

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 728**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2009 E 09765795 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2297132**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de un producto intermedio de etexilato de dabigatran**

30 Prioridad:

16.06.2008 EP 08158364

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

28.05.2015

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)**

**Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**DERSCH, WOLFGANG;
FILSER, CHRISTIAN;
HAMM, RAINER;
HAUSHERR, ARNDT;
KOCH, GUNTER;
SCHOLZ, ULRICH y
ZERBAN, GEORG**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

ES 2 536 728 T3

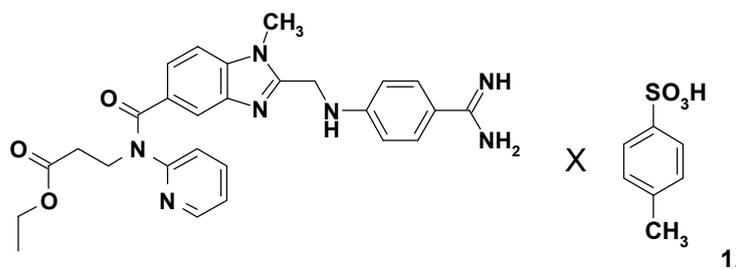
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 un producto intermedio de etexilato de dabigatran

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula 1

5



un valioso producto intermedio en la síntesis del principio activo farmacéutico etexilato de dabigatran.

Estado de la técnica

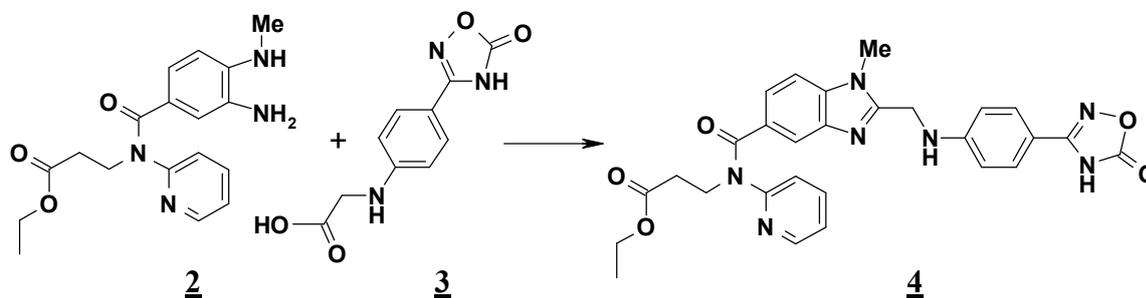
10 El etexilato de dabigatran es conocido por el estado de la técnica y se dió a conocer, por vez primera, por la solicitud de patente internacional WO 98/37075. Procedimientos para la preparación del etexilato de dabigatran se conocen, además, por el documento WO 2006/000353 o también de Huel et al. (J. Med. Chem, 2002, 45, 1757 y siguientes).

15 Tal como se puede reconocer del documento WO 98/37075 o también del documento WO 2006/000353, al compuesto de la fórmula 1, la *N*-(2-piridil)-*N*-(2-etoxicarboniletíl)-amida-sal del ácido p-toluenosulfónico del ácido 1-metil-2-[*N*-[4-amidinofenil]-amino-metil]-bencimidazol-5-il-carboxílico, se le otorga una importancia central en calidad de producto intermedio en la síntesis del etexilato de dabigatran.

Junto a las solicitudes de patente internacionales WO 98/37075 y WO 2006/000353, también los documentos WO 2007/071742 A1 y WO 2007/071743 A1 dan a conocer aspectos de posibles procedimientos de preparación del etexilato de dabigatran.

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

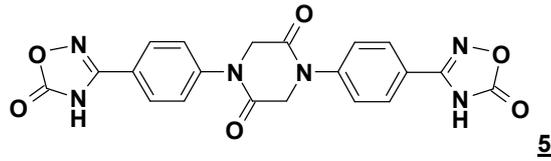
25 En las solicitudes de patente WO 2006/000353 A1, WO 2007/071742 A1 y WO 2007/071743 A1, la preparación del compuesto de la fórmula 1 tiene lugar a través de la síntesis del producto de condensación de la fórmula 4, tal como se representa en el siguiente Esquema 1.



Esquema 1:

30 El compuesto de la fórmula 4 se aísla primeramente conforme a los procedimientos descritos en el estado conocido de la técnica y, a continuación, se hidrogena.

En la condensación conforme al Esquema 1 aparece a menudo el producto secundario de la fórmula 5, el cual debe ser eliminado antes del aislamiento del producto de condensación 4 en una compleja filtración en caliente.

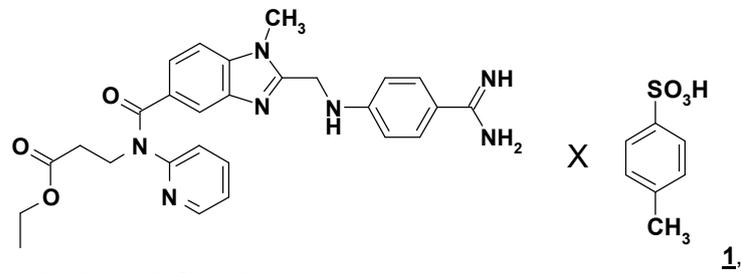


Además de ello, la ulterior reacción para dar el compuesto de la fórmula 1 requiere un cambio de disolvente y, además, un aislamiento y un secado muy laborioso y costoso de la etapa intermedia 4. Esto puede estar ligado a altas pérdidas del rendimiento.

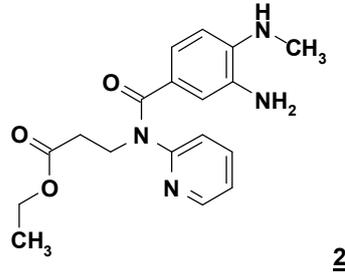
- 5 Es misión de la presente invención proporcionar un procedimiento, el cual permita de forma mejorada la síntesis a gran escala del compuesto de la fórmula 1 y en el cual se puedan evitar los inconvenientes precedentemente mencionados.

Descripción detallada de la invención

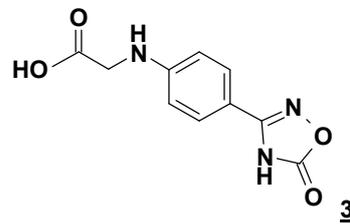
- 10 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación a gran escala del compuesto de la fórmula



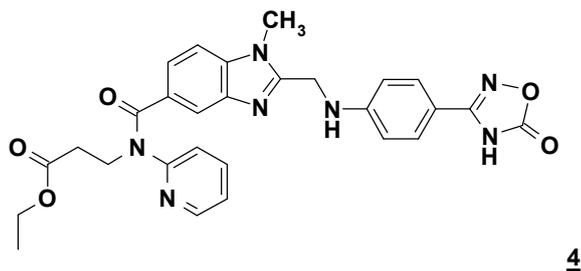
caracterizado porque una diamina de la fórmula 2



- 15 mediante reacción con una oxadiazolona de la fórmula 3



- 20 se hace reaccionar para dar un compuesto de la fórmula 4



el cual se transforma, sin aislamiento y mediante hidrogenación y adición de ácido p-toluenosulfónico y amoniaco, en la amidina de la fórmula 1.

La preparación de los compuestos de partida de las fórmulas 2 y 3 puede tener lugar conforme al modo de proceder explicado en el documento WO 2006/000353.

5 Para la reacción de acuerdo con la invención, 2 y 3 se disuelven en un disolvente orgánico inerte y se condensan en presencia de un agente sustractor de agua. En calidad de disolvente orgánico inerte entran en consideración, preferiblemente, disolventes apróticos. Éstos se seleccionan, por ejemplo, del grupo consistente en hidrocarburos alifáticos o aromáticos, eventualmente halogenados, éteres, amidas o mezclas de los mismos. En calidad de disolventes apróticos apolares se emplean preferiblemente alcanos C₅-C₈ alifáticos, ramificados o no ramificados, cicloalcanos C₄-C₁₀, halogenoalcanos C₁-C₆ alifáticos, alcanos C₆-C₁₀ aromáticos o mezclas de los mismos. De manera particularmente preferida se emplean alcanos tales como pentano, hexano o heptano, cicloalcanos tales como ciclohexano o metilciclohexano, halogenoalcanos tales como diclorometano, alcanos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno, o mezclas de los mismos. Como disolventes apróticos se adecuan, además, éteres polares tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), metiltetrahidrofurano, dioxano, *terc.*-butil-metiléter o dimetoxietiléter, o amidas tales como, por ejemplo, dimetilformamida, o lactamas tales como, por ejemplo, N-metilpirrolidona.

En calidad de agentes sustractores de agua pueden emplearse sales higroscópicas, ácidos inorgánicos u orgánicos o sus cloruros de ácido, anhídridos de ácidos inorgánicos u orgánicos, anhídridos de ácidos alcanofosfónicos, tamices moleculares o derivados de urea. Se prefieren 1,1'-carbonildiimidazol y anhídridos de ácido alcanofosfónico, se prefieren particularmente anhídridos de ácido alcanofosfónico. En el caso de estos últimos, se le otorga particular importancia, conforme a la invención, al anhídrido de ácido propanofosfónico (PPA = 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrilfosfinano 2,4,6-trióxido). Si pasan a emplearse anhídridos de ácido alcanofosfónico se añade, conforme a la invención, de preferencia una base orgánica, de manera particularmente preferida una amina terciaria, en particular, de preferencia, diisopropiletilamina.

25 Por cada mol de compuesto de la fórmula 2 empleado se utilizan de preferencia 0,5 - 2,5 l (litros), de manera particularmente preferida 1,0 - 2,0 l, más preferentemente 1,3 - 1,5 l del disolvente orgánico inerte precedentemente mencionado.

Por cada mol de compuesto de la fórmula 2 empleado se emplean, de preferencia, al menos cantidades estequiométricas del compuesto de la fórmula 3. De manera particularmente preferida, el compuesto de la fórmula 3 se emplea en un ligero exceso. Por cada mol de compuesto de la fórmula 2 empleado se utilizan 1,0 - 2,0 mol, de manera particularmente preferida 1,0 - 1,5 mol, de manera particularmente preferida 1,1 - 1,3 mol del compuesto de la fórmula 3.

Los compuestos 2 y 3 se disuelven en el disolvente orgánico, inerte, precedentemente mencionado a 10 - 50°C, de preferencia a 20 - 40°C, de manera particularmente preferida a 25 - 35°C. A temperatura constante se añade, a continuación, en la forma de realización, particularmente preferida de acuerdo con la invención, la amina terciaria. Por cada mol de compuesto de la fórmula 2 empleado se emplean, de preferencia, al menos cantidades estequiométricas de la amina terciaria. No obstante, de manera particularmente preferida, la amina terciaria se utiliza en un gran exceso. Por cada mol de compuesto de la fórmula 2 empleado pasan a emplearse, de manera correspondiente, 1,5 - 5,0 mol, de manera particularmente preferida 2,0 - 4,0 mol, de manera particularmente preferida 2,3 - 2,7 mol de la amina terciaria.

Una vez finalizada la adición de la amina terciaria se añade dosificadamente, de preferencia a una temperatura en el intervalo de 10 - 40°C, de manera particularmente preferida a 20-30°C, el anhídrido de ácido alcanofosfónico, de preferencia PPA. Por cada mol de compuesto de la fórmula 2 empleado se emplean, de preferencia, al menos cantidades estequiométricas del anhídrido del ácido alcanofosfónico. De manera particularmente preferida, el anhídrido del ácido alcanofosfónico se emplea en un ligero exceso. Por cada mol de compuesto de la fórmula 2 empleado se utilizan, de manera particularmente preferida 1,0 - 2,0 mol, de manera particularmente preferida 1,0 - 1,7 mol, de manera particularmente preferida 1,1 - 1,4 mol del anhídrido del ácido alcanofosfónico. El PPA que pasa a emplearse de preferencia conforme a la invención se añade de preferencia en forma diluida. En una forma de realización preferida se recoge para la adición en el disolvente orgánico, inerte que pasa a emplearse. De manera particularmente preferida, la adición del PPA tiene lugar en una solución al 30 - 60 % (% en peso), de preferencia en solución al 50% en tetrahidrofurano o éster etílico del ácido acético.

Una vez finalizada la adición de PPA, se continúa agitando a temperatura constante durante aproximadamente 0,25 - 4 h. Acto seguido, se añaden, referido al compuesto 2 empleado, de preferencia al menos 0,5 equivalentes de un ácido orgánico débil. En el caso del ácido orgánico débil, se trata de preferencia de ácido cítrico o ácido acético. El ácido puede utilizarse, no obstante, también en exceso. Por cada mol de compuesto de la fórmula 2 empleado pasan a emplearse, de manera correspondiente, 0,5 - 4,0 equivalentes, de manera particularmente preferida 1,0 - 3 equivalentes, de manera particularmente preferida 1,0 - 2,0 equivalentes del ácido. Eventualmente, la mezcla de reacción se puede diluir con un disolvente orgánico, inerte, precedentemente mencionado, de preferencia con el

mismo disolvente. Para la dilución se añaden de preferencia hasta 50%, de manera particularmente preferida 10 - 30 % de la cantidad de disolvente ya proporcionado.

Después de la adición del ácido y, eventualmente, de la dilución se lleva a cabo la condensación para dar el compuesto **4** a temperatura elevada y, eventualmente, a presión elevada. La temperatura se mantiene, de acuerdo con la invención, de preferencia en un intervalo superior a 50°C, de preferencia a 60 - 100°C, de manera particularmente preferida a 65-85°C. En la medida en que encuentre aplicación un disolvente que hierva ya en este intervalo, la presión se aumenta de modo que, a pesar del menor punto de ebullición, la reacción se puede llevar a cabo a la temperatura mencionada. De preferencia, la presión, a la cual se lleva a cabo la reacción, se ajusta a un valor de 1-3 bar.

El transcurso de la reacción se controla según procedimientos habituales, por ejemplo mediante cromatografía en capa fina o HPLC. Después de la reacción, la mezcla de reacción se enfría lentamente, de preferencia a una temperatura en el intervalo de 10 - 50°C, de manera particularmente preferida hasta aproximadamente 20-30°C.

Sin un ulterior tratamiento, a la mezcla de reacción se agrega ahora un catalizador de hidrogenación adecuado. En calidad de catalizadores de hidrogenación son adecuados, por norma general, metales de transición tales como, por ejemplo, níquel, platino o paladio, o sus sales u óxidos. Se prefieren níquel Raney, óxido de platino y paladio sobre un material de soporte inerte, en particular paladio sobre carbono activo (Pd/C).

En una forma de realización preferida, se utiliza Pd al 10%/C húmedo. Por cada mol de compuesto de la fórmula **2** empleado pasan a emplearse, de preferencia, aproximadamente 2 - 35 g, de manera particularmente preferida aproximadamente 4 - 25 g, de manera particularmente preferida aproximadamente 8 - 18 g de este catalizador.

Después de la adición del catalizador de hidrogenación, se añade agua. La cantidad de agua empleada se orienta, de preferencia, según la cantidad total del disolvente orgánico, inerte empleado. De preferencia, la cantidad de agua añadida asciende a 50 - 100% (v/v), de manera particularmente preferida 70 - 90% (v/v) de la cantidad total del disolvente empleado.

Después de la adición de agua, la mezcla de reacción se calienta hasta una temperatura en el intervalo de 30-70°C, de manera particularmente preferida hasta aproximadamente 40-60°C y se hidrogena, con agitación, a una presión de hidrógeno de aproximadamente 2 - 6 bar, de preferencia a 3 - 5 bar.

Después de la reacción, el catalizador se separa por filtración, el filtrado se diluye, eventualmente, con aproximadamente 5 - 30 % de la cantidad de agua precedentemente utilizada y se mezcla a una temperatura en el intervalo de 10 - 60°C, de manera particularmente preferida hasta aproximadamente 20-40°C con ácido para-toluenosulfónico. El ácido para-toluenosulfónico puede añadirse en forma de un sólido, eventualmente en forma de su monohidrato o también en solución acuosa. Por cada mol de compuesto de la fórmula **2** empleado se emplean, de preferencia, al menos cantidades estequiométricas del ácido para-toluenosulfónico. De manera particularmente preferida, el ácido para-toluenosulfónico se emplea en un ligero exceso. Por cada mol de compuesto de la fórmula **2** empleado se utilizan de manera particularmente preferida 1,0 - 2,0 mol, de manera particularmente preferida 1,0 - 1,7 mol, de manera particularmente preferida 1,0 - 1,4 mol, de manera particularmente preferida 1,1 - 1,3 mol del ácido para-toluenosulfónico.

A continuación, tiene lugar la adición de amoníaco, ya sea en forma gaseosa o en forma de soluciones acuosas. De acuerdo con la invención, el amoníaco se emplea en forma de soluciones acuosas, de manera particularmente preferida en forma de soluciones acuosas con un contenido de aproximadamente 25% (p/p) de amoníaco (NH₄OH). La adición puede tener lugar, por ejemplo, a una temperatura en el intervalo de 30 - 65°C. Por cada mol de compuesto de la fórmula **2** empleado se añaden, en este punto, de preferencia 2 - 20 mol, de manera particularmente preferida 6 - 16 mol, de manera particularmente preferida aproximadamente 9 - 13 mol de amoníaco.

Durante la adición de amoníaco el compuesto **1** comienza a cristalizar. La mezcla de reacción se enfría hasta una temperatura en el intervalo de 0 - 40°C, de manera particularmente preferida hasta aproximadamente 15-25°C, el compuesto **1** se separa por filtración y se lava con agua o acetona. A las aguas madre puede añadirse, eventualmente, de nuevo amoníaco, con el fin de cristalizar más compuesto **1**. Si se añade más amoníaco, estos son por cada mol de compuesto de la fórmula **2** empleado, en este punto, de preferencia 1 - 10 mol, de manera particularmente preferida 2 - 8 mol, de manera particularmente preferida aproximadamente 3 - 5 mol de amoníaco.

Sorprendentemente, mediante la adición del amoníaco precipita, casi por completo, el compuesto **1** de la mezcla de reacción. Con ello resultan, en comparación con los procedimientos conocidos por el estado de la técnica, una serie de ventajas, de las cuales se recogen algunas en lo que sigue. El rendimiento de compuesto **1** se incrementa claramente. Se suprime la filtración en caliente, eventualmente necesaria para la separación de las impurezas **5**, en la preparación del compuesto intermedio **4**. Además de ello, se requieren menos disolventes y reactivos, lo cual simplifica claramente, en particular a escala técnica, la realización de la síntesis. Además de ello, se renuncia, en comparación con el estado conocido de la técnica, al laborioso aislamiento y secado de una etapa intermedia.

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

AcOH	ácido acético
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
EtOAc	éster etílico de ácido acético
5 Pd/C	paladio sobre carbono activo
PPA	anhídrido de ácido propanofosfónico
PTSA	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
TA	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano

10 Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar un procedimiento de síntesis llevado a cabo a modo de ejemplo. Se han de entender exclusivamente como posibles modos de proceder, presentados con fines ilustrativos, sin que la invención quede limitada a su contenido.

Ejemplo 1:

15 24,20 g de **2** y 19,95 g de **3** se disuelven ampliamente en 100 ml de THF a aprox. 30 °C. A esta temperatura se añaden, a continuación, 24,92 g de DIPEA. Luego se aportan dosificadamente, a TA, 57,89 g de una solución al 50% de PPA en THF y se continúa agitando durante aprox. 2 h. Después de la adición de 13,44 g de ácido cítrico y 20 ml de THF se lleva a cabo la condensación para dar el compuesto intermedio **4**, no aislado, a aprox. 90 °C bajo presión. Después de haber tenido lugar la reacción, la mezcla de reacción se enfría hasta TA y se combina con 1,21 g de Pd al 10 %/C húmedo y 100 ml de agua. Luego, la suspensión se calienta hasta aprox. 50 °C y se hidrogena bajo una atmósfera de hidrógeno (a aprox. 4 bar).

20 El Pd/C se separa por filtración y se lava con 25 ml de agua. Después de la adición de 25 ml de agua, la mezcla de reacción se combina, a aprox. 50 °C, con 20,40 g de una solución acuosa al 65% de PTSA y 60 ml de una solución amoniacal acuosa al 25%. Con ello comienza a precipitar el tosilato. Se enfría hasta TA, el producto **1** se separa por filtración y se continúa lavando con agua.

25 El secado tiene lugar a 60 °C o hasta 95 °C en vacío.

Rendimiento: 41,4 g (87,2%)

Pureza: superficie pico por HPLC > 99%

Ejemplo 2:

30 24,20 g de **2** y 19,95 g de **3** se disuelven ampliamente en 87 ml de THF a TA. A esta temperatura se añaden, a continuación, 24,92 g de DIPEA. Luego se aportan dosificadamente, a TA, 57,89 g de una solución al 50% de PPA en THF, se continúan aclarando con 13 ml de THF y se continúa agitando durante aprox. 2 h. Después de la adición de 6,72 g de ácido cítrico y 20 ml de THF se lleva a cabo la condensación para dar el compuesto intermedio **4**, no aislado, a aprox. 90 °C bajo presión. Después de haber tenido lugar la reacción, la mezcla de reacción se enfría hasta TA y se combina con 1,24 g de Pd al 10 %/C húmedo y 60 ml de agua. Luego, la suspensión se calienta hasta aprox. 50 °C y se hidrogena bajo una atmósfera de hidrógeno (a aprox. 4 bar).

35 El Pd/C se separa por filtración y se lava con 50 ml de una mezcla de THF-agua (7:3). Después de la adición de 20 ml de una mezcla de THF-agua (7:3), la mezcla de reacción se combina, a aprox. 50 °C, con 39,93 g de una solución sólida de PTSA y 60 ml de una solución amoniacal acuosa al 25%. Con ello comienza a precipitar el tosilato. Se enfría hasta TA, el producto **1** se separa por filtración y se continúa lavando con agua.

40 El secado tiene lugar a 40 °C o hasta 95 °C en vacío.

Rendimiento: 42,2 g (88,9%) Pureza: superficie pico por HPLC > 99%

Ejemplo 3:

45 24,20 g de **2** y 19,95 g de **3** se disuelven ampliamente en 87 ml de THF a TA. A esta temperatura se añaden, a continuación, 24,92 g de DIPEA. Luego se aportan dosificadamente, a TA, 57,89 g de una solución al 50% de PPA en EtOAc, se continúan aclarando con 13 ml de THF y se continúa agitando durante aprox. 2 h. Después de la adición de 6,72 g de ácido cítrico y 20 ml de THF se lleva a cabo la condensación para dar la oxa-amidina intermedia *BIBR 1048*, no aislado, a aprox. 90 °C bajo presión. Después de haber tenido lugar la reacción, la mezcla de reacción se enfría hasta TA y se combina con 1,21 g de Pd al 10 %/C húmedo y 75 ml de agua. Luego, la suspensión se calienta hasta aprox. 50 °C y se hidrogena bajo una atmósfera de hidrógeno (a aprox. 4 bar). El Pd/C se separa por filtración y se lava con 50 ml de una mezcla de THF-agua (1:1). Después de la adición de 25 ml de THF y 10 ml de agua, la mezcla de reacción se combina, a aprox. 50 °C, con 39,93 g de una solución sólida de PTSA y 60 ml de una solución amoniacal acuosa al 25%. Con ello comienza a precipitar el tosilato. Se enfría hasta TA, el producto **1** se separa por filtración y se continúa lavando con agua.

50 El secado tiene lugar a 40 °C o hasta 95 °C en vacío.

Rendimiento: 43,1 g (90,8%) Pureza: superficie pico por HPLC > 99%

Ejemplo 4:

24,20 g de 2 y 19,95 g de 3 se disuelven ampliamente en 87 ml de THF a TA. A esta temperatura se añaden, a continuación, 24,92 g de DIPEA. Luego se aportan dosificadamente, a TA, 57,89 g de una solución al 50% de PPA en EtOAc, se continúan aclarando con 13 ml de THF y se continúa agitando durante aprox. 2 h. Después de la adición de 4,20 g de AcOH y 20 ml de THF se lleva a cabo la condensación para dar el compuesto intermedio 4, no aislado, a aprox. 90 °C bajo presión. Después de haber tenido lugar la reacción, la mezcla de reacción se enfría hasta TA y se combina con 1,25 g de Pd al 10 %/C húmedo y 60 ml de agua. Luego, la suspensión se calienta hasta aprox. 50 °C y se hidrogena bajo una atmósfera de hidrógeno (a aprox. 4 bar). El Pd/C se separa por filtración y se lava con 50 ml de una mezcla de THF-agua (7:3). Después de la adición de 20 ml de una mezcla de THF-agua (7:3), la mezcla de reacción se combina, a aprox. 50 °C, con 39,93 g de una solución sólida de PTSA y 60 ml de una solución amoniacal acuosa al 25%. Con ello comienza a precipitar el tosilato. Se enfría hasta TA, el producto 1 se separa por filtración y se continúa lavando con agua. El secado tiene lugar a 45 °C o hasta 95 °C en vacío. Rendimiento: 36,4 g (76,7%) Pureza: superficie pico por HPLC > 99%

Ejemplo 5:

15 24,20 g de 2 y 19,95 g de 3 se disuelven ampliamente en 86 ml de THF a aprox. 30 °C. A esta temperatura se añaden, a continuación, 24,92 g de DIPEA. Luego se aportan dosificadamente, a TA, 57,89 g de una solución al 50% de PPA en THF y se continúa agitando durante aprox. 2 h.

Después de la adición de 10,50 g de ácido L-tartárico y 20 ml de THF se lleva a cabo la condensación para dar el compuesto intermedio 4, no aislado, a aprox. 90 °C bajo presión. Después de haber tenido lugar la reacción, la mezcla de reacción se enfría hasta TA y se combina con 1,21 g de Pd al 10 %/C húmedo y 100 ml de agua. Luego, la suspensión se calienta hasta aprox. 50 °C y se hidrogena bajo una atmósfera de hidrógeno (a aprox. 4 bar). El Pd/C se separa por filtración y se lava con 30 ml de agua. Después de la adición de 20 ml de agua, la mezcla de reacción se combina, a aprox. 50 °C, con 22,25 g de una solución acuosa al 65% de PTSA y 60 ml de una solución amoniacal acuosa al 25%. Con ello comienza a precipitar el tosilato. Se enfría hasta TA, el producto 1 se separa por filtración y se continúa lavando con agua. El secado tiene lugar a 90 °C o hasta 95 °C en vacío. Rendimiento: 39,3 g (82,8%) Pureza: superficie pico por HPLC > 99%

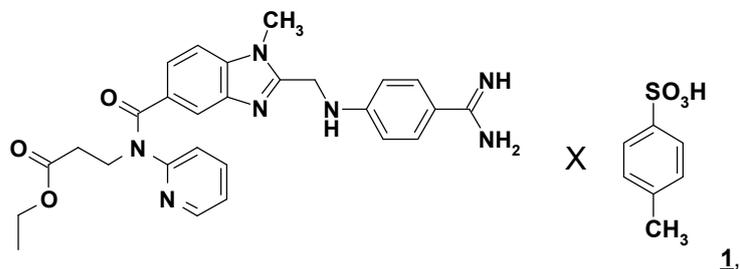
Ejemplo 6:

30 24,20 g de 2 y 19,95 g de 3 se disuelven ampliamente en 100 ml de THF a aprox. 30 °C. A esta temperatura se añaden, a continuación, 23,07 g de DIPEA. Luego se aportan dosificadamente, a 25°C, 57,89 g de una solución al 50% de PPA en THF y se continúa agitando durante aprox. 30 min. Después de la adición de 20,17 g de ácido cítrico y 20 ml de THF se lleva a cabo la condensación para dar el compuesto intermedio 4, no aislado, a aprox. 75 °C bajo presión. Después de haber tenido lugar la reacción, la mezcla de reacción se enfría hasta TA y se combina con 1,21 g de Pd al 10 %/C húmedo y 100 ml de agua. Luego, la suspensión se calienta hasta aprox. 50 °C y se hidrogena bajo una atmósfera de hidrógeno (a aprox. 4 bar). El Pd/C se separa por filtración y se lava con 30 ml de agua. Después de la adición de 20 ml de agua, la mezcla de reacción se combina a 28-38 °C con 22,25 g de una solución acuosa al 65% de PTSA. A continuación, se aporta dosificadamente a 38 °C hasta la temperatura de reflujo (64-65 °C) 60 ml de una solución amoniacal acuosa al 25%. Con ello comienza a precipitar el tosilato. Se enfría hasta TA y se añaden otros 20 ml de una solución amoniacal acuosa al 25%. El producto 1 se separa por filtración y se continúa lavando con agua. El secado tiene lugar a 60 °C o hasta 95 °C en vacío. Rendimiento: 42,4 g (89,3%); Pureza: superficie pico por HPLC > 99%

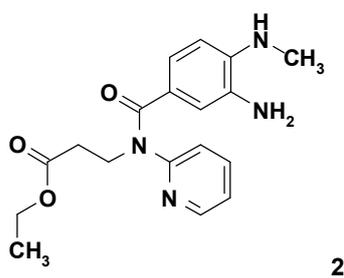
45

REIVINDICACIONES

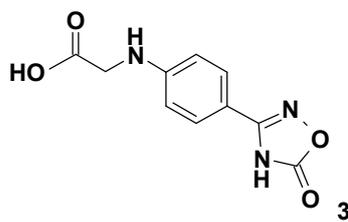
1. Procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula 1



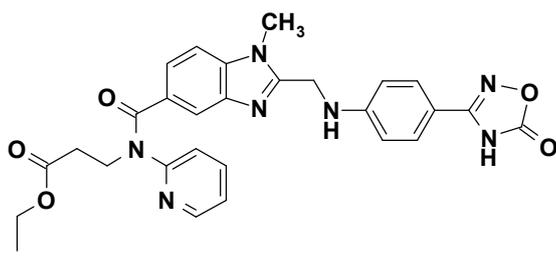
caracterizado porque una diamina de la fórmula 2



mediante reacción con una oxadiazolona de la fórmula 3



se hace reaccionar para dar un compuesto de la fórmula 4



el cual se transforma, sin aislamiento y mediante hidrogenación y adición de ácido p-toluenosulfónico y amoniac, en la amidina de la fórmula 1.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de 2 y 3 para dar el compuesto intermedio 4 tiene lugar en un disolvente orgánico, inerte, en presencia de un agente sustractor de agua.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el disolvente representa un disolvente aprótico, el cual se selecciona preferiblemente del grupo consistente en hidrocarburos alifáticos o aromáticos, eventualmente halogenados, éteres, amidas o mezclas de los mismos.

4. Procedimiento según la reivindicación 2 ó 3, caracterizado porque el agente sustractor de agua se selecciona de sales higroscópicas, ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, cloruros de ácidos orgánicos, anhídridos de ácidos inorgánicos, anhídridos de ácidos orgánicos, anhídridos de ácidos alcanofosfónicos, tamices moleculares, derivados de urea y anhídridos de ácidos alcanofosfónicos.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el agente sustractor de agua se selecciona del

grupo consistente en 1,1'-carbonildiimidazol y anhídrido de ácido propanofosfónico.