



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0914788-8 B1



(22) Data do Depósito: 12/06/2009

(45) Data de Concessão: 07/04/2020

(54) Título: PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE UM PRODUTO INTERMEDIÁRIO DE ETEXILATO DE DABIGATRAN

(51) Int.Cl.: C07D 401/12.

(30) Prioridade Unionista: 16/06/2008 EP 08158364.3.

(73) Titular(es): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNACIONAL GMBH.

(72) Inventor(es): WOLFGANG DERSCH; CHRISTIAN FILSER; RAINER HAMM; ARNDT HAUSHERR; GUNTER KOCH; ULRICH SCHOLZ; GEORG ZERBAN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009057266 de 12/06/2009

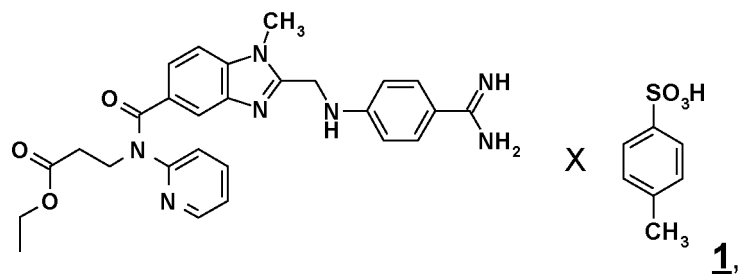
(87) Publicação PCT: WO 2009/153215 de 23/12/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 15/12/2010

(57) Resumo: PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE UM PRODUTO INTERMEDIÁRIO DE ETEXILATO DE DABIGATRAN. A presente invenção se refere a um método para a produção do composto da Fórmula 1, caracterizado pelo fato de uma diamina de Fórmula 2 ser convertida em um composto da Fórmula 4 por reação com uma oxadiazolona de Fórmula 3, o referido composto da Fórmula 4 sendo convertido na amidina de Fórmula 1 sem isolamento por hidratação e adição de ácido p-toluenossulfônico e amônia.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE UM PRODUTO INTERMEDIÁRIO DE ETEXILATO DE DABIGATRAN"**.

[001] A presente invenção se refere a um processo para preparar o composto da Fórmula 1



[002] um produto intermediário valioso na síntese da substância farmacêutica ativa etexilato de dabigatran.

TÉCNICA ANTERIOR

[003] Etexilato de dabigatran já é conhecido na técnica anterior e foi apresentado pela primeira vez no Pedido de Patente Internacional WO 98/37075. Processos para preparar o etexilato de dabigatran também são conhecidos através do documento WO 2006/000353 ou de Huel *et al.* (J. Med. Chem., 2002, 45, 1757 ff).

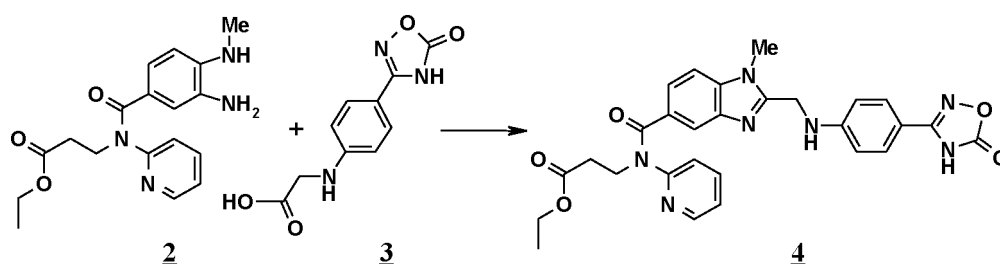
[004] Como se pode ver no documento WO 98/37075 ou WO 2006/000353, o composto da Fórmula 1, *p1/linha13o sal de ácido *N*-(2-piridil)-*N*-(2-etoxicarboniletil)-amida-*p*-toluenossulfônico do ácido 1-metil-2-[*N*-[4-amidinofenil]-amino-metil]-benzimidazol-5-il-carboxílico, é de fundamental importância na síntese do etexilato de dabigatran como um produto intermediário.

[005] Além dos Pedidos de Patente Internacional WO 98/37075 e WO 2006/000353, os pedidos WO 2007/071742 A1 e WO 2007/071743 A1 também apresentam aspectos de possíveis métodos para preparar etexilato de dabigatran.

[006] Foi proposto no pedido WO 98/37075 preparar a (4-

benzimidazol-2-ilmetilamino)-benzamidina substituída por reação da (4-benzimidazol-2-ilmetilamino)-benzonitrila substituída correspondente com amônia. Este processo é muito exigente em termos de tecnologia de produção e resulta em uma alta carga de ácidos que requerem descarte.

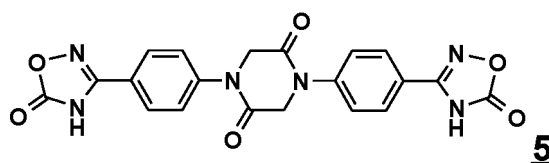
[007] Nos Pedidos de Patente WO 2006/000353 A1, WO 2007/071742 A1 e WO 2007/071743 A1 o composto da Fórmula 1 é preparado pela síntese do produto de condensação de Fórmula 4, como mostrado no esquema 1 a seguir.



Esquema 1:

[008] O composto da Fórmula 4 é antes de tudo isolado e em seguida hidrogenado, de acordo com os métodos descritos na técnica anterior.

[009] Na condensação de acordo com o esquema 1, geralmente é obtido o subproduto de Fórmula 5, e este precisa ser removido em um trabalhoso processo de filtração a quente antes do isolamento do produto de condensação 4.

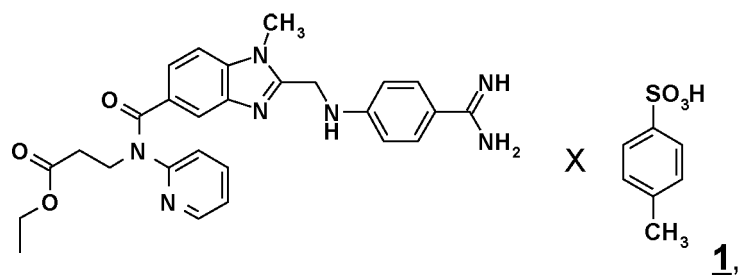


[0010] Além disso, a reação adicional para formar o composto da Fórmula 1 requer uma troca de solvente e adicionalmente isolamento e secagem caros e demorados do intermediário 4. Isto pode ser associado a grandes perdas de rendimento.

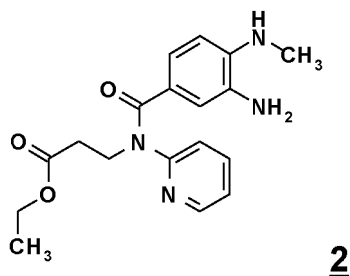
[0011] Constitui o objetivo da presente invenção fornecer um processo que permita que o composto da Fórmula 1 seja sintetizado em grande escala de maneira aperfeiçoada, podendo assim evitar as desvantagens mencionadas acima.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

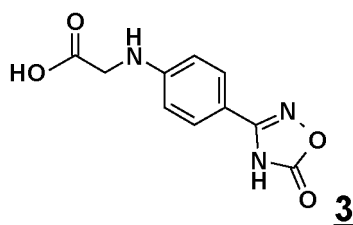
[0012] A presente invenção se refere a um método para a preparação em grande escalada do composto da Fórmula



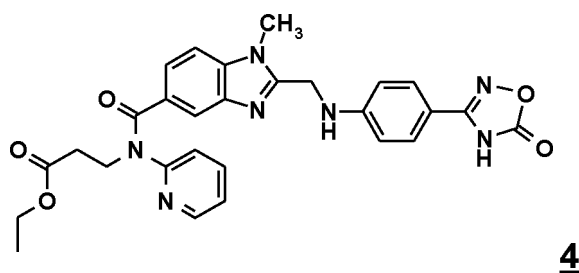
[0013] caracterizado pelo fato de uma diamina de Fórmula 2



[0014] ser reagida, por reação com uma oxadiazolona de Fórmula 3



[0015] para obter um composto da Fórmula 4



[0016] que, sem ser isolado, é convertido na amidina de Fórmula 1 por hidrogenação e adição de ácido p-toluenossulfônico e amônia.

[0017] Os compostos de partida de Fórmulas 2 e 3 podem ser preparados pelo método descrito no documento WO 2006/000353.

[0018] Para a reação de acordo com a invenção, 2 e 3 são dissolvidos em um solvente orgânico inerte e condensados na presença de um agente fixador de água.

[0019] O solvente orgânico inerte é de preferência um solvente aprótico. Solventes apróticos são selecionados, por exemplo, entre hidrocarbonetos alifáticos ou aromáticos, opcionalmente halogenados, éteres, amidas ou misturas dos mesmos. Os solventes apolares apróticos usados são de preferência C₅ – C₈ alcanos alifáticos, C₄ – C₁₀ cicloalcanos, C₁ – C₆ haloalcanos alifáticos, C₆ – C₁₀ alcanos aromáticos ramificados ou não ramificados ou misturas dos mesmos. Particularmente preferidos são alcanos tais como pentano, hexano ou heptano, cicloalcanos tais como ciclo-hexano ou metilciclo-hexano, haloalcanos tais como diclorometano, alcanos aromáticos tais como benzeno, tolueno ou xileno ou misturas dos mesmos. Outros solventes apróticos adequados são éteres polares tais como, por exemplo, tetra-hidrofurano (THF), metiltetra-hidrofurano, dioxano, éter terc-butil-metílico ou éter dimetoxietílico ou amidas tais como, por exemplo, dimetilformamida, ou lactamas tais como N-metilpirrolidona, por exemplo.

[0020] Agentes fixadores de água que podem ser usados incluem sais higroscópicos, ácidos inorgânicos ou orgânicos ou os cloretos de ácido dos mesmos, anidridos de ácidos inorgânicos ou orgânicos, anidridos de ácidos alcanofosfônicos, peneiras moleculares ou derivados de ureia. 1,1'-carbonildiimidazóis e anidridos alcanofosfônicos são preferidos, embora anidridos alcanofosfônicos sejam particularmente

preferidos. Destes últimos, de acordo com a invenção damos importância particular ao anidrido propanofosfônico (PPA = 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrilfosfinano).

[0021] Se anidridos alcanofosfônicos forem usados, de preferência uma base orgânica, particularmente de preferência uma amina terciária, particularmente de preferência di-isopropiletilamina é adicionada de acordo com a invenção.

[0022] De preferência 0,5 - 2,5 l (litros), particularmente de preferência 1,0 - 2,0 l, mais preferivelmente 1,3 - 1,5 l do solvente orgânico inerte acima mencionado são usados por mol do composto da Fórmula 2 usado.

[0023] De preferência, quantidades pelo menos estequiométricas do composto da Fórmula 3 são usadas por mol do composto da Fórmula 2 usado. Particularmente de preferência, o composto da Fórmula 3 é usado em um ligeiro excesso. 1,0 - 2,0 mols, particularmente de preferência 1,0 - 1,5 mol, particularmente de preferência 1,1 - 1,3 mol do composto da Fórmula 3 são usados por mol do composto da Fórmula 2 usado.

[0024] Os compostos 2 e 3 são dissolvidos no solvente orgânico inerte acima mencionados a 10 - 50°C, de preferência a 20 - 40°C, particularmente de preferência a 25 - 35°C. Em seguida, na modalidade particularmente preferida da invenção, a amina terciária é adicionada a uma temperatura constante. De preferência, quantidades pelo menos estequiométricas da amina terciária são usadas por mol do composto da Fórmula 2 usado. Particularmente de preferência, no entanto, a amina terciária é usada um grande excesso. Por conseguinte, 1,5 - 5,0 mols, particularmente de preferência 2,0 - 4,0 mols, particularmente de preferência 2,3 - 2,7 mols da amina terciária são usados por mol do composto da Fórmula 2 usado.

[0025] Depois de terminada a adição da amina terciária, o anidrido alcanofosfônico, de preferência PPA, é de preferência introduzido a uma temperatura na faixa de 10 - 40°C, particularmente de preferência a 20-30°C. De preferência quantidades pelo menos estequiométricas de anidrido alcanofosfônico são usadas por mol do composto da Fórmula 2 usado. Particularmente de preferência, o anidrido alcanofosfônico é usado em um ligeiro excesso. Particularmente de preferência, 1,0 - 2,0 mols, particularmente de preferência 1,0 - 1,7 mol, particularmente de preferência 1,1 - 1,4 mol do anidrido alcanofosfônico são usados por mol do composto da Fórmula 2 usado. O PPA que é de preferência usado de acordo com a invenção é de preferência adicionado em uma forma diluída. Em uma modalidade preferida, para a adição, ele é absorvido no solvente orgânico inerte usado. Particularmente de preferência, o PPA é adicionado em uma solução contendo 30 - 60% em peso (% em peso), de preferência 50% de tetra-hidrofurano ou acetato de etila.

[0026] Depois de terminada a adição de PPA, a mistura é agitada por cerca de mais 0,25 - 4 horas a uma temperatura constante. Em seguida, de preferência pelo menos 0,5 equivalente de um ácido orgânico fraco é adicionado, com base no composto 2 usado. O ácido orgânico fraco é de preferência ácido cítrico ou ácido acético. O ácido também pode ser usado em excesso. Por, 0,5 - 4,0 equivalentes, particularmente de preferência 1,0 - 3 equivalentes, particularmente de preferência 1,0 - 2,0 equivalentes do ácido são usados por mol do composto da Fórmula 2 usado. Opcionalmente a mistura reacional pode ser diluída com um dos solventes orgânicos inertes acima mencionados, de preferência com o mesmo solvente. Para a diluição, de preferência até 50%, particularmente de preferência 10 - 30% da quantidade de solvente já introduzida são adicionados.

[0027] Depois da adição do ácido e opcionalmente diluição, a condensação para obter o composto 4 é realizada a uma temperatura elevada e opcionalmente a uma pressão elevada. De acordo com a invenção, a invenção é de preferência mantida na faixa acima de 50°C, de preferência a 60 - 100°C, particularmente de preferência a 65-85°C. Se for usado um solvente que entra em ebulição nesta faixa de temperatura, a pressão é aumentada para que a reação possa ser realizada à temperatura especificada, apesar do ponto de ebulição mais baixo. De preferência, a pressão à qual a reação é realizada é ajustada em um valor de 100 a 300 KPa(1-3 bar).

[0028] O progresso da reação é monitorado por métodos convencionais, por exemplo, cromatografia de camada fina ou HPLC. Depois da reação, a mistura reacional é resfriada lentamente, de preferência para uma temperatura na faixa de 10 - 50°C, particularmente de preferência para cerca de 20-30°C.

[0029] Sem qualquer tratamento adicional, um catalisador de hidrogenação adequado é agora adicionado à mistura reacional. Catalisadores de hidrogenação adequados são geralmente metais de transição tais como, por exemplo, níquel, platina ou paládio ou os sais ou óxidos dos mesmos. Catalisadores preferidos são níquel de Raney, óxido de platina e paládio sobre um material carreador inerte, particularmente paládio sobre carvão ativado (Pd/C).

[0030] Em uma modalidade preferida, 10% Pd/C molhado com água é usado. De preferência cerca de 2 - 35 g, particularmente de preferência cerca de 4 - 25 g, particularmente de preferência cerca de 8 - 18 g deste catalisador são usados por mol do composto da Fórmula 2 usado.

[0031] Depois da adição do catalisador de hidrogenação, água é adicionada. A quantidade de água adicionada é de preferência deter-

minada de acordo com a quantidade total de solvente orgânico inerte usado. De preferência, a quantidade de água adicionada é de 50 - 100% (v/v), particularmente de preferência 70 - 90% (v/v) da qual total de solvente usado.

[0032] Depois da adição de água, a mistura reacional é aquecida até uma temperatura na faixa de 30 - 70°C, particularmente de preferência cerca de 40-60°C e é hidrogenada com agitação a uma pressão de hidrogênio de cerca de 2 - 6 bar, de preferência 300 a 500 KPa(3 - 5 bar).

[0033] Depois da reação, o catalisador é removido por filtração, o filtrado é opcionalmente diluído com cerca de 5 - 30 % da quantidade de água usada anteriormente, e ácido para-toluenossulfônico é adicionado a uma temperatura na faixa de 10 - 60°C, particularmente de preferência cerca de 20-40°C. O ácido para-toluenossulfônico pode ser adicionado como um sólido, opcionalmente na forma de do monohidrato do mesmo ou em uma solução aquosa. De preferência, quantidades pelo menos estequiométricas do ácido para-toluenossulfônico são usadas por mol do composto da Fórmula 2 usado. Particularmente de preferência, o ácido para-toluenossulfônico é usado em um ligeiro excesso. Particularmente de preferência 1,0 - 2,0 mols, particularmente de preferência 1,0 - 1,7 mol, particularmente de preferência 1,0 - 1,4 mol, particularmente de preferência 1,1 - 1,3 mol de ácido para-toluenossulfônico são usados por mol do composto da Fórmula 2 usado.

[0034] Em seguida, amônia é adicionada, seja na forma gasosa ou na forma de soluções aquosas. De preferência, de acordo com a invenção, a amônia é usada na forma de soluções aquosas, particularmente de preferência na forma de uma solução aquosa contendo cerca de 25% (p/p) de amônio (NH₄OH). A adição pode ser realizada, por

exemplo, a uma temperatura na faixa de 30 - 65°C. Neste ponto, de preferência 2 - 20 mols, particularmente de preferência 6 - 16 mols, particularmente de preferência cerca de 9 - 13 mols de amônia são adicionados por mol do composto da Fórmula 2 usado.

[0035] Durante a adição da amônia, o composto 1 começa a cristalizar. A mistura reacional é resfriada para uma temperatura na faixa de 0 - 40°C, particularmente de preferência resfriada para cerca de 15-25°C, o composto 1 é removido por filtração e lavado com água ou acetona. Mais amônia pode ser opcionalmente adicionada ao líquido-mãe para cristalizar mais composto 1. Se mais amônia for adicionada neste ponto, esta de preferência totaliza 1 - 10 mols, particularmente de preferência 2 - 8 mols, particularmente de preferência cerca de 3 - 5 mols de amônia por mol do composto da Fórmula 2 usado.

[0036] Surpreendentemente, a adição de amônia faz com que o composto 1 precipite quase que totalmente da mistura reacional. Isto resulta em inúmeras vantagens sobre os processos conhecidos na literatura, algumas das quais estão mencionadas abaixo. O rendimento de composto 1 é significativamente aumentado. Não há necessidade de filtração a quente para eliminar as impurezas 5 na preparação do intermediário 4. Além disso, são necessários menos solvente e reagentes, o que torna a síntese muito mais fácil de realizar, particularmente em escala industrial. Além disso, em contraste com a técnica anterior, as demoradas etapas de isolamento e a secagem de um intermediário podem ser eliminadas.

[0037] As abreviações a seguir são usadas acima e abaixo neste relatório:

AcOH	ácido acético
DIPEA	<i>N,N</i> -di-isopropiletilamina
EtOAc	acetato de etila

Pd/C paládio sobre carvão ativado

PPA anidrido propanofosfônico

PTSA ácido p-toluenossulfônico

RT temperatura ambiente

THF tetra-hidrofurano

[0038] Os exemplos a seguir servem para ilustrar um processo de síntese realizado a título de exemplo. Eles constituem apenas exemplos de possíveis procedimentos sem, contudo, restringir a invenção ao seu conteúdo.

Exemplo 1:

[0039] 24,20 g de **2** e 19,95 g de **3** são completamente dissolvidos em 100 mL de THF a aproximadamente 30°C. 24,92 g de DIPEA são então adicionados a esta temperatura. Em seguida 57,89 g de uma solução a 50% de PPA em THF são introduzidos à temperatura ambiente e a mistura é agitada por aproximadamente 2 horas.

[0040] Depois da adição de 13,44 g de ácido cítrico e 20 mL de THF, condensação é realizada a aproximadamente 90°C sob pressão para obter o intermediário **4** não isolado. Depois de ocorrer a reação, a mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente e combinada com 1,21 g de 10% Pd/C molhado com água e 100 mL de água. Em seguida, a suspensão é aquecida até aproximadamente 50°C e hidrogenada em uma atmosfera de hidrogênio (a aproximadamente 400 KPa(4 bar).

[0041] O Pd/C é removido por filtração e lavado com 25 mL de água. Depois da adição de 25 mL de água a mistura reacional é combinada a aproximadamente 50°C com 20,40 g de uma solução aquosa de PTSA a 65% e 60 mL de uma solução aquosa de amônia a 25%. O tosilato começa a precipitar. Ele é resfriado para a temperatura ambiente, o produto **1** é removido por filtração e lavado com água.

[0042] A secagem é efetuada a 60°C ou a uma temperatura de até 95°C a vácuo.

[0043] Rendimento: 41,4 g de (87,2 %)

[0044] Pureza: > 99 % área máxima de HPLC

Exemplo 2:

[0045] 24,20 g de **2** e 19,95 g de **3** são completamente dissolvidos em 87 mL de THF à temperatura ambiente. A esta temperatura 24,92 g de DIPEA são então adicionados. Em seguida, à temperatura ambiente 57,89 g de uma solução a 50% de PPA em THF são introduzidos, a mistura é enxaguada com 13 mL de THF e agitada por aproximadamente 2 horas. Depois da adição de 6,72 g de ácido cítrico e 20 mL de THF, condensação para obter o intermediário 4 não isolado é realizada a aproximadamente 90°C sob pressão. Depois de ocorrer a reação, a mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente e combinada com 1,24 g de 10% Pd/C molhado com água e 60 mL de água. Em seguida, a suspensão é aquecida até aproximadamente 50°C e hidrogenada em uma atmosfera de hidrogênio (a aproximadamente 400 KPa(4 bar)).

[0046] O Pd/C é removido por filtração e lavado com 50 mL de uma mistura de THF-água (7:3). Depois da adição de 20 mL de uma mistura de THF-água (7:3) a mistura reacional é combinada a aproximadamente 50°C com 39,93 g de PTSA sólido e 60 mL de uma solução aquosa de amônia a 25%. O tosilato começa a precipitar. Ele é resfriado para a temperatura ambiente, o produto **1** é removido por filtração e lavado com água.

[0047] A secagem é efetuada a 40°C ou a uma temperatura de até 95°C a vácuo.

[0048] Rendimento: 42,2 g de (88,9%); pureza: >99 % área máxima de HPLC.

Exemplo 3:

[0049] 24,20 g de **2** e 19,95 g de **3** são completamente dissolvidos em 87 mL de THF à temperatura ambiente. A esta temperatura 24,92 g de DIPEA são então adicionados. Em seguida à temperatura ambiente 57,89 g de uma solução a 50% de PPA em EtOAc são introduzidos, a mistura é enxaguada com 13 mL de THF e agitada por aproximadamente 2 horas. Depois da adição de 6,72 g de ácido cítrico e 20 mL de THF condensação para obter o intermediário não isolado *BIBR 1048 oxa-amidina* é efetuada a aproximadamente 90°C sob pressão. Depois de ocorrer a reação, a mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente e combinada com 1,21 g de 10% Pd/C molhado com água e 75 mL de água. Em seguida, a suspensão é aquecida até aproximadamente 50°C e hidrogenada em uma atmosfera de hidrogênio (a aproximadamente 400 KPa(4 bar)).

[0050] O Pd/C é removido por filtração e lavado com 50 mL de uma mistura de THF-água (1:1). Depois da adição de 25 mL de THF e 10 mL de água a mistura reacional é combinada a aproximadamente 50°C com 39,93 g de PTSA sólido e 60 mL de uma solução aquosa de amônia a 25%. O tosilato começa a precipitar. Ele é resfriado para a temperatura ambiente, o produto **1** é removido por filtração e lavado com água.

[0051] A secagem é efetuada a 40°C ou a uma temperatura de até 95°C a vácuo.

[0052] Rendimento: 43,1 g de (90,8%); pureza: > 99% área máxima de HPLC.

Exemplo 4:

[0053] 24,20 g de **2** e 19,95 g de **3** são completamente dissolvidos em 87 mL de THF à temperatura ambiente. A esta temperatura 24,92 g de DIPEA são então adicionados. Em seguida, à temperatura ambien-

te 57,89 g de uma solução a 50% de PPA em EtOAc são introduzidos, a mistura é enxaguada com 13 mL de THF e agitada por aproximadamente 2 horas. Depois da adição de 4,20 g de AcOH e 20 mL de THF condensação para obter o intermediário 4 não isolado é realizada a aproximadamente 90°C sob pressão. Depois de ocorrer a reação, a mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente e combinada com 1,25 g de 10% Pd/C molhado com água e 60 mL de água. Em seguida a suspensão é aquecida até aproximadamente 50°C e hidrogenada em uma atmosfera de hidrogênio (a aproximadamente 400 KPa (4 bar)). O Pd/C é removido por filtração e lavado com 50 mL de uma mistura de THF-água (1:1). Depois da adição de 20 mL de uma mistura de THF-água a mistura reacional é combinada a aproximadamente 50°C com 39,93 g de PTSA sólido e 60 mL de uma solução aquosa de amônia a 25%. O tosilato começa a precipitar. Ele é resfriado para a temperatura ambiente, o produto **1** é removido por filtração e lavado com água. A secagem é efetuada a 45°C ou a uma temperatura de até 95°C a vácuo.

[0054] Rendimento: 36,4 g de (76,7 %); pureza: > 99% área máxima de HPLC.

Exemplo 5:

[0055] 24,20 g de **2** e 19,95 g de **3** são completamente dissolvidos em 86 mL de THF a aproximadamente 30°C. A esta temperatura 24,92 g de DIPEA são então adicionados. Em seguida à temperatura ambiente 57,89 g de uma solução a 50% de PPA em THF são introduzidos e agitada por aproximadamente 2 horas. Depois da adição de 10,50 g de ácido L-tartárico e 20 mL de THF condensação para obter o intermediário 4 não isolado é realizada a aproximadamente 90°C sob pressão. Depois de ocorrer a reação, a mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente e combinada com 1,21 g de 10% Pd/C molhado

com água e 100 mL de água. Em seguida a suspensão é aquecida até aproximadamente 50°C e hidrogenada em uma atmosfera de hidrogênio (a aproximadamente 400 KPa (4 bar)). O Pd/C é removido por filtração e lavado com 30 mL de água. Depois da adição de 20 mL de água a mistura reacional é combinada a aproximadamente 50°C com 22,25 g de uma solução aquosa de PTSA a 65% e 60 mL de uma solução aquosa de amônia a 25%. O tosionato começa a precipitar. Ele é resfriado para a temperatura ambiente, o produto **1** é removido por filtração e lavado com água. A secagem é efetuada a 90°C ou a uma temperatura de até 95°C a vácuo.

[0056] Rendimento: 39,3 g de (82,8%); pureza: > 99% área máxima de HPLC.

Exemplo 6:

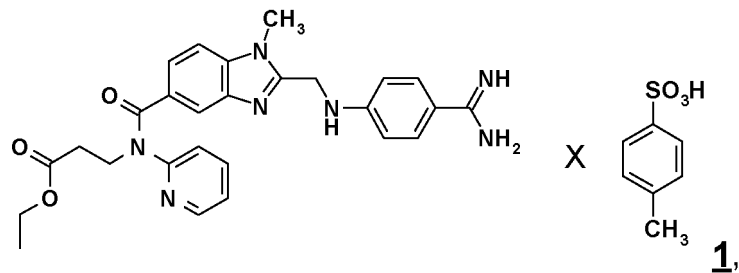
[0057] 24,20 g de **2** e 19,95 g de **3** são completamente dissolvidos em 100 mL de THF a aproximadamente 30°C. A esta temperatura 23,07 g de DIPEA são então adicionados. Em seguida a 25°C, 57,89 g de uma solução a 50% de PPA em THF são introduzidos e a mistura é agitada por aproximadamente 30 minutos. Depois da adição de 20,17 g de ácido cítrico e 20 mL de THF condensação para obter o intermediário **4** não isolado é realizada a aproximadamente 75°C sob pressão. Depois de ocorrer a reação, a mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente e combinada com 1,21 g de 10% Pd/C molhado com água e 100 mL de água. Em seguida a suspensão é aquecida até aproximadamente 50°C e hidrogenada em uma atmosfera de hidrogênio (a aproximadamente 400 KPa (4 bar)). O Pd/C é removido por filtração e lavado com 30 mL de água. Depois da adição de 20 mL de água a mistura reacional é combinada a 28-38°C com 22,25 g de uma solução aquosa de PTSA a 65%. Em seguida a uma temperatura entre 38°C e a temperatura de refluxo (64-65°C) 60 mL de uma solução

aquosa de amônia a 25% são introduzidos. O tosilato começa a precipitar. Ele é resfriado para a temperatura ambiente e mais 20 mL de uma solução aquosa de amônia a 25% são adicionados. O produto 1 é removido por filtração e lavado com água. A secagem é efetuada a 60°C ou a uma temperatura de até 95°C a vácuo.

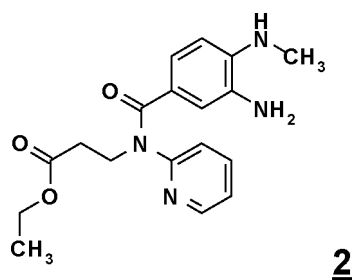
[0058] Rendimento: 42,4 g de (89,3%); pureza: > 99% área máxima de HPLC.

REIVINDICAÇÕES

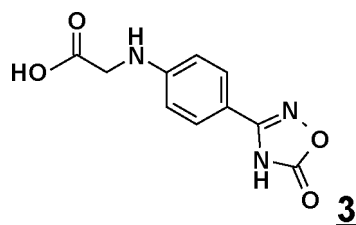
1. Processo para preparar o composto da Fórmula 1



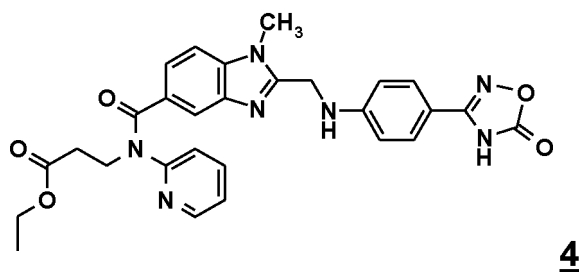
caracterizado pelo fato de que uma diamina de Fórmula 2



é reagida por reação com uma oxadiazolona de Fórmula 3



para formar um composto da Fórmula 4



que, sem ser isolado, é convertido na amidina de Fórmula 1 por hidrogenação e adição de ácido p-toluenossulfônico e amônia.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de a reação de 2 e 3 é realizada para obter o composto intermediário 4 em um solvente orgânico inerte na presença de um agente fixador de água.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de o solvente ser um solvente aprótico, que é de preferência selecionado dentre hidrocarbonetos alifáticos ou aromáticos, opcionalmente halogenados, éteres, amidas ou misturas dos mesmos.

4. Processo, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, caracterizado pelo fato de o agente fixador de água ser selecionado dentre sais higroscópicos, ácidos inorgânicos, ácidos orgânicos, cloretos de ácidos orgânicos, anidridos de ácidos inorgânicos, anidridos de ácidos orgânicos, anidridos de ácidos alcanofosfônicos, peneiras moleculares, derivados de ureia e anidridos alcanofosfônicos.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de o agente fixador de água é selecionado dentre 1,1'-carbonildiimidazol e anidrido propanofosfônico.