

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 31118 B1

(51) Cl. internationale :
C07D 401/12

(43) Date de publication :
04.01.2010

(21) N° Dépôt :
32129

(22) Date de Dépôt :
31.07.2009

(30) Données de Priorité :
06.02.2007 EP 07101822.0

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2008/051397 05.02.2008

(71) Demandeur(s) :
**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, BINGER STR. 173 55216
INGELHEIM AM RHEIN (DE)**

(72) Inventeur(s) :
BROEDER, Wolfgang ; SOBOTTA, Rainer

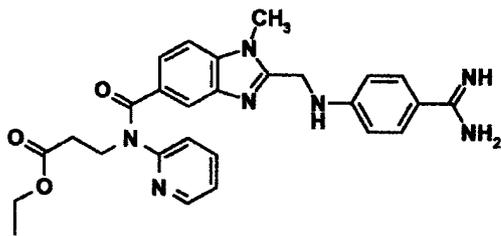
(74) Mandataire :
CABINET CHARDY

(54) Titre : **PROCEDE DE PREPARATION D'UN DERIVE DE BENZIMIDAZOLE**

(57) Abrégé : L'INVENTION PORTE SUR UN PROCÉDÉ DE PRÉPARATION D'UN COMPOSÉ DE FORMULE (I) ET SUR UN INTERMÉDIAIRE DE SYNTHÈSE D'UNE SUBSTANCE À ACTIVITÉ PHARMACEUTIQUE: L'ÉTÉXILAT DE DABIGATRAN

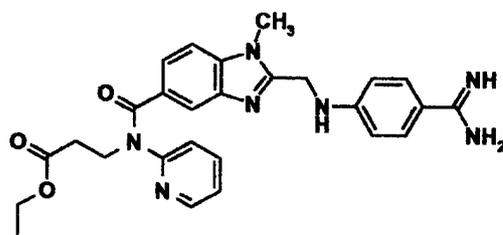
ABREGE

L'invention concerne un procédé de préparation du composé de formule I, un produit intermédiaire valable dans la synthèse de la substance active pharmaceutique étexilate de dabigatran.

1.

04 JAN 2010

La présente invention concerne un procédé de préparation du composé de formule 1

1

5

un produit intermédiaire valable dans la synthèse de la substance active pharmaceutique étxilate de dabigatran.

Technique antérieure

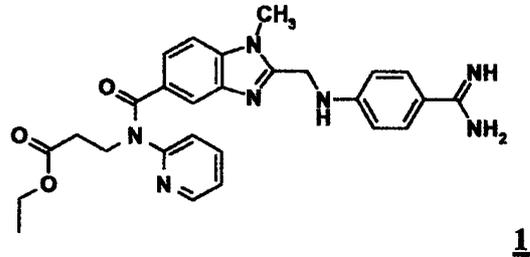
10 L'étxilate de dabigatran est connu dans la technique antérieure et a été tout d'abord divulgué dans la demande de brevet international WO 98 37075. Des procédés pour préparer de l'étxilate de dabigatran sont également connus à partir du brevet WO 2006 000353 ou de Huel et al (J. Med. Chem. 2002, 45, 1757 ff).

15 Comme on peut le voir dans le brevet WO 2006 000353, le composé de formule 1 est d'une importance fondamentale dans la synthèse de l'étxilate de dabigatran, en tant que produit intermédiaire.

Le but de la présente invention consiste à proposer un procédé qui permette une synthèse industrielle sur grande échelle améliorée du composé de formule 1.

Description détaillée de l'invention

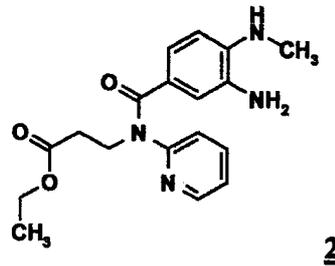
La présente invention concerne un procédé pour une préparation industrielle sur grande échelle du composé de formule



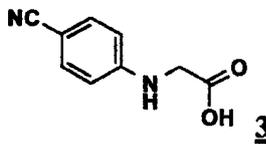
éventuellement sous la forme de ses sels d'addition acides, de préférence sous la forme de son sel d'acide paratoluène-sulfonique,

caractérisé en ce que, dans une première étape, une diamine de formule 2,

10

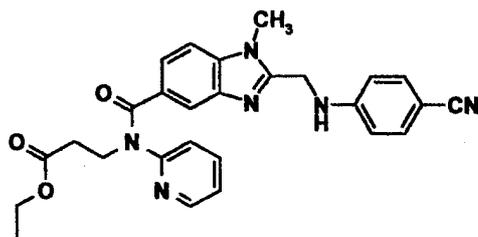


est mise en réaction au moyen de l'acide carboxylique 3

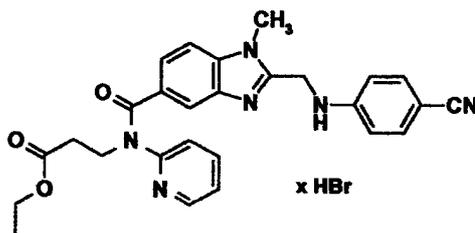


en présence d'un réactif de couplage adapté, pour former un composé de formule 4,

3

4

qui est converti sans isolation en bromhydrate de formule 4-Br

4-Br

5

qui est enfin converti en amidine de formule 1.

Pour faire réagir le composé de formule 2, afin de former le composé de formule 4, la procédure suivante est de préférence adoptée selon l'invention.

10 Le composé de formule 2 est tout d'abord dissous dans un solvant adapté. Des solvants adaptés selon l'invention sont de préférence des solvants choisis parmi le chlorure de méthylène, le diméthylformamide, le benzène, le toluène, le chlorobenzène, le tétrahydrofurane, le dioxane et des mélanges de ceux-ci, parmi lesquels le diméthylformamide et le tétrahydrofurane sont préférés. Selon
15 l'invention, le tétrahydrofurane est particulièrement important comme solvant à ce stade.

De préférence, 0,5-1 l (litre), de manière particulièrement préférée 0,65 – 0,85 l, de manière davantage préférée 0,7 – 0,8 l du solvant mentionné ci-dessous sont utilisés par mole du composé de formule 2 utilisé.

20 Outre la solution mentionnée ci-dessus, une autre solution est également préparée qui contient l'acide carboxylique de formule 3, ainsi que le réactif de couplage mentionné ci-dessus. Pour cela, selon l'invention, le réactif de couplage est de préférence tout d'abord dissous dans un solvant, qui est de préférence choisi parmi le groupe de solvants mentionnés ci-dessus. De préférence, le même solvant

que celui utilisé pour dissoudre le composé de formule 2 est utilisé. Le réactif de couplage est de préférence choisi parmi le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, le N,N'-carbonyldiimidazole et le carbonyl-di-(1,2,4-triazole), tandis que le N,N'-carbonyldiimidazole et le carbonyl-di-(1,2,4-triazole), de préférence le carbonyl-di-
5 (1,2,4-triazole) sont particulièrement importants selon l'invention.

De préférence, 1-2 moles, en particulier de préférence 1-1,5 mol, de préférence 1,05-1,25 mol du réactif de couplage mentionné ci-dessus sont utilisés par mol de composé de formule 2 utilisé. De préférence, 1-3 l, en particulier de préférence 1,5-2,5 l, de préférence 1,8-2,2 l du solvant mentionné ci-dessus sont
10 utilisés, par mol de composé de formule 2 utilisé, pour dissoudre le réactif de couplage dans le solvant mentionné ci-dessus.

La solution du réactif de couplage ainsi préparé est soit agitée à la température ambiante, soit chauffée sous agitation à une température d'environ 25 à 50 °C, de préférence de 30 à 40 °C, en particulier de préférence de 32 à 38 °C et
15 ensuite combinée avec le composé de formule 3. L'addition du composé de formule 3 a de préférence lieu par lots sur une période de 0,25 à 4 h (heures), de préférence sur une période de 0,5 à 3 h, en particulier de préférence sur une période de 1 à 2 h. L'addition du composé 3 est de préférence réalisée avec la solution existante à une température constante.

20 De préférence, 1-2 mols, en particulier de préférence 1-1,5 mol, de préférence 1,05-1,15 mol du composé mentionné ci-dessus de formule 3 sont utilisés, par mol de composé de formule 2 utilisé.

Après l'addition du composé de formule 3, la solution du réactif de couplage et 3 ainsi obtenue est éventuellement agitée pour une période ultérieure de 0,25 à 4 h
25 (heures), de préférence sur une période de 0,5 à 3 h, en particulier de préférence sur une période de 0,5 à 1h. Pendant ce temps, la solution est de préférence maintenue dans l'une des gammes de température mentionnées ci-dessus, tandis que la température est particulièrement de préférence maintenue constante.

La solution ainsi obtenue est ensuite ajoutée à la solution du composé de
30 formule 2 déjà préparée. De préférence, la solution de composé 2 décrite ci-dessus est chauffée auparavant avec une agitation à une température d'environ 30 - 65 °C, de préférence de 40 à 60 °C, en particulier de préférence de 47 à 53 °C.

La solution du réactif de couplage et du composé 3 préparé est de préférence dosée dans la solution du composé 2 sur une période de 0,5 - 5 h, de préférence de 1 - 4 h, en particulier de préférence de 2 à 3 h. Pendant ce temps, la température de la solution existante du composé 2 est de préférence maintenue constante.

5 Après la fin de l'addition de la solution préparée à partir de 3 et du réactif de couplage, il peut éventuellement s'avérer utile de diluer la solution de réaction ultérieurement par l'addition de solvant. Si davantage de solvant est ajouté, de préférence un des solvants mentionnés ci-dessus est utilisé, tandis qu'il est particulièrement préférable d'utiliser le solvant qui a déjà été utilisé pour préparer la
10 solution de composé 2.

Si la solution est ultérieurement diluée, de préférence 0,1 - 0,5 l, en particulier de préférence 0,2 - 0,3 l du solvant mentionné ci-dessus est utilisée par mol du composé de formule 2 utilisé.

Après la fin de l'addition de la solution préparée de 3 et du réactif de
15 couplage et lorsque tout solvant additionnel a été ajouté, la solution obtenue est agitée pour une période ultérieure d'au moins 1 à 8 h (heures), de préférence au moins 2 à 7 h, en particulier de préférence au moins 3 à 6 h.

La solution est de préférence maintenue dans l'une des gammes de température mentionnées ci-dessus, et en particulier de préférence la température est
20 maintenue constante.

Ensuite, de grandes quantités de solvant sont éventuellement diluées sous une pression réduite. En particulier, de préférence, 1 - 1,8 l, en particulier de préférence 1,2 - 1,7 l, de préférence 1,4 - 1,5 l du solvant mentionné ci-dessus sont éliminés par distillation, par mol de composé 2 utilisé.

25 La distillation du solvant est de préférence réalisée dans une gamme de température d'environ 40-65 °C, en particulier de préférence à 50-60 °C. S'il n'est pas possible de distiller le solvant à une pression normale, dans cette gamme de température selon le choix du solvant, la pression est réduite jusqu'à ce que la distillation ait lieu avec succès dans la gamme de température spécifiée.

30 Il peut être éventuellement avantageux d'entraîner toutes les quantités résiduelles du solvant utilisé à l'origine qui sont présentes dans le résidu de distillation en ajoutant un autre solvant. Si, par exemple, du tétrahydrofurane est utilisé comme solvant pour la réaction décrite ci-dessus, l'utilisation de n-butyl

acétate s'est avérée avantageuse. Si du n-butyl acétate est utilisé à ce stade, il est distillé avec le tétrahydrofurane sous une pression réduite à une température d'environ 50-85 °C. La distillation est réalisée de sorte que le tétrahydrofurane utilisé précédemment soit presque totalement éliminé et que seul le n-butyl acétate
5 reste comme solvant. Après achèvement de la distillation, la solution restante est combinée à de l'acide acétique. De préférence, de l'acide acétique concentré est utilisé à ce stade, en particulier de l'acide acétique glacial (environ de l'acide acétique à 99 %).

De préférence 100-200 g (grammes), en particulier de préférence 120 – 170 g,
10 de préférence 130 – 145 g de l'acide acétique concentré mentionné ci-dessus, sont utilisés, par mol du composé de formule 2 utilisé.

Ensuite, le mélange est chauffé avec agitation à une température comprise dans la gamme d'environ 65 - 100 °C, de préférence 75-95 °C, en particulier de préférence 85 - 90 °C, et agité au moins sur une période de 0,5 - 5h, de préférence 1 -
15 4 h, en particulier, de préférence 2 – 3 h à une température constante.

Ensuite, le mélange est de préférence porté à une température comprise dans la gamme d'environ 45 – 85 °C, de préférence 55 – 80 °C, en particulier de préférence 65-75 °C et mélangé avec de l'eau pour travail ultérieur. En particulier de préférence, 0,5 - 2 l, en particulier de préférence 0,75 - 1,5 l, de manière davantage
20 préférée 0,9 – 1,1 l d'eau sont ajoutés, par mol du composé de formule 2 utilisé. Eventuellement, une solution de NaCl aqueuse est également ajoutée, en plus de l'eau. Si du NaCl est également ajouté, de préférence 20 - 80 g (grammes), en particulier de préférence 30 – 60 g, de manière davantage préférée 40 – 50 g de NaCl sont utilisés, par mol du composé de formule 2 utilisé.

25 Le mélange de phase ainsi obtenu est minutieusement mélangé et la phase aqueuse est séparée en utilisant des procédés conventionnels. Eventuellement, la phase séparée est extraite à nouveau avec le solvant organique utilisé précédemment. Le solvant est enlevé des phases organiques par distillation sous une pression réduite.

La distillation du solvant est de préférence réalisée dans une gamme de
30 température inférieure à 80 °C, de préférence à environ 60 - 80 °C, en particulier de préférence à 70 – 80 °C. S'il n'est pas possible de distiller le solvant à cette gamme de température sous une pression normale selon le choix du solvant, la pression est

réduite jusqu'à ce que la distillation ait lieu avec succès dans la gamme de température spécifiée.

Le résidu de distillation restant contient le composé de formule 4 qui est ensuite mis en réaction directement, selon l'invention, sans être isolé, en utilisant la
5 procédure décrite ci-dessous, pour obtenir le composé de formule 4-Br.

Le résidu de distillation est combiné à un alcool, de préférence à de l'éthanol ou de l'isopropanol, en particulier de préférence de l'isopropanol, et éventuellement chauffé légèrement.

De préférence, 0,5 – 3 l, en particulier de préférence 1 – 2,5 l, de préférence
10 1,5 – 2 l de l'alcool mentionné ci-dessus sont ajoutés par mol du composé de formule 2 utilisé.

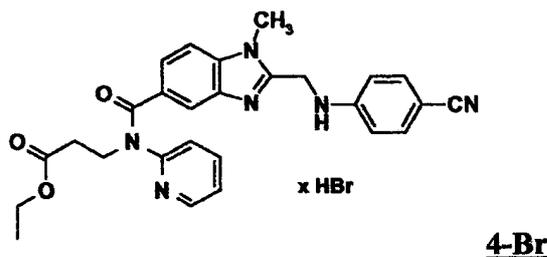
Si le mélange obtenu est chauffé, une température de préférence d'environ 25 – 50 °C, de préférence de 30 – 40 °C, en particulier de préférence de 32 – 38 °C est choisie.

15 Ensuite, de l'acide bromhydrique aqueux est ajouté. Il est particulièrement préférable d'utiliser de l'acide bromhydrique aqueux concentré. Par exemple, de l'acide bromhydrique aqueux à 48 % peut être utilisé. De l'acide bromhydrique suffisant est ajouté à une température constante, avec agitation, jusqu'à ce que le pH du mélange obtenu soit inférieur à 3, de préférence inférieur à 2, et en particulier de
20 préférence dans la gamme comprise entre le pH 0,6 et 1,3. En utilisant l'acide bromhydrique à 48 % mentionné ci-dessus, à titre d'exemple, 0,1 – 0,3 kg, de préférence 0,15 – 0,25 kg, en particulier de préférence 0,17 – 0,21 kg d'acide bromhydrique (48 %) peuvent être ajoutés par mol de composé de formule 2 utilisé.

Après la fin de l'addition d'acide bromhydrique, le mélange obtenu est agité
25 pendant une période ultérieure d'au moins 5 à 60 minutes, de préférence d'au moins 10 à 45 min, en particulier de préférence d'au moins 20 à 30 min. Pendant ce temps, la solution est de préférence maintenue dans l'une des gammes de température mentionnées ci-dessus, tandis que la température est particulièrement de préférence maintenue constante. Ensuite, le mélange obtenu est de préférence refroidi à une
30 température de 0 à 20 °C, de préférence de 5 à 15 °C, en particulier de préférence de 7 à 13 °C et agité à cette température pendant une période ultérieure d'au moins 0,5 à 2 h (heures), de préférence d'au moins 0,75 à 1,5 h, en particulier de préférence d'au moins 1 h.

La suspension obtenue de 4-Br dans l'alcool est ensuite libérée du solvant par centrifugation et le résidu restant est éventuellement lavé avec l'un des alcools mentionnés ci-dessus. Le 4-Br obtenu est ensuite séché sous vide à une température d'au plus 30-65 °C, de préférence d'au plus 50-60 °C.

5 La présente invention concerne en outre le bromhydrate de formule 4-Br



ainsi obtenu comme tel. De façon surprenante, il s'est avéré que ce sel du
 10 composé de formule 4 était particulièrement facile à séparer, ce qui rend nettement plus simple l'isolation de ce produit intermédiaire pendant des réactions sur une échelle industrielle. Par facilité de séparation, dans le cadre de la présente invention, on entend la capacité à libérer le produit cristallin obtenu du solvant par filtration, filtration par aspiration, centrifugation ou des procédés comparables d'isolation. Une
 15 amélioration des qualités de séparation a un effet direct sur le rendement du procédé et est donc d'une exceptionnelle importance, en particulier lors de la réalisation de réactions sur une échelle industrielle. Le produit, ayant de meilleures qualités de séparation, peut être isolé plus vite, lavé plus vite, et mieux et donc séché plus vite également.

20 Le composé de formule 1 peut être obtenu à partir du composé 4-Br en utilisant la procédure suivante.

Le 4-Br est tout d'abord de préférence ajouté à un solvant organique mélangé avec un acide adapté. L'acide est de préférence de l'acide chlorhydrique selon l'invention et le solvant est de préférence un alcool. En particulier, de préférence, de
 25 l'isopropanol ou de l'éthanol, en particulier de préférence de l'éthanol est utilisé. Il s'est avéré particulièrement préférable selon l'invention d'utiliser 5-12 moles, en particulier de préférence 9-11 moles d'acide chlorhydrique éthanolique. Si, comme cela est particulièrement préféré selon l'invention, 10 moles d'acide chlorhydrique éthanolique sont utilisées, de préférence 0,4 - 1,5 kg, de préférence 0,6 - 1,0 kg, en

particulier de préférence 0,75 - 0,85 kg des 10 moles d'acide chlorhydrique éthanolique sont utilisés par mol du composé 4-Br utilisé.

Le 4-Br est de préférence ajouté à l'alcool contenant de l'acide selon l'invention à une température comprise entre environ 20 et 25 °C, de préférence à la température ambiante (23 °C), avec agitation. De préférence, selon l'invention, le composé de formule 1 est préparé sous la forme d'un sel d'addition acide. En particulier, de préférence, le composé de formule 1 est préparé sous la forme de son sel d'acide para-toluènesulfonique. Si le composé de formule 1 doit être obtenu sous la forme de son sel d'addition acide para-toluènesulfonique, il s'est avéré avantageux d'ajouter l'acide para-toluènesulfonique à ce stade. Par conséquent, après addition de la solution de 4-Br à l'alcool contenant de l'acide, de préférence chlorhydrique, mentionné ci-dessus, de l'acide p-toluènesulfonique est également ajouté. L'acide para-toluènesulfonique est de préférence ajouté sous la forme de son hydrate.

En variante à la procédure décrite ci-dessus, tout l'acide para-toluènesulfonique peut être ajouté en premier, avant que le composé 4-Br ne soit ajouté à l'alcool contenant de l'acide. De préférence, 180 - 300 g (grammes), en particulier de préférence 200 - 300 g, de préférence 245 - 255 g de l'acide p-toluènesulfonique mentionné ci-dessus peuvent être ajoutés par mol du composé de formule 4-Br utilisé.

Après la fin de l'addition, le mélange est de préférence ajusté, avec agitation, à une température d'environ 23 à 40 °C, de préférence 25 - 35 °C, en particulier de préférence de 28 à 29 °C, et agité pendant une période ultérieure d'au plus 12 - 36 h, de préférence au plus 20 - 28 h, en particulier de préférence au plus 23 - 25 h à une température constante.

Il peut ensuite être éventuellement conseillé de diluer la solution de réaction ultérieurement par l'addition de solvant. Si davantage de solvant est ajouté, de préférence un des alcools ci-dessus est utilisé, tandis qu'il est particulièrement préférable d'utiliser l'alcool particulier qui a déjà été utilisé pour préparer la solution du composé 4-Br. Par conséquent, l'éthanol est de préférence utilisé ici également.

Si la solution est diluée ultérieurement, de préférence 0,5 - 1,5 l, en particulier de préférence 0,8 - 1,0 l du solvant mentionné ci-dessus, de préférence de l'alcool, en particulier de préférence de l'éthanol, sont utilisés par mol de composé de formule 4-Br utilisé.

Ensuite, le mélange est refroidi avec agitation à une température d'environ -10 à 15 °C, de préférence de -5 à +5 °C, en particulier de préférence de 1 à 3 °C, et combiné avec une solution d'ammoniaque aqueuse. Il est particulièrement préférable d'utiliser une solution d'ammoniaque à 20-30 %, de préférence 20-25 %, tandis qu'une solution d'ammoniaque aqueuse à 25 % est de préférence utilisée selon l'invention. Si une solution d'ammoniaque aqueuse à 25 % est utilisée, de préférence 0,5-1,5 kg, en particulier de préférence 0,6 – 1,0 kg, de préférence 0,7 – 0,8 kg de la solution d'ammoniaque aqueuse à 25 % sont utilisés par mol du composé de formule 4-Br utilisé.

La solution d'ammoniaque aqueuse est de préférence ajoutée, de sorte que la température soit maintenue d'environ 0 à 15 °C, de préférence de 0 à 10 °C. En particulier, de préférence, l'addition est contrôlée, de sorte que la température reste constante. Le pH de la solution augmente de préférence jusqu'à une gamme de 9 - 10,5, de préférence au pH 9,3-10.

Après la fin de l'addition, le mélange est de préférence chauffé avec agitation à une température de 20 à 30 °C, de préférence 22 – 27 °C, en particulier de préférence d'environ 25 °C et agité pendant une période ultérieure d'au moins 2 – 8 h, de préférence au moins 2,4 – 6 h, en particulier de préférence d'au moins 3 – 5 h à une température constante.

Ensuite, de grandes quantités du solvant sont éventuellement distillées sous une pression réduite. En particulier de préférence, 0,2 – 0,8 l, en particulier de préférence 0,3 – 0,7 l, de préférence 0,4 – 0,5 l du solvant mentionné ci-dessus, sont éliminés par distillation, par mol du composé 4-Br utilisé.

La distillation du solvant est de préférence réalisée dans une gamme de température comprise entre environ 40 et 65 °C, en particulier de préférence à 50-60 °C. S'il n'est pas possible de distiller le solvant à la pression normale dans cette gamme de température, selon le choix du solvant, la pression est réduite jusqu'à ce la distillation ait lieu avec succès dans la gamme de température spécifiée.

Ensuite, le mélange est mélangé avec de l'eau à une température constante (environ 50 – 60 °C) pendant un travail ultérieur. En particulier, de préférence, 2 – 8 l, en particulier de préférence 4 – 7 l, de préférence 5 – 6 l d'eau sont ajoutés par mol du composé 4-Br utilisé. Outre l'addition d'eau, une solution de NaOH aqueuse, de préférence une solution de NaOH à 30-60 %, en particulier de préférence à 40-50 %

est également ajoutée. Il est particulièrement préférable, selon l'invention, d'ajouter une solution de NaOH aqueuse à 50 %.

Si une solution de NaOH à 50 % est ajoutée, de préférence 50 – 200 ml, en particulier de préférence 70 – 150 ml, de préférence 90 - 110 ml de solution de NaOH à 50 % sont ajoutés par mol du composé 4-Br utilisé.

Après la fin de l'addition, le mélange est de préférence ajusté à une température comprise entre 40 et 70 °C, de préférence entre 50 et 60 °C, en particulier de préférence à environ 55 °C avec agitation et agité pendant une période ultérieure d'au moins 0,5 - 1,5 h, de préférence au moins 0,6 - 1,25 h, en particulier de préférence au moins 0,75 – 1 h à une température constante.

Le mélange est ensuite éventuellement refroidi à une température d'environ 0 et 30 °C, de préférence à 5 – 20 °C, en particulier de préférence à 10-15 °C et agité pendant une période ultérieure d'au moins 0,5 - 2h, de préférence au moins 0,75 - 1,5 h, en particulier de préférence au moins 1 h à une température constante.

Les cristaux obtenus sont séparés, lavés avec de l'eau et éventuellement un solvant organique puis séchés sous vide à une température d'au plus 50-90 °C, de préférence au plus 60-70 °C.

Les exemples suivants servent à illustrer un procédé de synthèse réalisé à titre d'exemple. Ils sont simplement destinés à donner des exemples des procédures possibles sans limiter l'invention à leurs contenus.

Exemple 1 – Synthèse industrielle sur grande échelle du composé de formule 4-Br

88 kg de carbonyl-di-(1,2,4-triazole) sont pris et combinés avec 920 l de tétrahydrofuranne. Le contenu de l'appareil est chauffé à 35 °C avec agitation. Ensuite 90 kg du composé 3 sont ajoutés par lots à 35 °C sur 1 à 2 heures.

160 kg du composé 2 sont placés dans un second récipient de réaction, puis 350 l de tétrahydrofuranne sont ajoutés et le mélange est chauffé à 50 °C avec agitation.

La solution de 3 est dosée dans la solution de 2 sur 2 à 3 heures à 47 °C – 53 °C et la solution obtenue est diluée avec 115 l de tétrahydrofuranne.

Ensuite, le mélange est agité pendant 4 heures supplémentaires à 47 °C – 53 °C, (de préférence 50 °C). Puis 670 l – 695 l de tétrahydrofuranne sont distillés sous vide à 50 °C-60 °C. 235 l de n-butyl acétate sont ensuite laissés s'écouler dans

le résidu. Après cela, 600 l -630 l d'un mélange butyl-acétate/THF sont distillés sous vide à 50 °C-85 °C. Pendant la distillation, 700 l de butyl-acétate sont dosés.

65 kg d'acide acétique sont laissés s'écouler dans le résidu, le contenu est chauffé à 85 °C-90 °C et agité pendant au moins 2,5 h supplémentaires à cette
5 température. Ensuite, le mélange est refroidi à 65 °C-75 °C. Une solution de 165 l d'eau et 20 kg de sel commun est ajoutée au contenu et le mélange est rincé avec 300 l d'eau. Ensuite, la température est ajustée à 60 °C-70 °C et le mélange est agité pendant un minimum de 15 min à cette température. Pour la séparation de phase, l'agitateur est arrêté et le mélange est laissé sédimenter pendant au moins 15 min. La
10 phase aqueuse est drainée dans un autre récipient de réaction qui contient 120 l de n-butyl acétate. Le mélange est chauffé à 60 °C-70 °C avec agitation et agité pendant au moins 10 min. Après la séparation de phase, la phase aqueuse est drainée dans le système de drainage des déchets chimiques. Les phases de butyl-acétate et 20 l de butyl-acétate pour rinçage sont combinés. 590 l - 620 l de n-butyl acétate sont
15 distillés à partir de ce contenu sous vide et à une température interne maximale de 80 °C.

880 l d'isopropanol sont laissés s'écouler dans le résidu de distillation et le contenu est ajusté à 32 °C-38 °C. Ensuite, approximativement 90 kg d'acide bromhydrique à 48 % sont dosés à 32 °C-38 °C, jusqu'à ce que la valeur de pH soit
20 de 0,6 à 1,3. Le mélange est agité pendant un minimum de 20 min à 32 °C-38 °C et ensuite refroidi à 7 °C - 13 °C et agité à cette température pendant au moins une heure. La suspension obtenue est centrifugée, lavée avec un total de 840 l d'isopropanol et séchée sous vide à un maximum de 55 °C.

Rendement : 211 kg - 250 kg, Point de fusion : 200-215 °C (avec
25 décomposition).

Le composé 4-HBr peut être isolé en utilisant n'importe quelle centrifugeuse standard disponible dans le commerce.

Exemple 2 – Synthèse industrielle sur grande échelle du composé de formule 1 (sous
30 la forme du sel d'addition acide para-toluènesulfonate)

330 kg de composé 4-Br et 147 kg d'acide p-toluènesulfonique (aqueux) sont ajoutés avec agitation à 470 kg de 10 moles d'acide chlorhydrique éthanolique à 23 °C. Ensuite, le mélange est chauffé à 28 °C-29 °C et agité pendant 23 h à cette

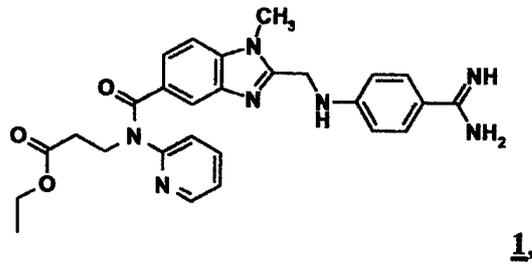
température. Le mélange de réaction est dilué avec 693 l d'éthanol et transféré dans un second récipient de réaction. Le contenu de ce récipient de réaction est dilué avec 536 l supplémentaires d'éthanol et refroidi à 2°C. 440 kg d'une solution d'ammoniaque à 25 % sont dosés, avec la température maintenue à environ 10°,
5 jusqu'à ce qu'un pH de 9,3 à 10 soit obtenu, avec refroidissement et agitation ultérieures. Le contenu de l'appareil est chauffé à 25 °C et agité pendant 4 heures à cette température. Ensuite, le contenu est chauffé à 50 à 60 °C et 248 l – 261 l d'éthanol sont distillés sous vide. Ensuite, 1220 l d'eau sont ajoutés à une température interne de 50 °C - 60 °C. Le contenu de l'appareil est divisé entre deux
10 récipients de réaction de la même taille en quantités égales (approximativement 1450 l). Le traitement est poursuivi en parallèle (simultanément) dans les deux appareils. Dans chaque cas, une solution de 950 l d'eau et de 31 l de solution d'hydroxyde de sodium (50 %) est ajoutée. Le contenu des deux appareils est ajusté à une température de 50 à 60 °C (de préférence 55 °C) et agité pendant 45 min. Ensuite, sur
15 une période de 3 h, le mélange est refroidi à 10 °C-15 °C et agité pendant 60 autres minutes à cette température.

Les suspensions cristallines sont séparées par deux centrifugeuses. Le produit est lavé tout d'abord avec de l'eau, puis avec de l'acétone et ensuite séché sous vide à une température maximale de 70 °C.

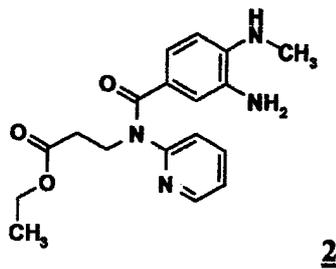
20 Rendement : 314 kg – 371 kg, point de fusion : 209-211 °C.

REVENDICATIONS

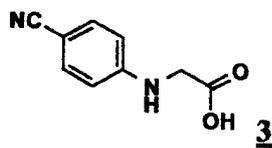
1. Procédé de préparation du composé de formule



5 éventuellement sous la forme de ses sels d'addition acides,
caractérisé en ce que, dans une première étape, une diamine de formule 2,

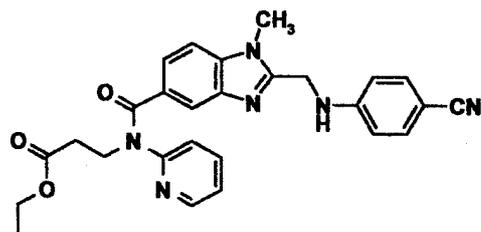


10 est mise en réaction au moyen de l'acide carboxylique 3



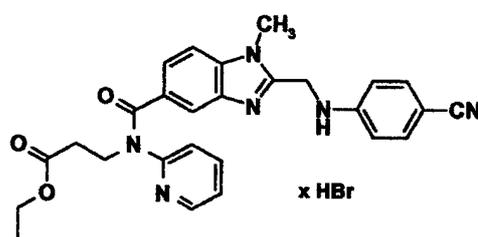
en présence d'un réactif de couplage adapté, pour former un composé de formule 4,

15

4

qui est converti sans isolation en bromhydrate de formule 4-Br

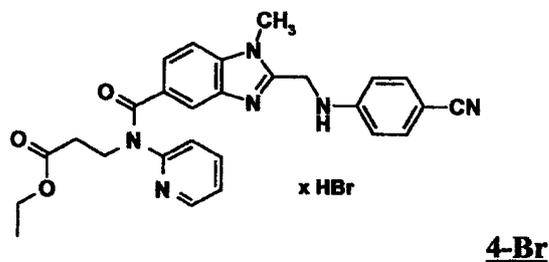
5

4-Br

qui est enfin converti en amidine de formule 1.

- 10 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction de 2 avec 3 est réalisée dans un solvant qui est choisi parmi le chlorure de méthylène, le diméthylformamide, le benzène, le toluène, le chlorobenzène, le tétrahydrofurane, le dioxane et des mélanges de ceux-ci.
- 15 3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le réactif de couplage est choisi parmi le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, le N,N'-carbonyldiimidazole et le carbonyl-di-(1,2,4-triazole).
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que, pour préparer le composé de formule 4, de l'acide acétique est ajouté.
- 20 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le composé de formule 4-Br est obtenu à partir du composé de formule 4 par l'addition d'acide bromhydrique aqueux.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour préparer le composé de formule 1 sous la forme de son sel d'addition acide avec de l'acide p-toluènesulfonique, caractérisé en ce que la conversion du composé de formule 4-Br en l'amidine de formule 1, sous la forme de son sel d'addition acide avec de l'acide p-toluènesulfonique, est réalisée en ajoutant le composé de formule 4-Br à l'alcool contenant l'acide avec addition d'acide p-toluènesulfonique et ensuite addition d'une solution d'ammoniaque.
- 10 7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que la quantité totale d'acide p-toluènesulfonique est ajoutée au début de la réaction du composé de formule 4-Br avec l'alcool contenant de l'acide.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 ou 7, caractérisé en ce que l'alcool contenant de l'acide est de l'éthanol contenant de l'acide chlorhydrique.
- 15 9. Composé de formule 4-Br



20

SEIZIEME ET DERNIER FEUILLET
RABAT. Le