

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 692**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09752269 .2**

96 Fecha de presentación: **26.10.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2346850**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.07.2011**

54 Título: **Método para la preparación de dabigatran y sus intermedios**

30 Prioridad:

**24.10.2008 CZ 20080669**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**27.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**27.12.2012**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LUSTIG, PETR y  
JIRMAN, JOSEF**

74 Agente/Representante:

**DURÁN MOYA, Carlos**

ES 2 393 692 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).

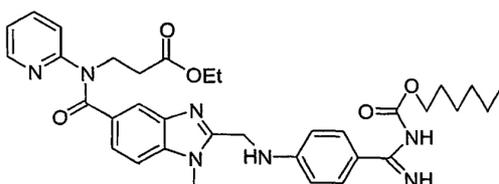
## DESCRIPCIÓN

Método para la preparación de dabigatran y sus intermedios

5 Sector técnico

La presente invención se refiere a un nuevo método para la fabricación de 3-([2-[[[4-(N-n-hexiloxycarbonilcarbamimidoil)-fenilamino]-metil]]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil]-piridin-2-il-amino)propionato de etilo de fórmula VIII

10



VIII

conocido bajo la denominación de utilización libre de dabigatran. El dabigatran es un agente anticoagulante y se utiliza para el tratamiento de la trombosis, enfermedades cardiovasculares, y similares.

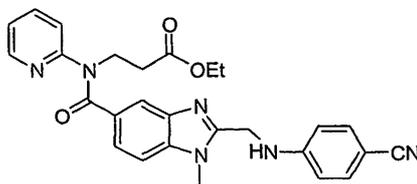
15

Técnica anterior

La preparación de dabigatran se describió por primera vez en el documento WO No. 9837075; sin embargo, esta metodología tiene muchos problemas tecnológicos, por ejemplo, operaciones de purificación muy complicadas, problemas de baja pureza de los productos intermedios y un rendimiento resultante y una pureza bajos del producto final.

20

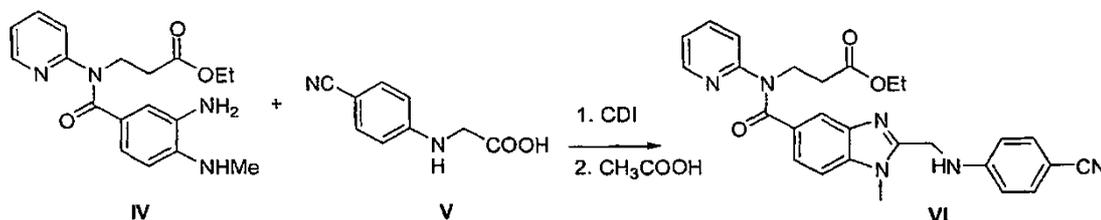
Uno de los intermedios avanzados durante la producción de dabigatran es la sustancia de fórmula VI.



VI

25

El compuesto de fórmula VI se prepara mediante una reacción de la sustancia IV con el reactivo V, tal como se muestra en el esquema 1.



30

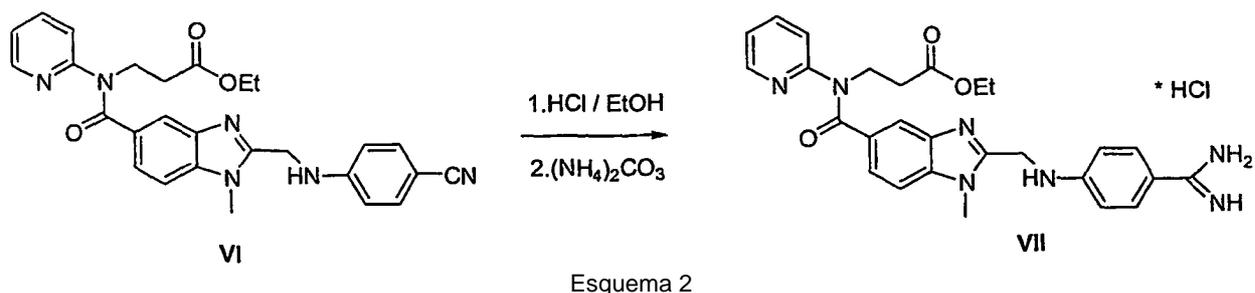
Esquema 1

El procedimiento descrito en el documento WO 9837075 produce el compuesto VI en la forma de su base o acetato. Ambos productos requieren una purificación cromatográfica, que es muy difícil de aplicar a escala industrial. Este método de purificación es muy gravoso para la economía de proceso y tiene un impacto negativo sobre el rendimiento.

35

En la siguiente etapa se lleva a cabo la hidrólisis ácida del grupo funcional nitrilo del compuesto VI y una reacción con carbonato amónico para producir la sustancia de fórmula VII. La reacción se muestra en el esquema 2.

40



El procedimiento según el documento WO 9837075 produce la sustancia VII en forma de monoclóhidrato.

Al reproducir el procedimiento del documento WO 9837075 se ha descubierto que, al igual que en el documento WO 9837075, el compuesto VII preparado por este método requiere purificación cromatográfica posterior, ya que era una sustancia aceitosa con un contenido relativamente alto de impurezas. Los presentes inventores no fueron capaces de encontrar un disolvente que permitiera la purificación de esta sustancia por cristalización.

La última etapa es una reacción del compuesto intermedio VII con cloroformiato de hexilo para producir dabigatran y su transformación en una sal farmacéuticamente aceptable, en el caso de la solicitud de patente mencionada anteriormente es el metansulfonato.

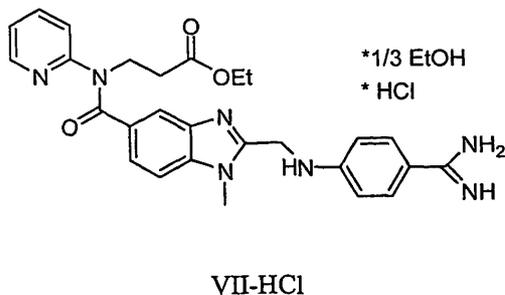
Sin embargo, el método según el documento WO 9837075 no consigue preparar dabigatran con la pureza elevada que es requerida en el caso de una sustancia farmacéutica, y con un rendimiento aceptable a escala industrial.

La razón es principalmente la baja pureza de los productos intermedios, que además se producen en formas que requieren purificación complicada con la utilización de métodos cromatográficos.

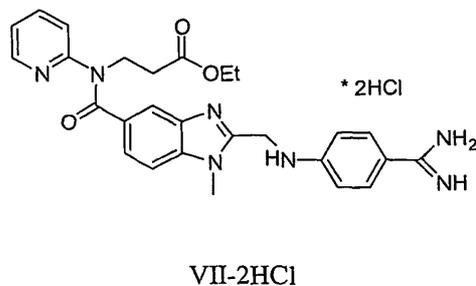
#### Características de la invención

La presente invención da a conocer la preparación y la utilización de nuevos intermedios avanzados de dabigatran, todavía no descritos:

el monoclóhidrato del compuesto VII en forma de un solvato con etanol de fórmula VII-HCl



y el diclorhidrato del compuesto de fórmula VII VII-2HCl



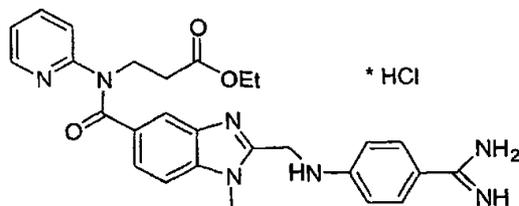
y un nuevo método de preparación de dabigatran basado en estos intermedios.

El aislamiento de cualquiera de los dos productos intermedios aumentará considerablemente la capacidad de purificación por cristalización en comparación con la cristalización del clorhidrato descrita hasta el momento.

El procedimiento según el documento WO 9837075 proporciona el producto VII con una calidad del 85-90%. La transformación de este compuesto a VII-HCl y su cristalización mejoran su calidad hasta un 93-95%. La preparación del compuesto VII-2HCl conduce a una mejora adicional de la calidad, es decir, hasta un 96-98%.

- 5 La preparación de las sales mencionadas anteriormente permite evitar la purificación cromatográfica de la sustancia VII, que se describe en la patente WO 9837075, y es necesaria para obtener el compuesto VII de calidad elevada.

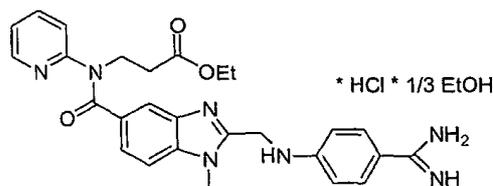
La preparación del compuesto de fórmula VII



- 10 VII

se lleva a cabo por hidrólisis ácida de la función nitrilo del compuesto VI con la posterior reacción con carbonato amónico (véase el esquema 2).

- 15 La utilización de la sustancia VI de partida en forma de oxalato según el procedimiento presentado produce el monoclóhidrato del compuesto VII en forma de un solvato con etanol de fórmula VII-HCl.

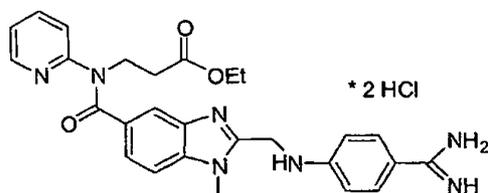


VII-HCl

- 20 Este enfoque tiene un efecto purificador considerable, lo que conduce a la producción del compuesto intermedio de fórmula VII-HCl con una pureza elevada (88-90%) y un rendimiento más alto (85-90%).

- 25 La sustancia VII-HCl se puede volver a purificar por cristalización en contraste con la VII preparada según el documento WO 9837075, que sólo puede ser purificada con la utilización de métodos cromatográficos. De esta manera, la pureza del compuesto VII-HCl se puede aumentar hasta un contenido del 90-95%.

Un efecto de purificación aún mayor se logró mediante la preparación del diclorhidrato del compuesto VII de fórmula VII-2HCl.



- 30 VII-2HCl

- 35 Una solución de cloruro de hidrógeno seco en un disolvente seleccionado, por ejemplo, del grupo de los éteres, ésteres, cetonas o alcoholes, se añade gota a gota con agitación a una solución de la sustancia VII-HCl. Los alcoholes parecen representar los disolventes más adecuados. Este compuesto puede ser purificado también por cristalización. De esta manera, se obtiene un producto con una pureza muy elevada (96-98%).

La preparación del compuesto VII en forma de las sales mencionadas anteriormente permite su purificación por cristalización en contraste con el compuesto VII obtenido según el método del documento WO 9837075, en el que es

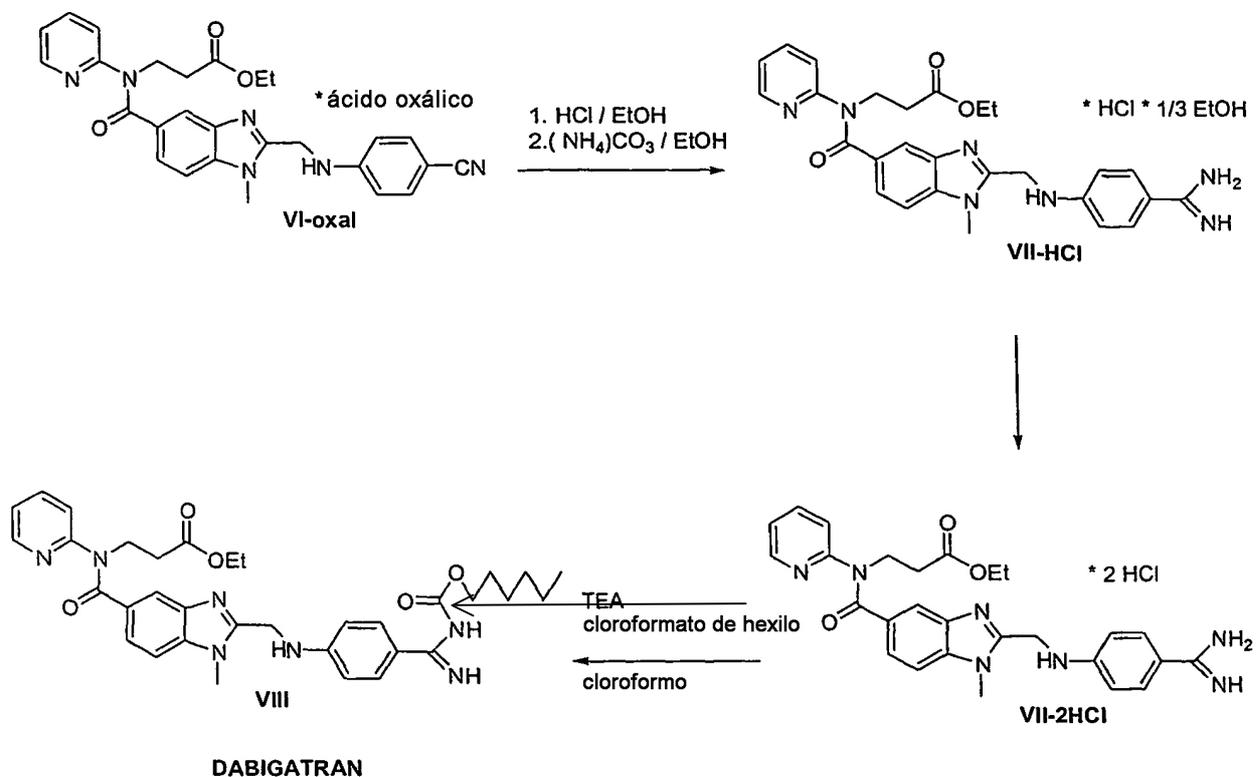
necesario purificar el compuesto VII con la utilización de métodos cromatográficos. Por consiguiente, esto significa una simplificación muy significativa y la mejora de la eficiencia de todo el proceso productivo, dado que la purificación cromatográfica representa un serio problema tanto tecnológico como económico en aplicaciones industriales.

5 Además, el método según la presente invención produce los compuestos intermedios de dabigatran, es decir, VII-HCl y VII-2HCl, con una pureza muy elevada, necesaria para la preparación de una sustancia farmacéutica de calidad elevada.

10 La última etapa es una reacción del compuesto intermedio VII-HCl o VII-2HCl con cloroformato de hexilo produciendo dabigatran y su transformación en una sal farmacéuticamente aceptable.

15 La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte seleccionado de hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos clorados, cetonas y nitrilos en presencia de una base adecuada, ya sea orgánica o inorgánica (aminas terciarias cíclicas, aminas terciarias, hidróxidos, carbonatos).

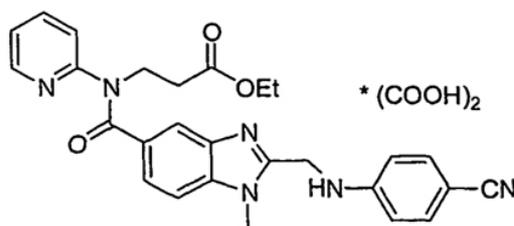
Una realización preferente del procedimiento completo según la presente invención se muestra en el esquema 3.



20 Esquema 3

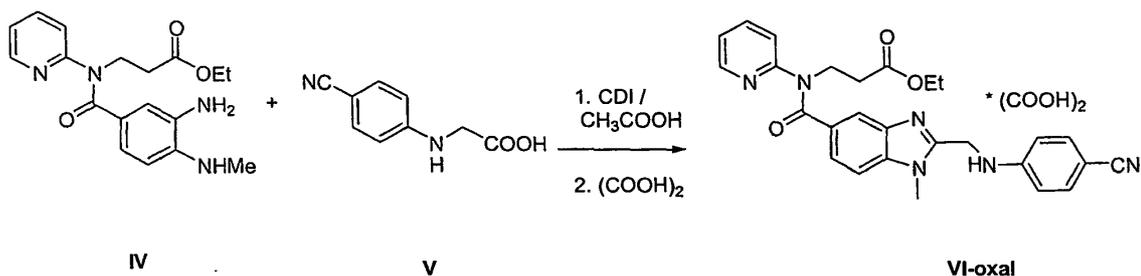
25 La presente invención incluye además un procedimiento adecuado para obtener nuevos productos intermedios. De forma ventajosa, las capacidades de purificación del solvato o del diclorhidrato descritas pueden combinarse con las de las sales de sus precursores. Este método permite la preparación de dabigatran con elevada pureza y con un rendimiento industrialmente aceptable. El cambio en las operaciones de purificación permitido por la utilización de estas sales, es decir, la sustitución de la purificación cromatográfica por la cristalización, conduce a una considerable mejora de la economía de todo el proceso productivo.

30 La sal del ácido oxálico de fórmula VI-oxal ha demostrado ser especialmente adecuada para estos fines.



Este compuesto de partida puede prepararse por el procedimiento ilustrado en el esquema 4. El compuesto IV reacciona con la sustancia V con la utilización de ácido oxálico.

5



Esquema 4

El compuesto VI preparado mediante el método según el documento WO 9837075 se encuentra en forma de acetato. Ambos productos requieren una purificación cromatográfica, que es muy difícil de realizar a escala industrial.

En el procedimiento según la presente invención, el compuesto VI se obtiene en forma de una sal con ácido oxálico. Esta sal simplemente se vuelve a purificar por cristalización posterior y de esta manera el intermedio VI avanzado se obtiene con elevada pureza y con un rendimiento que es aceptable para producción industrial, aproximadamente del 60 al 80%.

Esta cristalización se puede realizar a partir de un disolvente orgánico prótico polar, preferentemente alcoholes menores C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>, por ejemplo, alcohol etílico.

El procedimiento según la presente invención permite la producción de un producto de elevada calidad con un bajo contenido de impurezas (contenido de producto: 98%) y con un rendimiento elevado (65-70%).

La producción de los productos intermedios VI y VII en la forma de las siguientes sales: VI-oxal, VII-HCl y VII-2HCl simplificará notablemente las operaciones de purificación durante la producción de dabigatran. La purificación cromatográfica que se menciona en el documento WO 9837075 no se puede utilizar en la escala industrial. La sustitución de la purificación cromatográfica por cristalización representa una simplificación tecnológica considerable y mejora la economía del proceso productivo global.

La presente invención se muestra además en los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1:

Preparación de VII-HCl

35

Se ponen 40 g de compuesto VI-oxal en etanol que contiene cloruro de hidrógeno. Esta mezcla se agita a la temperatura de laboratorio durante 14 horas. A continuación, se evapora el etanol con cloruro de hidrógeno y el residuo de evaporación se disuelve en 1000 ml de etanol. Se añaden 110 g de carbonato amónico a esta solución y toda la mezcla se agita a la temperatura de laboratorio durante 26 horas. Después de la finalización de este período de tiempo, la fracción no disuelta se elimina por aspiración y se concentra el filtrado. El producto resultante se disuelve en 560 ml de una mezcla de acetato de etilo y etanol 2:1 a la temperatura del laboratorio. Después de 30 minutos se produce un precipitado blanco, que se enfría en un refrigerador y se aspira y se seca a 50°C.

Rendimiento: 28,5 g (81%), contenido según HPLC: 89%. Según RMN el producto es un solvato con etanol en la proporción de 3:1 (VII-HCl).

45

## ES 2 393 692 T3

RMN <sup>1</sup>H δ : (DMSO-d6, 30°C, 250 MHz) [ppm]: 1,16 (t, 3H), 1,10 (t, 1H), 2,78 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,49 (q, 0,66 H), 4,02 (c, 2H), 4,28 (t, 2H), 4,7 (d, 2H), 6,9 (m, 1H), 6,9 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,76 (d, 2H), 8,43 (dd, 1H), 8,86 (s ancho, 2H), 9,02, (s ancho, 2H)

5 RMN <sup>13</sup>C δ : (DMSO-d6, 30°C, 62,90 MHz) [ppm]: 14,02 (CH3), 30,07 (CH3), 33,11 (CH2), 39,93 (CH2), 44,42 (CH2), 60,07 (CH2), 109,58, 111,77, 119,55, 121,33, 122,14, 122,87, 129,71, 137,96, 148,74 (todos CH), 113,27, 129,45, 137,29, 140,83, 153,13, 153,48, 156,04, 164,52, 170,39, 171,09 (todos C-c)

Ejemplo 2:

### 10 Preparación de VII-2HCl

Se disuelven 9,7 g de compuesto VII-HCl-EtOH en una mezcla de etanol con acetato de etilo. Se añade a esta solución gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en etanol que contiene una cantidad equimolar del ácido. Después de la separación del precipitado se enfría la suspensión y el producto se aspira y se seca.

15 Rendimiento: 9,1 g (87,8%), contenido según HPLC: 96,2%.

RMN <sup>1</sup>H δ : (DMSO-d6, 30°C, 250 MHz) [ppm]: 1,16 (t, 3H), 2,56 (t, 2H), 4,03 (m, 5H), 4,26 (t, 2H), 5,04 (s ancho 2H), 6,99 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,99 (s ancho, 2H), 9,17, (s ancho, 2H)

20 RMN <sup>13</sup>C δ : (DMSO-d6, 30°C, 62,90 MHz) [ppm]: 14,03 (CH3), 31,51 (CH3), 32,91 (CH2), 39,59 (CH2), 44,56 (CH2), 60,11 (CH2), 112,12, 112,25, 115,20, 121,94, 122,12, 125,35, 129,80, 138,48, 148,87 (todos CH), 114,59, 130,73, 133,43, 134,24, 152,42, 153,69, 155,33, 164,50, 168,96, 171,00 (todos C-c).

Ejemplo 3:

### 25 Preparación de mesilato de dabigatran

Se añaden a 9,1 g de compuesto VII-2HCl (0,016 mol) 270 ml de cloroformo y 9 ml (0,064 mol) de trietilamina. A continuación, se añade gota a gota una solución de 3,1 ml (0,018 moles) de cloroformiato de hexilo en cloroformo a la temperatura del laboratorio. Después de una hora, la mezcla de reacción se agita con solución saturada de cloruro sódico y se separa la capa orgánica, que se seca con sulfato sódico y se concentra. El residuo de evaporación obtenido se cristaliza en acetato de etilo.

30 Rendimiento: 8,6 g (86%)

35 Este producto se disuelve en acetona y se añade gota a gota una cantidad equimolar de ácido metansulfónico. El precipitado separado se aspira y se seca a la temperatura del laboratorio. Rendimiento: 75%; contenido según HPLC: 99,5%.

Ejemplo 4:

### 40 Preparación de mesilato de dabigatran

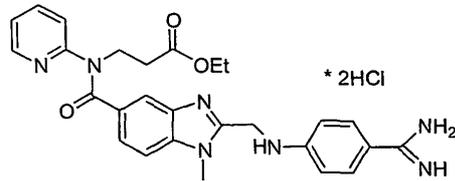
Se disolvieron 9 g de compuesto VII-HCl (0,017 mol) en 300 ml de cloroformo. Se añadieron 6 ml de trietilamina a esta solución y posteriormente se añadió gota a gota una solución de 3,4 ml (0,02 moles) de cloroformiato de hexilo en cloroformo. Después de una hora la mezcla de reacción se agita con solución saturada de cloruro sódico, se separa la capa orgánica, que se seca con sulfato de sodio y se concentra. El residuo de evaporación obtenido se cristaliza en acetato de etilo.

45 Rendimiento: 9,6 g (90%)

50 Este producto se disuelve en acetona y se añade gota a gota una cantidad equimolar de ácido metanosulfónico. El residuo de evaporación separado se aspira y se seca a la temperatura del laboratorio. Rendimiento: 73%; contenido según HPLC: 99,5%.

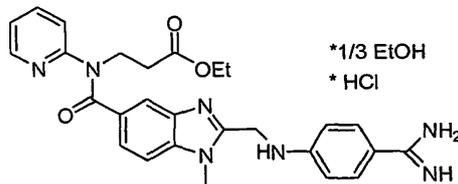
REIVINDICACIONES

1. Método para la fabricación de dabigatran, caracterizado porque el compuesto de fórmula VII-2HCl



VII-2HCl

5 o de fórmula VII-HCl

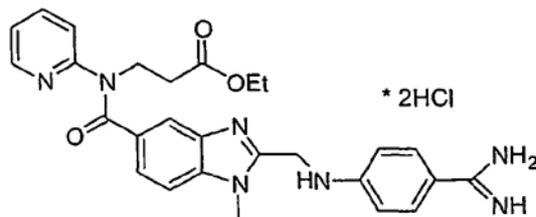


VII-HCl

se hacen reaccionar con cloroformiato de hexilo en presencia de una base inorgánica u orgánica en un disolvente inerte seleccionado de entre éteres, cetonas, hidrocarburos clorados o acetonitrilo y el dabigatran obtenido se transforma opcionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable.

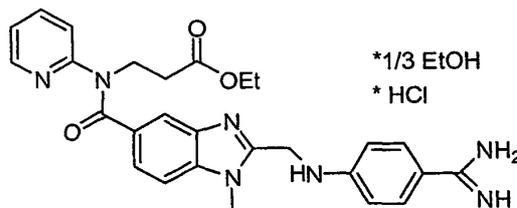
2. Método según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo en un hidrocarburo clorado en presencia de una amina terciaria como base.

3. Compuesto de fórmula VII-2HCl



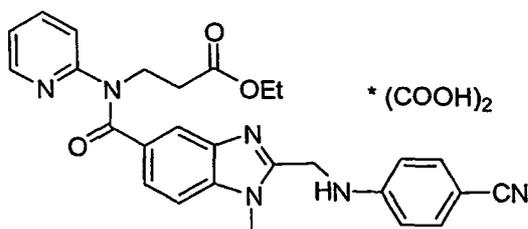
VII-2HCl

4. Compuesto de fórmula VII-HCl



VII-HCl

5. Método para la fabricación del compuesto de fórmula VII-HCl, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula VI-oxal



### VI-oxal

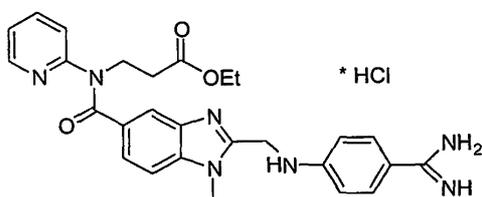
5 se hace reaccionar en dos etapas, en primer lugar en una solución de cloruro de hidrógeno en etanol y después en una mezcla de carbonato amónico con etanol, después de filtración y evaporación de los disolventes se obtiene un aislado que, a continuación, se recristaliza de etanol o su mezcla con otro disolvente orgánico.

6. Método, según la reivindicación 5, **caracterizado porque** el aislado obtenido se agita adicionalmente en una mezcla de etanol con un disolvente orgánico seleccionado del grupo de ésteres de ácidos orgánicos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10 7. Método, según las reivindicaciones 5 ó 6, **caracterizado porque** el aislado obtenido se agita en una mezcla de etanol y acetato de etilo.

15 8. Método, según las reivindicaciones 5-7, caracterizado porque la agitación se lleva a cabo a una temperatura de 0 a 60°C.

9. Método para la fabricación del compuesto de fórmula VII-2HCl, que sirve como un intermedio para la preparación de dabigatran, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula VII-HCl o de fórmula VII



### VII

20 se transforma en el diclorhidrato de fórmula VII-2HCl por medio de una solución de cloruro de hidrógeno en un disolvente inerte seleccionado de éteres C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, cetonas, ésteres o alcoholes C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>.