Espectro de RMN de ^{1}H (DMSO-*d6*): RMN de ^{1}H (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 (sa, 2H, NH_2), 5,51 (s, 2H, N-$\underline{CH_2}$-Ar), 4,62 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H, $OH\underline{CH_2}CH_3$), 3,71 (s, 3H, OCH_3), 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, $OCH_2\underline{CH_3}$).

Ejemplo 18

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de bencilo (**Ic**), utilizando hidroxilamina acuosa

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 16 utilizando el nitrilo (**IVc**), se obtuvo el 89,7% del producto que contenía, según el análisis por HPLC, el 87,7% del producto (**Ic**), el 2,7% del nitrilo de partida (**IVc**) y el 3,5% del desetil nitrilo (**VIc**). Mediante cristalización de una muestra en acetato de isopropilo, se obtuvo un producto absolutamente puro (según HPLC), con un punto de fusión de 171-173°C. Espectro de RMN de ^{1}H (DMSO-*d6*): 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 (sa, 2H, NH_2), 5,53 (s, 2H, N-$\underline{CH_2}$-Ar), 5,27 (s, 2H, $COO\underline{CH_2}$-Ph), 4,63 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H, $OH\underline{CH_2}CH_3$), 1,43 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, $OCH_2\underline{CH_3}$).

Ejemplo 19

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de bencidrilo (**Id**), utilizando hidroxilamina acuosa

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 16 usando el nitrilo (**IVd**), se obtuvo el 84,9% del producto que contenía, según el análisis por HPLC, el 93,7% del producto (**Id**), el 4,2% del nitrilo de partida (**IVd**) y el 2,1% del desetil nitrilo (**VId**). Mediante cristalización de una muestra en acetato de isopropilo, se obtuvo un producto absolutamente puro (según HPLC), con un punto de fusión de 234-237°C. Espectro de RMN de ^{1}H (DMSO-*d6*): 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 (sa, 2H, NH_2), 5,48 (s, 2H, N-$\underline{CH_2}$-Ar), 4,63 (c, *J* = 7,1 Hz 2H, OH$\underline{CH_2}CH_3$), 1,43 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, $OCH_2\underline{CH_3}$);

Ejemplo 20

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de tritilo (**Ie**), utilizando hidroxilamina acuosa

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 16 utilizando el nitrilo (**IVe**), se obtuvo el 89,2% del producto que contenía, según el análisis por HPLC, el 84,4% del producto (**Ie**), el 2,1% del nitrilo de partida (**IVe**) y el 5,2% del desetil nitrilo (**VIe**). Mediante cristalización de una muestra en acetato de isopropilo, se obtuvo un producto (según HPLC), con un punto de fusión de 222-238°C (desc.), que contenía el 92,4% del producto (**Ie**) y el 7,6% del desetil nitrilo (**VIe**) según el análisis por HPLC.

Ejemplo 21

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de metilo (**Ia**), utilizando hidroxilamina acuosa

Se añadió una solución acuosa de hidroxilamina al 50% (p/p) (5 ml) a una mezcla agitada del nitrilo (**IVa**, 4,1 g, 10 mmol) y DMSO (30 ml) y la mezcla se agitó en un matraz de presión cerrado a la temperatura de 75°C durante 18 h. Según el análisis por HPLC, la mezcla contenía el 78,2% del producto (**Ia**), el 0,2% del nitrilo de partida (**IVa**) y el 2,2% del desetil nitrilo (**VIa**). Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua (50 ml) y posteriormente se aspiró la fracción insoluble y se lavó con agua (50 ml). Después del secado, se obtuvieron 4,1 g del producto (92,2%) que contenía, según el análisis por HPLC, el 99,1% del producto (**Ia**), una cantidad no detectable del nitrilo de partida (**IVa**) y el 0,1% del desetil nitrilo (**VIa**). La cristalización en acetato de isopropilo proporcionó un producto con el punto de fusión de 206 a 209°C, que contenía, según el análisis por HPLC, el 99,9% del producto (**Ia**).

Ejemplo 22

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de etilo (**Ib**), utilizando hidroxilamina acuosa

Se añadió una solución acuosa de hidroxilamina al 50% (p/p) (5 ml) a una mezcla agitada del nitrilo (**IVb**, 8,6 g, 20 mmol) y NMP (50 ml) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a la temperatura de 90°C durante 10 h. Después, se añadió otra cantidad de hidroxilamina acuosa al 50% (3 ml) y el calentamiento se continuó durante otras 5 h. Según el análisis por HPLC, la mezcla contenía el 83,6% del producto (**Ib**), ninguna cantidad detectable del nitrilo de partida (**IVb**) y el 2,2% del desetil nitrilo (**VIb**). Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua (100 ml) y posteriormente se aspiró la fracción insoluble y se lavó con agua (100 ml). Después del secado, se obtuvieron 8,9 g del producto (97%), que contenía, según el análisis por HPLC, el 96,6% del producto (**Ib**). La cristalización en acetato de etilo proporcionó un producto con el punto de fusión de 209-211°C, que contenía, según el análisis por HPLC, el 99,7% del producto (**Ib**).

Ejemplo 23

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de metilo (**Ia**), utilizando hidroxilamina acuosa

Se añadió una solución acuosa de hidroxilamina al 50% (p/p) (6 ml) a una mezcla agitada del nitrilo (**IVa**, 8,2 g, 20 mmol) y DMPU (50 ml) y la mezcla se agitó en un matraz de presión cerrado a la temperatura de 75°C durante 24 h. Según el análisis por HPLC, la mezcla contenía el 89,8% del producto (Ia), el 2,2% del nitrilo de partida (**IVa**) y el 1,9% del desetil nitrilo (**VIa**). Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua (100 ml), y posteriormente se aspiró la fracción insoluble y se lavó con agua (100 ml). Después del secado, se obtuvieron 8,35 g de un producto (93,9%), que contenía, según el análisis por HPLC, el 99,4% del producto (Ia), el 0,2% del nitrilo de partida (**IVa**) y el 0,2% del desetil nitrilo (**VIb**).

Ejemplo 24

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de metilo (**Ia**), utilizando hidroxilamina acuosa

Se añadió una solución acuosa de hidroxilamina al 50% (p/p) (10 ml) a una mezcla agitada del nitrilo (**IVa**, 8,2 g, 20 mmol) y NMP (50 ml) y la mezcla se agitó en un matraz de presión cerrado a la temperatura de 75°C durante 48 h. Según el análisis por HPLC, la mezcla contenía el 74,0% del producto (**Ia**), ninguna cantidad detectable del nitrilo de partida (**IVa**) y el 1,5% del desetil nitrilo (**VIa**). Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua (100 ml) y posteriormente se aspiró la fracción insoluble y se lavó con agua (100 ml). Después del secado, se obtuvieron 7,1 de un producto (79,9%), que contenía, según el análisis por HPLC, el 89,4% del producto (**Ia**), ninguna cantidad detectable del nitrilo de partida (**IVa**) y el 2,2% del desetil nitrilo (**VIa**). La cristalización en tetrahidrofurano proporcionó un producto que contenía, según el análisis por HPLC, el 98,3% del producto (**Ia**).

Ejemplo 25

2-Etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxilato de metilo (**Ia**), utilizando hidroxilamina acuosa

Se añadió una solución acuosa de hidroxilamina al 50% (p/p) (5 ml) a una mezcla agitada del nitrilo (**IVa**, 4,1 g, 10 mmol), NMP (20 ml) y tolueno (5 ml) y la mezcla se agitó en un matraz de presión cerrado a la temperatura de 90°C durante 18 h. Según el análisis por HPLC, la mezcla contenía el 76,3% del producto (**Ib**), ninguna cantidad detectable del nitrilo de partida (**IVb**) y el 1,8% del desetil nitrilo (**VIb**). Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua (50 ml), y posteriormente se aspiró la fracción insoluble y se lavó con agua (50 ml). Después del secado, se obtuvieron 3,7 g de un producto (83,2%), que contenía, según el análisis por HPLC, el 88,5% del producto (**Ib**), ninguna cantidad detectable del nitrilo de partida (**IVb**) y el 2,7% del desetil nitrilo (**VIb**). La cristalización en 1,2-dimetoxietano proporcionó un producto, que contenía, según el análisis por HPLC, el 99,3% del producto (**Ia**).

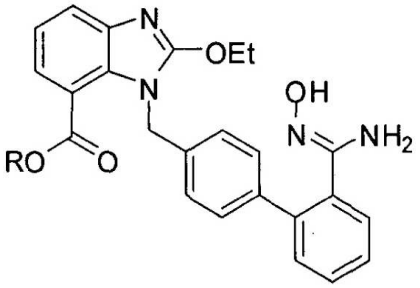
Ejemplo 26

Ácido 2-etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxílico (**If**), utilizando hidroxilamina acuosa

Se añadió una solución acuosa de hidroxilamina al 50% (p/p) (0,3 ml) a una mezcla agitada del ácido (**IVf**, 0,4 g, 1 mmol) y DMSO (3 ml) y se agitó la mezcla en un vial a la temperatura de 50°C durante 24 h. Después de enfriar, la mezcla se virtió en agua (10 ml) y después de la acidificación con ácido acético, la fracción insoluble se separó y se lavó con agua. Después de secar, se obtuvieron 0,4 g de un producto (91,6%), que contenía, según el análisis por HPLC, el 86,5% del producto (**If**). La cristalización repetida en acetato de etilo proporcionó un producto que contenía, según el análisis por HPLC, el 98,7% del producto (**If**) con el punto de fusión entre 208-212°C. Espectro de RMN de ^{1}H (DMSO-*d6*): 13,19 (sa, 1H, CO<u>OH</u>), 9,22 (sa, 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-<u>CH_2</u>-Ar), 5,57 (sa, 2H, NH_2), 4,61 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H, OH<u>CH_2</u>CH_3), 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH_2<u>CH_3</u>).

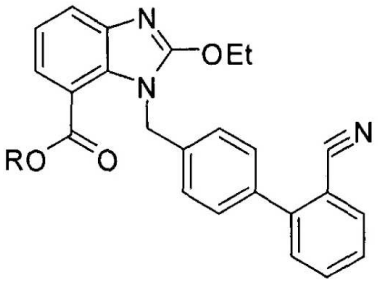
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de fabricación de ácido 2-etoxi-1-((2'-((hidroxiamino)iminometil)bifenil-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxílico y sus ésteres de fórmula I,



(I)

en la que R es H o un alquilo C_1-C_4 ramificado o no ramificado, $ArCH_2$, Ar_2CH o Ar_3C, en la que Ar es un fenilo sustituido o no sustituido, **caracterizado porque** el nitrilo correspondiente de fórmula **IV**



(IV)

en la que R se define como anteriormente, se hace reaccionar con una solución acuosa que contiene del 20 al 80% en peso de hidroxilamina en un disolvente aprótico polar o en una mezcla de disolventes apróticos polares.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, **caracterizado porque** R es H, metilo, etilo, bencilo, bencidrilo o tritilo.

3. Procedimiento, según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo con una solución acuosa de hidroxilamina que contiene del 40 al 60% en peso de hidroxilamina.

4. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 40 a 100°C.

5. Procedimiento, según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el disolvente aprótico polar se selecciona entre el grupo que comprende dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1-metilpirrolidona, 1,1,3,3-tetrametilurea, 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona, hexametilfosforamida y mezclas de los mismos.

6. Procedimiento, según la reivindicación 5, **caracterizado porque** dicho disolvente es DMSO o NMP.

7. Procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** la mezcla de reacción se diluye con agua, o la mezcla de reacción se vierte en agua y posteriormente el producto insoluble se aísla por filtración o centrifugación.

8. Procedimiento de purificación de los compuestos de fórmula **I**, **caracterizado porque** estos se obtienen mediante el procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** además por la cristalización en disolventes adecuados seleccionado entre el grupo que incluye ésteres de ácidos alifáticos, por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, amidas, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1-metilpirrolidona, éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1-metoxi-2-(2-metoxietoxi)etano y mezclas de los mismos.