

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 112**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07C 257/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2010 E 10773338 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 2501692**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de dabigatran etexilato**

30 Prioridad:

18.11.2009 EP 09176369

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

18.12.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GNAD, FRIEDER;
DACH, ROLF;
HEDDESHEIMER, INGO;
HEITGER, HELMUT;
MEINECK, SIEGFRIED;
MUELLER-BOETTICHER, HERMANN y
SCHMITT, STEFAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 525 112 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 dabigatran etexilato

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las (4-bencimidazol-2-ilmetilamino)-benzamidas sustituidas, especialmente Dabigatran Etexilato (CAS 593282-20-3), ya son conocidas de la solicitud de patente internacional WO 98/37075, dadas a conocer como principios activos con un efecto inhibidor de la trombina y prolongador del tiempo de trombina. Los principales campos de indicación del compuesto de la fórmula química I son la profilaxis postoperatoria de trombosis venosas profundas y la profilaxis de infartos (prevention of stroke due to atrial fibrillation, abreviadamente SPAF).

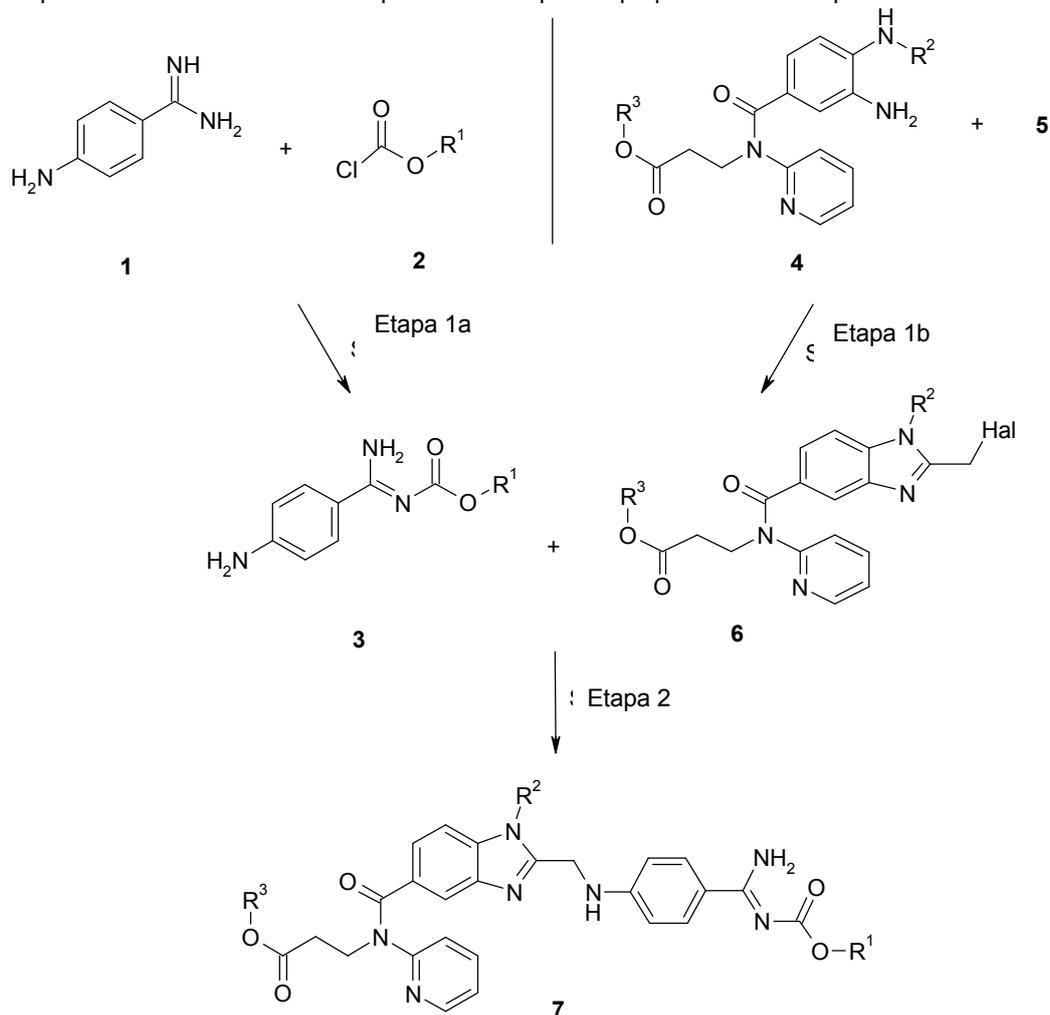
En el documento WO 98/37075 se propone preparar las (4-bencimidazol-2-ilmetilamino)-benzamidas sustituidas por reacción de los correspondientes (4-bencimidazol-2-ilmetilamino)-benzonitrilos con amoniaco. Este procedimiento es muy complejo desde el punto de vista técnico de la producción, y conduce a una elevada carga de ácidos a evacuar (véanse también los documentos WO 2007/071743, WO 2007/071742).

A continuación se describe un procedimiento mejorado para la preparación de Dabigatran Etexilato, así como de compuestos análogos a éste. Por la adaptación a los nuevos materiales de partida, a la aplicación de catálisis de transferencia de fases y a la formación del bencimidazol sin la utilización de reactivos de acoplamiento, se consigue una síntesis de Dabigatran Etexilato claramente más eficiente. En este caso, la elevada selectividad en el acoplamiento de los productos intermedios (etapa 2) contribuye esencialmente a la rentabilidad de la nueva ruta de síntesis.

25

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención describe un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula 7:

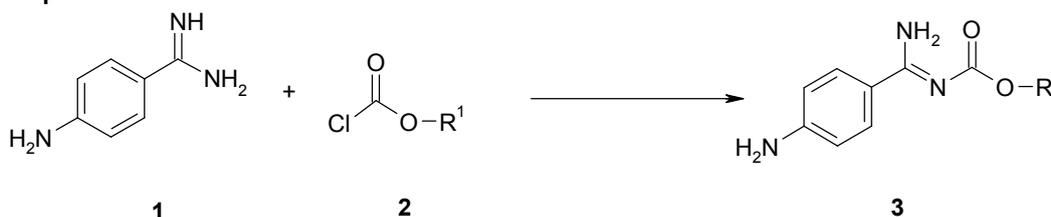


en la cual, aquí y en lo sucesivo, R^1 , R^2 y R^3 , en cada caso independientemente entre sí, significan alquilo(C_{1-6}) y Hal = cloro o bromo, preferentemente cloro, para **5** se pueden poner conforme a la invención anhídrido de ácido halogenoacético **5b-1**, ácido halogenoacético **5b-2**, ortoéster de ácido halogenoacético **5b-3** o cloruro de halógenoacetilo **5b-4**, preferentemente para **5** se pone anhídrido de ácido halogenoacético **5b-1** u ortoéster de ácido halogenoacético **5b-3**.

Preferentemente R^1 , R^2 y R^3 significan aquí y en lo sucesivo, en cada caso independientemente entre sí, metilo, etilo, propilo, butilo o hexilo, de modo particularmente preferido metilo, etilo o hexilo, especialmente significan R^1 = hexilo; R^2 = metilo y R^3 = etilo.

En la etapa 1a reaccionan p-aminobenzamidina **1** y alquil(C_{1-6})cloroformiato **2** para dar el producto intermedio **3** (4-aminobenzamidin-alquil(C_{1-6})-carbamato)).

Etapa 1a



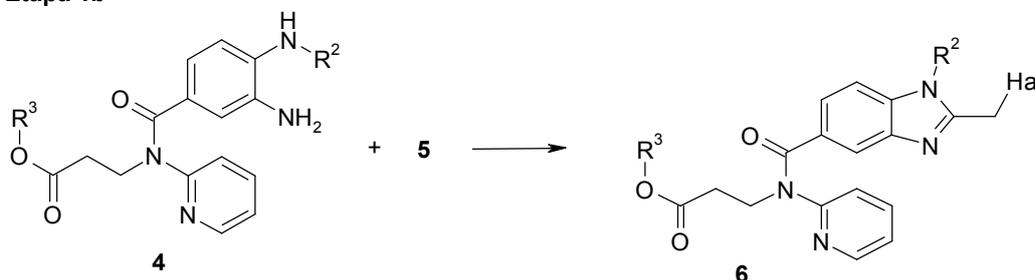
Para ello, se refrigera la aminobenzamidina **1**, preferentemente como hidrocloreuro, de modo particularmente preferido como dihidrocloreuro, en un disolvente polar seleccionado del grupo constituido por acetona, acetato de etilo y acetato de butilo, Preferentemente acetona, a menos de 40°C, preferentemente 10 a 35°C, particularmente preferido 15 a 25°C, especialmente 18 a 22°C. A continuación se añade NaOH o una base comparable, y un cloroformiato **2** (R^1 =alquilo(C_{1-6})). A continuación del tiempo de reacción de aproximadamente 5 a 30 min, preferentemente 10 a 20 min, se separan las fases.

La mezcla se concentra y se diluye con un disolvente polar seleccionado del grupo constituido por acetato de butilo y acetato de etilo, preferentemente acetato de butilo y se purifica por extracción con agua.

A continuación, el producto se precipita con un ácido **S** seleccionado del grupo constituido por ácido clorhídrico, ácido oxálico y ácido metanosulfónico, preferentemente ácido clorhídrico, y eventualmente se lava con disolventes orgánicos seleccionados del grupo constituido por acetona, acetato de butilo y acetato de etilo o una mezcla de ellos, preferentemente una mezcla de acetona y acetato de butilo. La relación de mezcladura preferida de acetona a acetato de butilo es 1:1. Se obtiene el compuesto **3** como la sal correspondiente al ácido **S** anteriormente citado.

En una etapa paralela 1b se hace reaccionar el compuesto **4** con el compuesto **5** para dar el producto intermedio **6**.

Etapa 1b



La síntesis de bencimidazoles con ácidos carboxílicos o cloruros de ácido activados por reactivos de acoplamiento, es conocida, sin embargo no ha sido descrita hasta ahora con anhídridos de ácido α -monocloroacético. En este caso, para **5** se pueden poner conforme a la invención los siguientes compuestos:

- Variante 1b-1: anhídrido de ácido halogenoacético **5b-1**;
- Variante 1b-2: ácido halogenoacético **5b-2**;
- Variante 1b-3: ortoéster de ácido halogenoacético **5b-3**, preferentemente de la fórmula Hal-CH₃-C(OR⁴)₃, (R^4 = independientemente entre sí alquilo(C_{1-6}), de preferencia independientemente entre sí, metilo o etilo), pudiéndose citar, por ejemplo, 2,2,2-trietoxi-cloroetano;
- Variante 1b-4: cloruro de halógenoacetilo **5b-4**.

En donde halógeno (Hal) = bromo o cloro, preferentemente significa cloro. En todas las variantes 1b-1, 1b-2, 1b-3 y 1b-4 no es necesario el aislamiento previo de la diamina **4** ($R^{2/3}$ = alquilo(C₁₋₆)). Igualmente, se puede hacer reaccionar la solución del producto procedente de una reacción de reducción del compuesto nitrogenado, como se describe en el estado actual de la técnica (véanse los documentos WO 98/37075, WO 2007/071743, WO 2007/071742).

Para la variante 1b-1, el compuesto **4** se suspende en un disolvente refrigerado, seleccionándose el disolvente del grupo constituido por acetato de etilo, acetato de butilo y tetrahidrofurano, preferentemente acetato de etilo, y siendo la temperatura inferior a 50°C, preferentemente 0 a 30°C, particularmente preferido 5 a 25°C, especialmente 18 a 22°C. A la suspensión se añade, por ejemplo anhídrido del ácido cloroacético **5b-1'** y, a continuación, se calienta a 50 hasta 80°C, preferentemente a 55 hasta 75°C, particularmente preferido a 60 hasta 70°C, especialmente a 65°C. Después de un espacio de tiempo de 1 a 6 horas, preferentemente 1 a 4 horas, particularmente preferido 1 a 3 horas, especialmente 2 horas, a una temperatura de 20 a 60°C, preferentemente de 30 a 50°C, particularmente preferido de 35 a 45°C, especialmente 40°C, se añade una base débil seleccionada del grupo constituido por carbonato de potasio, carbonato de sodio e hidrógenocarbonato de sodio, preferentemente carbonato de sodio, y se sigue agitando durante 30 a 60 min, preferentemente 40 a 50 min, particularmente preferido 45 min. Después de la filtración, el filtrado se lava con un disolvente seleccionado del grupo constituido por acetato de etilo, acetato de butilo y tetrahidrofurano, preferentemente acetato de etilo, se concentra y, a una temperatura de 25 a 65°C, preferentemente de 35 a 55°C, particularmente preferida de 40 a 50°C, especialmente 45°C, se precipita por adición de un disolvente ulterior seleccionado del grupo constituido por MTBE y tetrahidrofurano, preferentemente MTBE. Por refrigeración de la mezcla se puede mejorar la precipitación. El producto así obtenido se lava con disolventes orgánicos seleccionados del grupo constituido por acetato de etilo, acetato de butilo, MTBE y tetrahidrofurano o mezclas de ellos, preferentemente una mezcla de acetato de etilo y MTBE. Después de secada la torta de filtración, se obtiene el producto **6**.

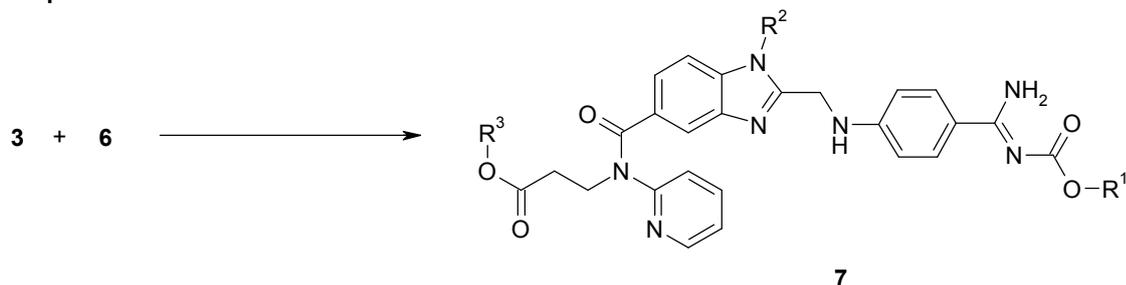
Variante 1b-2: el compuesto **4** en tolueno se trata con filtro molecular (4 Angström) y, por ejemplo, con ácido cloroacético. La mezcla se calienta y se agita a máximo 60°C, preferentemente a 30 hasta 55°C, particularmente preferido a 35 hasta 55°C, especialmente 50°C. Después de un espacio de tiempo de 1 a 8 horas, preferentemente 1 a 6 horas, particularmente preferido 1 a 4 horas, especialmente 3 horas la mezcla se refrigera a máximo 20°C y el producto se precipita. El producto así obtenido se lava con tolueno. Después de secada la torta de filtración, se obtiene el producto **6**.

Para la variante 1b-3, el compuesto **4** se suspende en un disolvente polar seleccionado del grupo constituido por acetato de etilo, acetato de butilo y tetrahidrofurano, preferentemente acetato de etilo, se añade por ejemplo ortoéster del ácido cloroacético **5b-3'**, así como opcionalmente ácido p-toluenosulfónico y, a continuación, se calienta a 40 hasta 80°C, preferentemente a 50 hasta 70°C, particularmente preferido a 55 hasta 65°C, especialmente a 60°C. Después de un espacio de tiempo de 1 a 6 horas, preferentemente 2 a 5 horas, particularmente preferido 2,5 a 3,5 horas, especialmente 3 horas la mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se precipita con un disolvente seleccionado del grupo constituido por MTBE y tetrahidrofurano, preferentemente MTBE. Por refrigeración de la mezcla se puede mejorar la precipitación. El producto así obtenido se lava con disolventes orgánicos seleccionados del grupo constituido por acetato de etilo, MTBE y tetrahidrofurano o mezclas de ellos, preferentemente una mezcla de acetato de etilo y MTBE. Después de secada la torta de filtración, se obtiene el producto **6**.

Para la variante 1b-4 el compuesto **4** se suspende en un disolvente seleccionado del grupo constituido por acetato de etilo, THF y dioxano, se añade por ejemplo cloruro de cloroacetilo **5b-4'** en el espacio de 3h a 50°C y, a continuación, se alcaliniza con NaOH o con una base comparable. Después, se separa la fase acuosa y la fase orgánica se concentra, se recoge en un disolvente polar seleccionado del grupo constituido por acetato de butilo y acetato de etilo, se separan las fases y la fase orgánica se concentra de nuevo. El residuo se precipita con un disolvente seleccionado del grupo constituido por MTBE y tetrahidrofurano. Por refrigeración de la mezcla se puede mejorar la precipitación. El producto así obtenido se lava con disolventes orgánicos seleccionados del grupo constituido por acetato de butilo, acetato de etilo, MTBE y tetrahidrofurano o mezclas de ellos. Después de secada la torta de filtración, se obtiene el producto **6**.

Los productos intermedios **3** y **6** se hacen reaccionar en la etapa 2 bajo catálisis de transferencia de fases y activación con yoduro para dar el compuesto **7**.

Etapa 2:



5 El acoplamiento de cloruros de alquilo y amidinas bajo catálisis de iones yoduro es conocida, sin embargo no se había informado hasta ahora de ninguna alta selectividad de esta reacción de acoplamiento, por lo que también se desviaban del estado de la técnica las síntesis de amidinas doblemente protegidas. De manera sorprendente, mediante el procedimiento descrito a continuación se puede llevar a cabo una reacción de acoplamiento con p-aminobenzamidina (**3**) protegida de forma simple, con elevada regioselectividad (>99,7%).

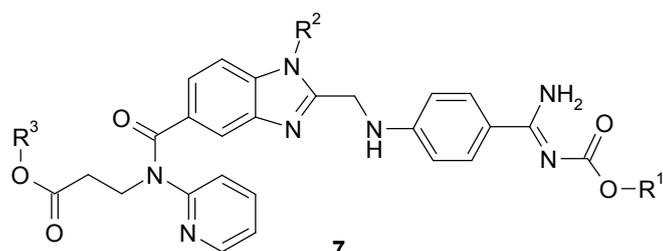
10 Para ello, se disponen previamente el compuesto **3**, así como una base seleccionada del grupo constituido por NaOH, carbonato de potasio y carbonato de sodio, preferentemente NaOH, en una mezcla de un disolvente orgánico seleccionado del grupo constituido por tolueno, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de butilo y acetato de etilo, preferentemente acetato de butilo y agua, y se calienta a 30 hasta 65°C, preferentemente a 40 hasta 60°C, particularmente preferido a 45 hasta 55°C, especialmente a 50°C. Después, se separan las fases y opcionalmente la fase orgánica se extrae otra vez con agua.

15 A la fase orgánica se adiciona el compuesto **6**, así como yoduro de sodio, hidrógenocarbonato de sodio, yoduro de tetrabutilamonio, en ciclohexano y agua y, a continuación, se calienta a 30 hasta 60°C, preferentemente a 35 hasta 50°C, particularmente preferido a 35 hasta 45°C, especialmente a 40°C. Después de un espacio de tiempo de 1 a 6 horas, preferentemente 1 a 4 horas, particularmente preferido 1 a 3 horas, especialmente 2 horas, el ciclohexano se separa por destilación y se añade acetato de butilo y nuevamente se calienta a una temperatura de 50 a 90°C, preferentemente de 60 a 80°C, particularmente preferido de 65 a 75°C, especialmente a 70°C durante un espacio de tiempo de 1 a 6 horas, preferentemente 1 a 4 horas, particularmente preferido 1 a 3 horas, especialmente 2 horas. A continuación, se separan las fases y opcionalmente la fase orgánica se extrae con agua. La fase orgánica se concentra, se enfría y se filtra. El producto así obtenido se lava con disolventes orgánicos seleccionados del grupo constituido por acetato de butilo y MTBE, preferentemente acetato de butilo o mezclas de ellos. Después del secado de la torta de filtración, se obtiene el producto **7** ($R^{1/2/3}$ = alquilo(C₁₋₆)).

25 El sistema de disolventes anteriormente citado influye en gran medida sobre la selectividad y la velocidad de reacción. Especialmente en el caso de la utilización de un sistema de dos fases a base de agua y dos disolventes orgánicos polares diferentes tales como acetato de butilo / ciclohexano, es posible la reacción bajo un tiempo de reacción excelente y la correspondiente pureza del producto.

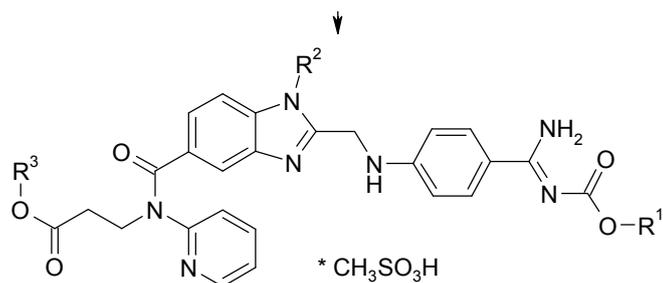
30 Opcionalmente, en una tercera etapa el compuesto de la fórmula **7** se puede transformar en el mesilato **8**, análogamente al estado de la técnica por reacción de **7** con ácido metanosulfónico **9**.

35



7

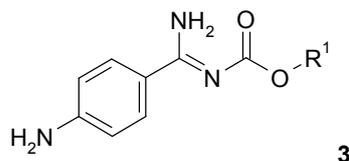
Etapa 3



8

Otro aspecto más de la invención son los nuevos productos intermedios del proceso anterior. Esto abarca los compuestos de la fórmula 3

5

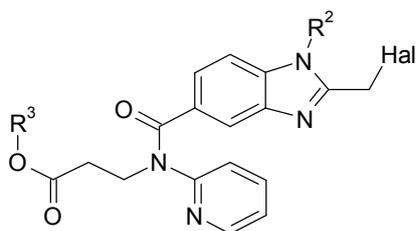


3

en la cual el radical R^1 significa alquilo(C_{1-6}), preferentemente metilo, etilo propilo, butilo o hexilo, de modo particularmente preferido metilo, etilo o hexilo, especialmente *n*-hexilo.

10

Además de esto, son objeto de la invención los compuestos de la fórmula 6,



6

15 en la cual los radicales R^2 y R^3 , en cada caso independientemente entre sí, significan alquilo(C_{1-6}), de preferencia, independientemente entre sí, significan metilo, etilo, propilo, butilo o hexilo, particularmente preferido, etilo o hexilo y, especialmente R^2 = metilo y R^3 = etilo, así como Hal tiene el significado de cloro o bromo, preferentemente cloro.

DEFINICIONES

20 Por la expresión "alquilo(C_{1-6})" (también cuando forma parte de otros radicales) se entienden grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono y por la expresión "alquilo(C_{1-4})", grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren grupos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo o *n*-hexilo. Eventualmente, para los grupos antes mencionados, también se usan las abreviaturas Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. Siempre que no se describa de otra manera, las definiciones
25 propilo, butilo, pentilo y hexilo comprenden todas las formas isoméricas imaginables de los correspondientes radica-

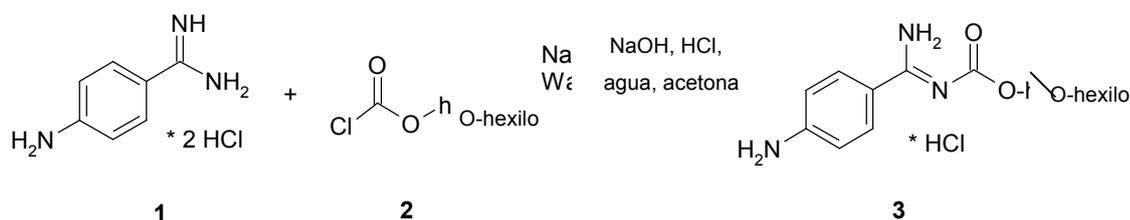
les. De esta manera, por ejemplo propilo comprende *n*-propilo e *iso*-propilo, butilo comprende *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, etc.

Por un "disolvente orgánico", en el marco de la invención, se entiende una sustancia orgánica de bajo peso molecular que puede disolver otras sustancias orgánicas por medios físicos. La condición para la aptitud como disolvente es que en el proceso de disolución, no se produzcan cambios químicos ni en la sustancia que se va a disolver ni en la sustancia disuelta, de modo que también los componentes de la solución se puedan volver a obtener en la forma original, mediante procedimientos físicos de separación, tales como destilación, cristalización, sublimación, evaporación, adsorción. Por diversas razones, no sólo se pueden utilizar los disolventes puros, sino mezclas que reúnan las propiedades de la solución. A modo de ejemplo se pueden mencionar:

- alcoholes, preferentemente metanol, etanol, propanol, butanol, octanol, ciclohexanol;
 - glicoles, preferentemente etilenglicol, dietilenglicol;
 - éteres / éteres glicólicos, preferentemente éter dietílico, terc-butil-metiléter, éter dibutílico, anisol, dioxano, tetrahidrofurano, éter mono-, di-, tri-, poli-etilenglicólico;
 - cetonas, preferentemente acetona, butanona, ciclohexanona;
 - ésteres, preferentemente éster de ácido acético, éster glicólico;
 - amidas, entre otras, compuestos nitrogenados, preferentemente dimetilformamida, piridina, N-metilpirrolidona, acetonitrilo;
 - compuestos de azufre, preferentemente sulfuro de carbono, dimetilsulfóxido, sulfolano;
 - compuestos nitrogenados, preferentemente nitrobenzono;
 - hidrocarburos halógenos, preferentemente diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, tri-, tetra-cloroetano, 1,2-dicloroetano, clorofluorocarbonos;
 - hidrocarburos alifáticos o alicíclicos, preferentemente bencinas, éter de petróleo, ciclohexano, metilciclohexano, decalina, terpeno-L.; o
 - hidrocarburos aromáticos, preferentemente benceno, tolueno, *o*-xileno, *m*-xileno, *p*-xileno;
- o mezclas correspondientes de los mismos.

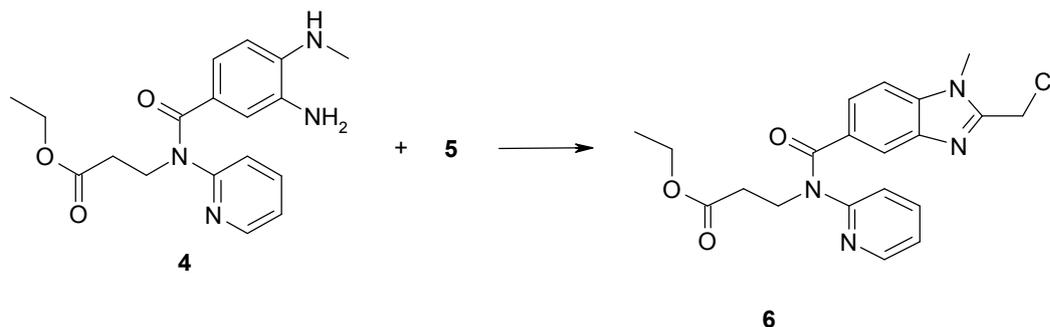
EJEMPLOS

ETAPA 1A: SÍNTESIS DE N-HEXILCARBAMATO DE 4-AMINO BENZAMIDINA



Aminobenzamidina* 2 HCl (21,2 g) se disuelve en acetona (150 ml), se temple a 20°C y se añade gota a gota lejía de sodio (80 ml, 4M). A 20°C se añade dosificadamente n-hexilcloroformiato (16,5 g). Después de aclarar con acetona (20 mL) se sigue agitando durante otros 15 min a 5-10°C. A continuación se separan las fases. La fase orgánica se concentra a vacío, se diluye con acetato de butilo (150 mL) y nuevamente se separan las fases. Se extrae nuevamente con agua (40 mL) y se añade ácido clorhídrico (9, 84 mL, al 32%). El agua remanente se separa por destilación en el separador de agua y, a continuación, se concentra. A 45°C se añade a la suspensión acetona (150 mL), se enfría a 20°C y se filtra con succión. Se lava con una mezcla de acetato de butilo y acetona (100 mL). La torta de filtración se seca a vacío y se obtienen 29,2 g del producto 3 (97,2 % del valor teórico).

ETAPA 1B: SÍNTESIS DE ÉSTER 6 (β-ALANINA-N-[[1-METIL-1H-BENZIMIDAZOL-2-CLOROMETIL]-5-CARBONIL]-N-2-PIRIDINIL-ETÍLICO):



Según la variante de síntesis, el compuesto **5** puede ser anhídrido del ácido cloroacético **5b-1'**, ácido cloroacético **5b-2'** o un ortoéster del ácido cloroacético **5b-3'** o cloruro de cloroacetilo **5b-4'**.

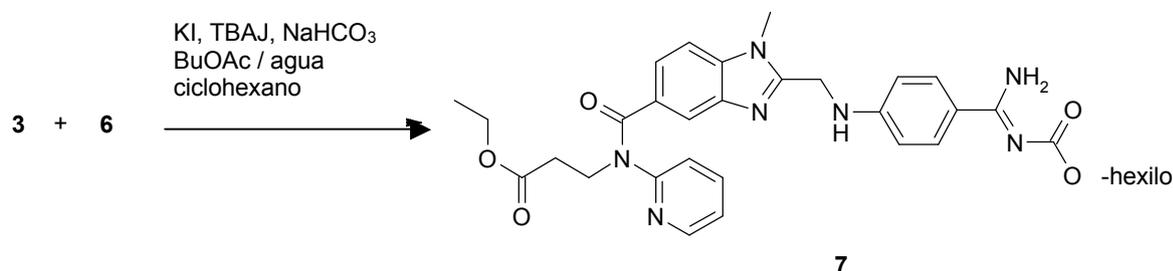
5 **Variante 1b-1:** el compuesto **4** (28,0 g) se suspende en acetato de etilo (120 mL) a 20°C. Después, se añade lentamente una mezcla de acetato de etilo (50 mL) y anhídrido del ácido cloroacético **5b-1'** (14,5 g) a 20°C y, a continuación, se calienta a 65°C. Tras 2h de agitación se añade a 40°C carbonato de potasio (15,0 g) y al cabo de 45 min se filtra. El residuo de filtración se lava con acetato de etilo (8,0 mL). El filtrado se concentra a vacío y se precipita a 10 45°C con MTBE (150 mL). Se refrigera a -2°C y se filtra. El producto se lava con una mezcla de acetato de etilo y terc-butilmetiléter (MTBE) (50 mL). La torta de filtración se seca a vacío y se obtienen 29,6 g del producto **6** (90,3 % del valor teórico).

15 **Variante 1b-2:** el compuesto **4** (2 g) se trata en tolueno (20 mL) con filtro molecular (4A, 2 g) y ácido cloroacético (2,08 g). La mezcla se calienta a 50°C y se agita. Después de un espacio de tiempo de aproximadamente 3 horas se enfría la mezcla por debajo de 20 °C y el producto precipita. El producto así obtenido se lava con tolueno. Después de secada la torta de filtración, se obtiene el producto **6** (30 % del valor teórico).

20 **Variante 1b-3:** el compuesto **4** (4,28 g) se suspende en acetato de etilo (26 mL) a la temperatura ambiente y se le añade ortoéster del ácido cloroacético **5b-3'** (2,79 g) y ácido p-toluenosulfónico (0,02 g) y, a continuación, se calienta a 60°C. Después de 3h de agitación la mezcla de reacción se concentra a vacío, el residuo se cristaliza con MTBE (25 mL) y se filtra. El producto se lava con MTBE (25 mL). La torta de filtración se seca a vacío y se obtienen 4,77 g del producto **6** (95,2 % del valor teórico).

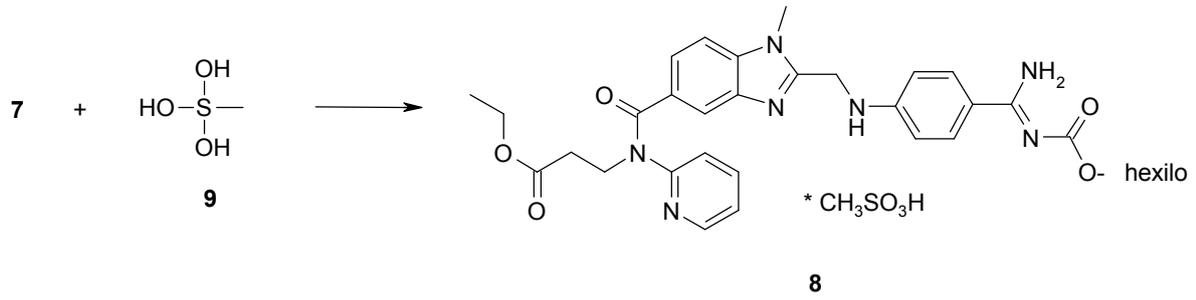
25 **Variante 1b-4:** el compuesto **4** (28,0 g) se suspende en THF (80 ml). Después, en el espacio de 2,5 horas se añade una mezcla de THF (200 mL) y cloruro de acetilo **5b-4'** (10,0 g) a 50°C y, a continuación, se alcaliniza con NaOH (2 mol/l, 50 ml). Después se separa la fase acuosa, y la fase orgánica se concentra y se recoge en acetato de butilo. Las fases se separan de nuevo, la fase orgánica se concentra a vacío y se precipita a 45°C con MTBE (240 mL). Se refrigera a -2°C y se filtra. El producto se lava con una mezcla de acetato de butilo y terc-butilmetiléter (MTBE) (50 mL). La torta de filtración se seca a vacío y se obtienen 23,3 g del producto **6** (71 % del valor teórico).

30 ETAPA 2: SÍNTESIS DE ÉSTER β-ALANIN-N-[[2[[[4[[[(HEXILOXI)CARBONIL]4AMINO]IMINOMETIL]FENIL]AMINO]METIL]-1-METIL-1H-BENCIMIDAZOL-5IL]CARBONIL]-N-2-PIRIDINIL-ETÍLICO



35 El compuesto **3** (7,7 g) se dispone previamente en acetato de butilo (65 mL), lejía de sodio (25 mL, al 45%) y agua (25 mL) y se calienta a 50°C. Después se separan las fases y las fases orgánicas se extraen nuevamente con agua (30 mL). A la fase orgánica se añade yoduro de sodio (1,54 g), hidrógenocarbonato de sodio (4,00 g), yoduro de tetrabutilamonio (0,75 g), el compuesto **6** (10,0 g), ciclohexano (65 mL) y agua (30 mL) y se agita durante 2h a 40°C. Después, el ciclohexano se separa por destilación a vacío, se añade acetato de butilo (95 mL) y se agita durante 2h a 40 70°C. A continuación, se separan las fases y la fase orgánica se extrae dos veces con agua (10 mL). La fase orgánica se concentra a vacío, la solución se enfría a 0°C y se filtra. El producto se lava con acetato de butilo (30 mL). La torta de filtración se seca a vacío y se obtienen 13,8 g del producto **7** (87,8 % del valor teórico).

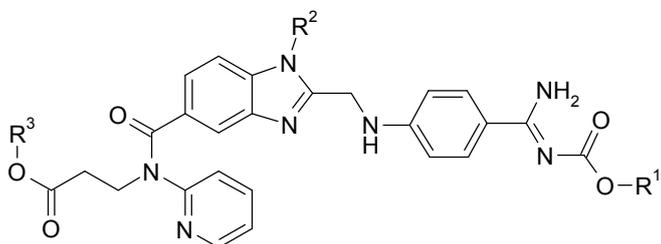
45 ETAPA 3: ÉSTER β-ALANIN-N-[[2[[[4[[[(HEXILOXI)-CARBONIL]4-AMINO]IMINOMETIL]FENIL]AMINO]METIL]-1-METIL-1H-BENCIMIDAZOL-5IL]CARBONIL]-N-2-PIRIDINIL-ETÍLICO-METANOSULFONATO.



El compuesto **7** (20 g) se suspende en acetona (238 mL) a la temperatura ambiente y se calienta a reflujo. La solución se filtra hasta la transparencia y se vuelve a lavar con acetona (20 mL). El filtrado se enfría a 33 °C y se añade dosificadamente una solución de ácido metanosulfónico (3,0 g) en acetona (34 mL), refrigerada a 0°C, y se aclara ulteriormente con acetona (5,0 mL). Después se filtra una vez enfriado a 20 °C. El producto se lava con acetona (54 mL). La torta de filtración se seca a vacío y se obtienen 22,2 g del producto **8** (96,3 % del valor teórico).

REIVINDICACIONES

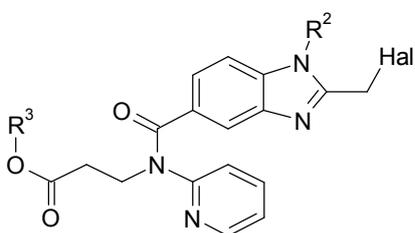
1. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula 7,



5

7

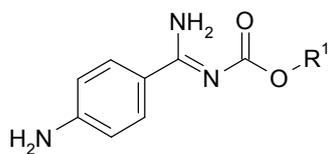
caracterizado porque un compuesto de la fórmula 6



6

10

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula 3

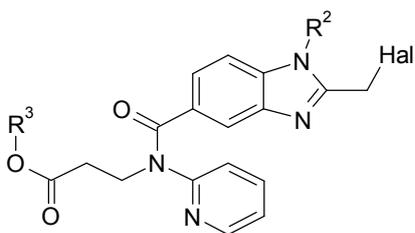


3

15

en la cual, en los compuestos anteriores 7, 6 y 3, los radicales R¹, R² y R³ significan en cada caso, independientemente entre sí, alquilo(C₁₋₆) y Hal = cloro o bromo.

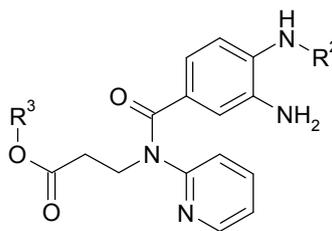
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula 6



6

20

se prepara por reacción de un compuesto de la fórmula 4



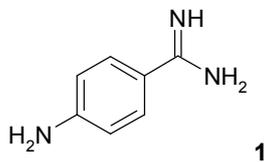
4

25

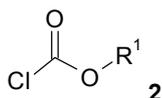
con un compuesto de la fórmula 5, seleccionado del grupo constituido por anhídrido de ácido halogenoacético 5b-1, ácido halogenoacético 5b-2, ortoéster de ácido halogenoacético 5b-3 o cloruro de halógenoacetilo 5b-4, en donde

halógeno (Hal) puede representar cloro o bromo, en donde en los compuestos anteriores **4** y **6** los radicales R^1 , R^2 y R^3 , en cada caso independientemente entre sí, significan alquilo(C_{1-6}).

5 3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto de la fórmula **3** se prepara por reacción de un compuesto de la fórmula **1**



con un compuesto de la fórmula **2**



10 en donde, en los anteriores compuestos **3** y **2**, los radicales R^1 , R^2 y R^3 , en cada caso independientemente entre sí, significan alquilo(C_{1-6}).

15 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que los radicales R^1 , R^2 y R^3 , en cada caso independientemente entre sí, significan metilo, etilo, propilo, butilo o hexilo.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que significan los radicales R^1 = hexilo, R^2 = metilo y R^3 = etilo.

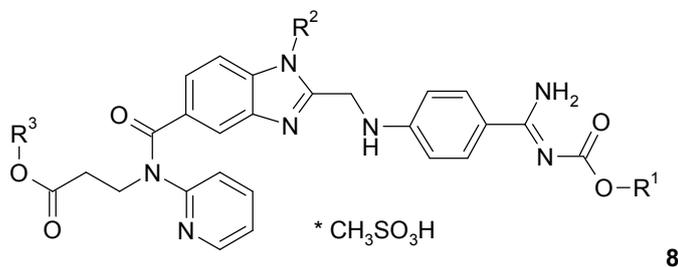
20 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto de la fórmula **5** se selecciona del grupo constituido por anhídrido del ácido cloroacético **5b-1'**, ácido cloroacético **5b-2'**, ortoéster del ácido cloroacético **5b-3'** o cloruro de cloroacetilo **5b-4'**.

25 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto de la fórmula **5** se selecciona del grupo constituido por anhídrido del ácido cloroacético **5b-1'** u ortoéster del ácido cloroacético **5b-3'**.

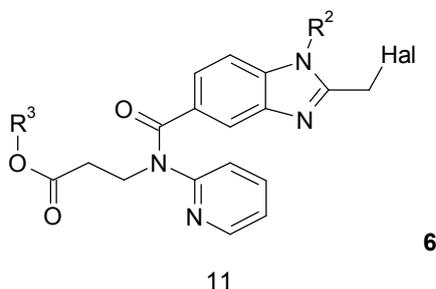
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la reacción del producto intermedio **6** con un compuesto de la fórmula **3** tiene lugar en un sistema de disolventes de dos fases, constituido por agua y un disolvente orgánico no miscible con ésta.

30 9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la reacción del producto intermedio **6** con un compuesto de la fórmula **3** tiene lugar en un sistema de disolventes de dos fases constituido por agua y uno o varios disolventes seleccionados del grupo constituido por tolueno, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de butilo, ciclohexano y acetato de etilo.

35 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el compuesto **7** se hace reaccionar con ácido metanosulfónico **9** para dar un compuesto de la fórmula **8**



40 11. Compuesto de la fórmula **6**



en donde los radicales R^2 y R^3 , en cada caso independientemente entre si, significan alquilo(C_{1-6}) y Hal = cloro o bromo.

- 5 12. Compuesto según la reivindicación 11, en donde significan R^2 = metilo, R^3 = etilo y Hal = cloro.