

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 346**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2009 E 09833424 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2013 EP 2371830**

54 Título: **Procedimiento para la producción de derivado de diamina**

30 Prioridad:

17.12.2008 JP 2008320693

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

10.01.2014

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

KOYAMA, TAKEO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 437 346 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 producción de derivado de diamina

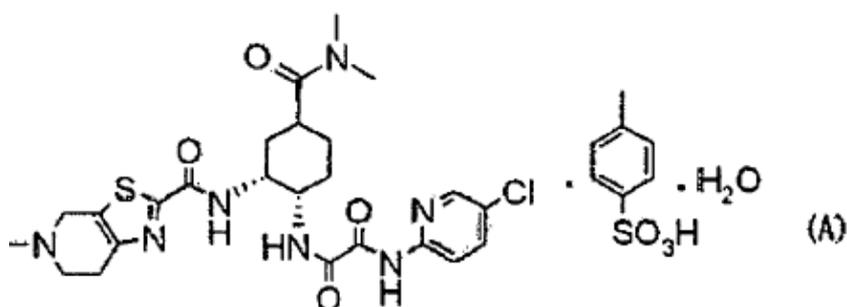
Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un compuesto que presenta un efecto inhibitor sobre el factor X de coagulación sanguínea activado (factor Xa) y que es útil como fármaco preventivo y/o terapéutico para las enfermedades trombóticas.

Antecedentes de la técnica

10 El monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida representado por la siguiente fórmula (A) (también denominado, de aquí en adelante, compuesto A):

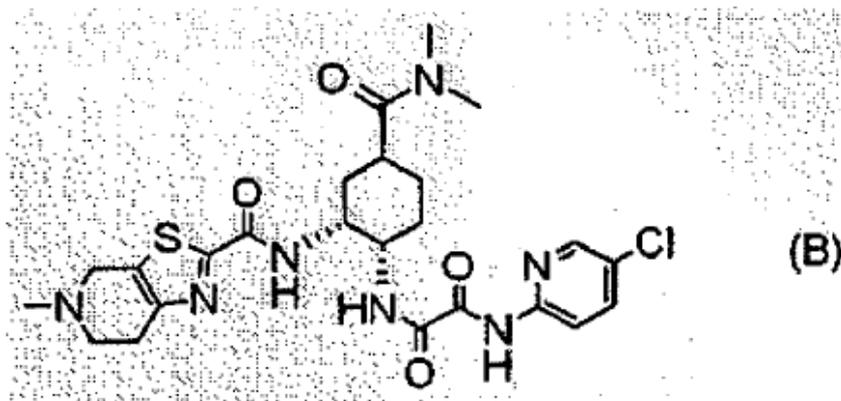
[Fórmula 1]



15 se conoce como un compuesto que presenta un efecto inhibitor sobre el factor X de coagulación sanguínea activado (factor Xa) y que es útil como fármaco preventivo y/o terapéutico para las enfermedades trombóticas (literatura de patentes 1 a 8).

Por ejemplo, un procedimiento que comprende mezclar la forma libre del compuesto A representada por la siguiente fórmula (B) (también denominada, de aquí en adelante, compuesto B):

[Fórmula 2]



20 con ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico, seguido de la cristalización en etanol acuoso, se conoce como un procedimiento para la obtención del compuesto A (literatura de patentes 1 a 8). Estos documentos de referencia no hacen mención alguna acerca de la adición de ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico gradualmente en la etapa de obtención del compuesto A a partir del compuesto B.

Lista de citas

25 Literatura de patentes

Literatura de patente 1: Publicación internacional N° WO 03/000657
 Literatura de patente 2: Publicación internacional N° WO 03/000680
 Literatura de patente 3: Publicación internacional N° WO 03/016302
 Literatura de patente 4: Publicación internacional N° WO 04/058715

Literatura de patente 5: Publicación internacional N° WO 05/047296
 Literatura de patente 6: Publicación internacional N° WO 07/032498
 Literatura de patente 7: Publicación internacional N° WO 08/129846
 Literatura de patente 8: Publicación internacional N° WO 08/156159

5 **Resumen de la invención**

Problema técnico

El presente inventor ha intentado producir a nivel industrial el compuesto A y, como consecuencia de ello, ha descubierto que la etapa de obtención del compuesto A a partir del compuesto B genera una gran pérdida de compuesto A en el licor madre durante la cristalización del compuesto A en un disolvente, y que el rendimiento varía en función de cada lote de producción, siendo las diferencias entre los rendimientos de los lotes, como máximo, del aproximadamente 6 %. Dicha pérdida en el licor madre o desigualdad en el rendimiento no es favorable desde el punto de vista de una producción eficiente de productos farmacéuticos. Así pues, se ha solicitado mejorar estos problemas y producir el compuesto A con altos rendimientos estables.

Solución al problema

Como resultado de la realización de minuciosos estudios para resolver los problemas, el presente inventor ha descubierto que, sorprendentemente, es posible obtener el compuesto A con altos rendimientos estables sin desigualdad, suprimiendo la descomposición del compuesto B y reduciendo la pérdida del compuesto A en el licor madre, mediante un enfoque sumamente conveniente adecuado para la producción industrial, en el que la cantidad de ácido *p*-toluenosulfónico se reduce cuando se disuelve el compuesto B en un disolvente, y la cantidad de ácido *p*-toluenosulfónico se aumenta cuando se hace cristalizar el compuesto A.

Efectos ventajosos de la invención

De acuerdo con la presente invención, es posible sintetizar el compuesto A a partir del compuesto B con altos rendimientos estables sin desigualdad mediante la adición de ácido *p*-toluenosulfónico o su hidrato en porciones divididas.

25 **Breve descripción de las figuras**

[Figura 1] La Figura 1 muestra la solubilidad del compuesto A obtenido mediante la variación de la cantidad de monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico en condiciones adecuadas para la cristalización del compuesto A (etanol que tiene un contenido de agua del 10 %, 10 °C). El eje de ordenadas representa la solubilidad (mg/ml) del compuesto A, y el de abscisas representa el equivalente molar del monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (frente al compuesto B).

[Figura 2] La Figura 2 muestra la estabilidad del compuesto B obtenido mediante la variación de la cantidad de monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico en condiciones adecuadas para la disolución del compuesto B (etanol que tiene un contenido de agua del 30 %, 70 °C). La Figura 2 representa el cambio en función del tiempo (horas; eje de abscisas) de la cantidad de compuesto B (%; eje de ordenadas), definiéndose la cantidad inicial (0 h) de compuesto B como el 100 %.

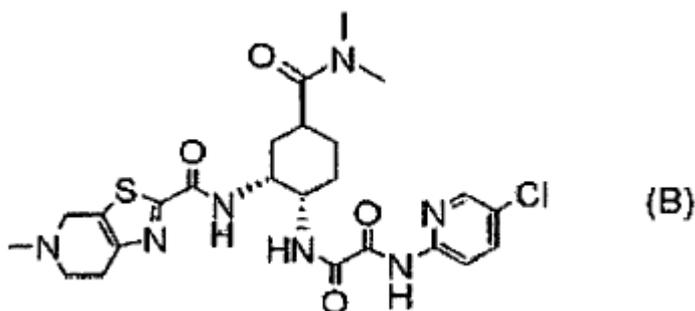
Descripción de las realizaciones

En concreto, la presente invención se refiere a lo siguiente:

[1] un procedimiento para la producción de un compuesto representado por la siguiente fórmula (A), que comprende las etapas de:

40 (a) mezclar un compuesto representado por la fórmula (B):

[Fórmula 3]



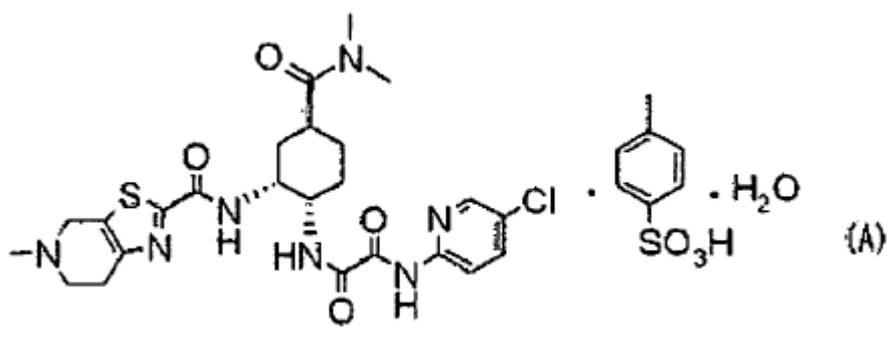
con ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico a menos de 1 equivalente molar con respecto al compuesto representado por la fórmula (B) en un disolvente con calentamiento;

(b) añadir más ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico a la solución mixta con enfriamiento, en el que

5 el ácido *p*-toluenosulfónico o el monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico adicional se añaden en una cantidad tal que el equivalente molar total del mismo con el ácido *p*-toluenosulfónico o el monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico de la etapa (a) es 1 equivalente molar o más con respecto al compuesto representado por la fórmula (B) de la etapa (a); y

10 (c) posteriormente, permitir la cristalización de la solución mixta, obteniéndose el compuesto representado por la fórmula (A):

[Fórmula 4]



15 [2] el procedimiento de acuerdo con [1], en el que el ácido *p*-toluenosulfónico o el monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico de la etapa (a) están a 0,5 equivalentes molares o más y a menos de 1,0 equivalente molar con respecto al compuesto representado por la fórmula (B);

[3] el procedimiento de acuerdo con [1] o [2], en el que el ácido *p*-toluenosulfónico o el monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico de la etapa (a) están a 0,8 equivalentes molares o más y a menos de 1,0 equivalente molar con respecto al compuesto representado por la fórmula (B);

20 [4] el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [3], en el que el equivalente molar total del ácido *p*-toluenosulfónico o del monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico de la etapa (a) y del ácido *p*-toluenosulfónico o del monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico adicionales añadidos en la etapa (b) está a entre 1,0 equivalente molar y 3,0 equivalentes molares, ambos inclusive, con respecto al compuesto representado por la fórmula (B) de la etapa (a);

25 [5] el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4], en el que el equivalente molar total del ácido *p*-toluenosulfónico o del monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico de la etapa (a) y del ácido *p*-toluenosulfónico o del monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico adicional añadido en la etapa (b) está a entre 1,0 equivalente molar y 1,2 equivalentes molares, ambos inclusive, con respecto al compuesto representado por la fórmula (B) de la etapa (a);

30 [6] el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [5], en el que el disolvente es un alcohol o un alcohol acuoso;

[7] el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6], en el que el disolvente es etanol acuoso;

[8] el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [7], en el que el etanol acuoso tiene un contenido de agua más al 0 % e inferior o igual al 50 %;

35 [9] el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [8], en el que se usa monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico;

[10] el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [9], en el que la cantidad de disolvente es de 5 a 30 veces (v/p) la del compuesto B;

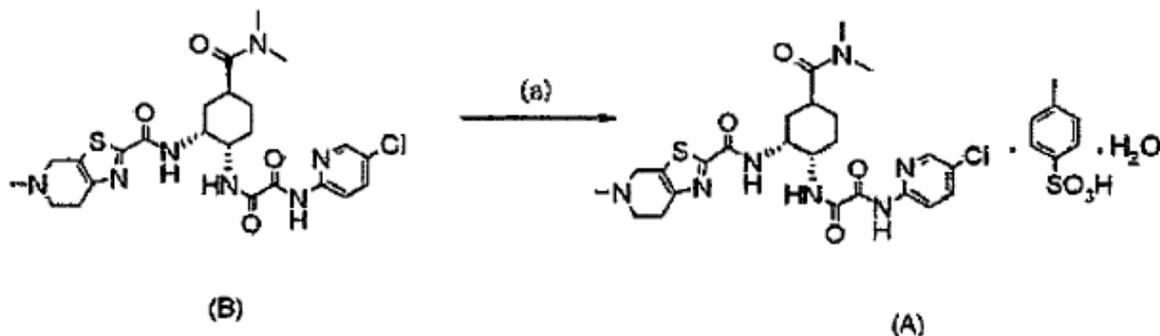
[11] el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10], en el que la temperatura de calentamiento de la etapa (a) es de 60 °C a 80 °C; y

40 [12] el procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [11], en el que la temperatura de enfriamiento de la etapa (b) es de -20 °C a 40 °C.

De aquí en adelante, se describirá detalladamente el procedimiento de la presente invención.

[Fórmula 5]

Esquema 1



5 La N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1*S*,2*R*,4*S*)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida representada por la fórmula (B) es la forma libre del compuesto A y se ha registrado con la denominación común internacional (DCI): edoxabán, (*N*-(5-cloropiridin-2-il)-*N*'-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamido)ciclohexil]oxamida) en la Organización Mundial de la Salud (OMS).

10 La etapa (a) es la etapa de obtención de compuesto A a partir de compuesto B y ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico.

De acuerdo con procedimientos convencionales, aunque el rendimiento en la etapa de obtención del compuesto A a partir del compuesto B ha sido relativamente favorable, todavía hay una gran pérdida de compuesto A en el licor madre, y los rendimientos varían en función de cada lote de producción, siendo las diferencias entre los rendimientos de los lotes, como máximo, del aproximadamente 6 %. Como resultado de la realización de minuciosos estudios, el presente inventor ha descubierto que, en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico en un exceso de equivalentes molares con respecto al compuesto B durante la mezcla del compuesto B y el ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico en un disolvente con calentamiento, se fomenta la descomposición del compuesto B mediante el exceso. El presente inventor ha descubierto además que la solubilidad del compuesto A se reduce cuando la cantidad de ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico es un exceso de equivalentes molares con respecto al compuesto B durante la cristalización del compuesto A con enfriamiento.

Basándose en estos hallazgos, el presente inventor ha desarrollado un procedimiento en el que se permite que la cantidad de ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico sea un equivalente molar inferior con respecto al compuesto B durante la mezcla del compuesto B y el ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico en un disolvente con calentamiento, para evitar la descomposición del compuesto B, y se permita que el equivalente molar total de ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico esté en exceso con respecto al compuesto B durante la cristalización del compuesto A mediante la adición de más ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico para reducir la solubilidad del compuesto A y la pérdida de compuesto A en el licor madre, obteniéndose de este modo el compuesto A con altos rendimientos estables sin desigualdad entre lotes de producción.

Una de las ventajas de la presente invención es la obtención de compuesto A con altos rendimientos industrialmente estables mediante un procedimiento sumamente conveniente en el que el ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico se añade en porciones divididas.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un compuesto representado por el compuesto A que comprende mezclar el compuesto B con ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico en un disolvente con calentamiento, posteriormente, añadir más ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico con enfriamiento y, a continuación, permitir la cristalización de la solución mixta, en el que el ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico está a menos de 1 equivalente molar con respecto al compuesto B durante la mezcla con calentamiento, y el ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico adicional se añade de tal manera que el equivalente molar total del mismo con el ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico añadido con calentamiento sea de 1 equivalente molar o más con respecto al compuesto de B añadido con calentamiento durante la cristalización con enfriamiento.

En la presente memoria descriptiva, la "etapa de mezclar un compuesto representado por la fórmula (B) con ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico a menos de 1 equivalente molar con respecto al

compuesto representado por la fórmula (B) en un disolvente con calentamiento" como etapa (a) significa mezclar el compuesto B con el ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico a menos de 1 equivalente molar con respecto al compuesto B en un disolvente con calentamiento. Como se muestra en la Figura 2, la descomposición del compuesto B se suprime al permitir que el ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico estén a menos de 1 equivalente molar con respecto al compuesto B. El "ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico a menos de 1 equivalente molar" significa que el ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico añadido en esta etapa está a menos de 1 equivalente molar con respecto al compuesto de B añadido en esta etapa. El "ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico a menos de 1 equivalente molar" significa específicamente que el ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico añadido en esta etapa está, por ejemplo, a 0,5 equivalentes molares o más y a menos de 1,0 equivalente molar con respecto al compuesto de B añadido en esta etapa, y preferentemente significa que esta cantidad es de 0,6 equivalentes molares o más y de menos de 1,0 equivalente molar, de 0,7 equivalentes molares o más y de menos de 1,0 equivalente molar, de 0,8 equivalentes molares o más y de menos de 1,0 equivalente molar, o de 0,95 equivalentes molares o más y de menos de 1,0 equivalente molar, con respecto al mismo.

El orden en el que el compuesto B y el ácido *p*-toluenosulfónico o el monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico se añaden al disolvente no se limita a ninguno en particular. Preferentemente, el compuesto B se añade al disolvente, y después se añade el ácido *p*-toluenosulfónico o al monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico. El ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico se puede añadir en una porción o en porciones divididas en esta etapa, siempre que se añada a menos de 1 equivalente molar. Preferentemente, el ácido *p*-toluenosulfónico o el monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico se añade en una porción.

El momento del calentamiento no se limita a ninguno en particular y puede ser antes, durante o en la segunda mitad de la mezcla. Preferentemente, el calentamiento se realiza después de la adición del compuesto B y del ácido *p*-toluenosulfónico o del monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico al disolvente. La temperatura de calentamiento no se limita a ninguna en particular, siendo, por ejemplo, de la temperatura ambiente a 80 °C, preferentemente de 60 °C a 80 °C. La duración del calentamiento no se limita a ninguna en particular, pudiéndose realizar el calentamiento hasta que se disuelva el compuesto B.

Cuando el compuesto B se mezcla con el ácido *p*-toluenosulfónico o el monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico, el compuesto B puede estar en una forma disuelta o en suspensión, y está preferentemente en una forma disuelta por calentamiento.

En la presente memoria descriptiva, la "etapa de adición de más ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico a la solución mixta con enfriamiento" como etapa (b) significa la adición de más ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico a la solución mixta con o después del enfriamiento de la solución mixta.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "el ácido *p*-toluenosulfónico o el monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico adicional se añade en una cantidad tal que el equivalente molar total del mismo con el ácido *p*-toluenosulfónico o el monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico de la etapa (a) sea de 1 equivalente molar o más con respecto al compuesto representado por la fórmula (B) de la etapa (a)" en el etapa (b) significa que el ácido *p*-toluenosulfónico o el monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico adicional se añade en una cantidad tal que el equivalente molar total del ácido *p*-toluenosulfónico o del monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico de la etapa (a) y el ácido *p*-toluenosulfónico o el monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico adicional añadido en la etapa (b) es de 1 o más con respecto al compuesto B añadido en la etapa (a). Como se muestra en la Figura 1, la solubilidad del compuesto A se puede reducir al permitir que el ácido *p*-toluenosulfónico o el monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico estén a 1 equivalente molar o más con respecto al compuesto B en un disolvente de cristalización (por ejemplo, disolvente de etanol acuoso al 10 %).

El ácido *p*-toluenosulfónico o el monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico adicional "añadido en una cantidad tal que el equivalente molar total del mismo con el ácido *p*-toluenosulfónico o el monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico de la etapa (a) sea de 1 equivalente molar o más con respecto al compuesto representado por la fórmula (B) de la etapa (a)" se refiere específicamente a ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico adicional añadido en una cantidad tal que el equivalente molar total del ácido *p*-toluenosulfónico o del monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico añadido en las etapas (a) y (b) es, por ejemplo, de entre 1,0 equivalente molar y 3,0 equivalentes molares, ambos inclusive, preferentemente de entre 1,0 equivalente molar y 2,0 equivalentes molares, ambos inclusive, más preferentemente de entre 1,0 equivalente molar y 1,5 equivalentes molares, ambos inclusive, incluso más preferentemente de entre 1,0 equivalente molar y 1,2 equivalentes molares, ambos inclusive, todavía más preferentemente de entre 1,0 equivalente molar y 1,1 equivalentes molares, ambos inclusive, con respecto al compuesto representado por la fórmula (B) de la etapa (a).

Por ejemplo, cuando se añade monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico a 0,95 equivalentes molares en la etapa (a), el monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico se añade a 0,05 equivalentes molares o más (frente al compuesto B de la etapa (a)) en la etapa (b) con el fin de permitir que el equivalente molar total del ácido *p*-toluenosulfónico del o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico añadido en las etapas (a) y (b) (frente al compuesto B de la etapa (a)) sea de 1 molar equivalente o más.

El ácido *p*-toluenosulfónico o el monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico adicional se puede añadir en una porción o en porciones divididas, siempre que el total de equivalentes molares con respecto al compuesto B de la etapa (a) sea, finalmente, de 1 equivalente molar o más. Preferentemente, el ácido *p*-toluenosulfónico o el monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico adicional se añade en una porción.

5 El momento del enfriamiento del disolvente de cristalización no se limita a ninguno en particular. El ácido *p*-toluenosulfónico o el monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico adicional se puede añadir durante el enfriamiento o después del enfriamiento, preferentemente después del enfriamiento. La temperatura de enfriamiento no se limita a ninguna en particular, siendo, por ejemplo, de -20 °C a 50 °C, preferentemente de -20 °C a 40 °C.

10 En el procedimiento de la presente invención, el número de adiciones del ácido *p*-toluenosulfónico o del monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico en porciones divididas no se limita a ninguno en particular, siempre que sea de 2 o más. Preferentemente, el número de adiciones es de 2.

Ejemplos del disolvente en el procedimiento de la presente invención incluyen, pero sin limitarse particularmente a: agua, disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico; disolventes de éter tales como éter dietílico, éter dipropílico, éter diisopropílico y tetrahidrofurano; disolventes de éster tales como formiato de metilo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y acetato de fenilo; disolventes de hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano y tetracloroetano; disolventes cetónicos tales como acetona, metiletilcetona y dietilcetona; disolventes de hidrocarburos tales como hexano, ciclohexano, benceno y tolueno; disolventes que contienen nitrógeno tales como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida; y disolventes mixtos de los mismos. El disolvente usado en las presentes etapas es preferentemente un alcohol o un disolvente mixto de agua y un alcohol (también conocido como alcohol acuoso), más preferentemente etanol o un disolvente mixto de agua y etanol (también conocido como etanol acuoso).

25 Cuando se usa un alcohol acuoso (preferentemente, etanol acuoso) como disolvente del procedimiento de la presente invención, su contenido de agua no se limita a ninguno en particular y es, por ejemplo, un contenido de más del 0 % al 50 %, preferentemente de entre el 5 % y el 35 %, ambos inclusive. Cuando se usa un alcohol acuoso (preferentemente, etanol acuoso) como el disolvente del procedimiento de la presente invención, se prefiere cambiar el contenido de agua entre los procedimientos de calentamiento y enfriamiento. Por ejemplo, se prefiere usar un alcohol acuoso de entre el 25 % y el 35 %, ambos inclusive (por ejemplo, etanol acuoso de entre el 25 % y el 35 %, ambos inclusive) en el procedimiento de calentamiento y usar un alcohol acuoso de entre el 5 % y el 25 %, ambos inclusive (por ejemplo, etanol acuoso de entre el 5 % y el 25 %, ambos inclusive) en el procedimiento de enfriamiento.

La cantidad del disolvente en el procedimiento de la presente invención no se limita a ninguno en particular y es, por ejemplo, de 5 a 50 veces (v/p (volumen/peso)), preferentemente de 5 a 30 veces (v/p) la del compuesto B.

35 El compuesto A obtenido de este modo presenta un alto efecto inhibitor sobre el factor X de coagulación sanguínea activado (factor Xa) y, como tal, es útil como agente anticoagulante o agente preventivo y/o terapéutico de trombos o embolias. El compuesto A es útil como producto farmacéutico para los mamíferos, incluyendo los seres humanos, inhibidor del factor X de coagulación sanguínea activado (factor Xa), agente anticoagulante, agente preventivo y/o terapéutico de trombos o embolias, agente preventivo y/o terapéutico de la enfermedad trombótica, por ejemplo, agente preventivo y/o terapéutico del infarto cerebral, embolia cerebral, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, síndrome coronario agudo (SCA), infarto pulmonar, embolia pulmonar, tromboembolia o convulsiones asociadas a la fibrilación auricular no valvular (FANV), trombosis venosa profunda, síndrome de coagulación intravascular diseminada, trombosis posterior a una válvula protésica/reemplazo de articulaciones, tromboembolia posterior al reemplazo total de cadera (RTC), trombosis y reoclusión posterior a revascularización, trombosis en el momento de la circulación extracorpórea, coagulación sanguínea en el momento de la extracción de sangre, enfermedad de Buerger, tromboembolia asociada al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) o tromboembolia asociada al síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS), o un producto farmacéutico a granel para estos agentes preventivos y/o terapéuticos.

50 Un producto farmacéutico que contiene el compuesto A como principio activo se proporciona preferentemente en forma de una composición farmacéutica que contiene el compuesto A y uno o dos o más aditivos farmacéuticos. La forma de dosificación del producto farmacéutico de la presente invención no se limita a ninguna en particular. Se puede administrar por vía oral o parenteral, y se administra preferentemente por vía oral.

Ejemplos de aditivos farmacológica o farmacéuticamente aceptables usados en la producción de la composición farmacéutica pueden incluir, pero sin limitación, excipientes, desintegrantes o adyuvantes de la desintegración, aglutinantes, lubricantes, agentes de recubrimiento, pigmentos, diluyentes, bases, solubilizantes o adyuvantes de la solubilización, agentes de la tonicidad, ajustadores del pH, estabilizantes, propulsores y adhesivos.

Ejemplos de preparaciones adecuadas para una administración oral pueden incluir comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, soluciones, jarabes, elixires y suspensiones oleosas o acuosas. Además, los ejemplos de preparaciones adecuadas para la administración parenteral pueden incluir inyecciones, gotas, supositorios, inhaladores y parches.

La dosis del producto farmacéutico de la presente invención no se limita a ninguna en particular, y se puede seleccionar apropiadamente de acuerdo con diversas condiciones tales como la edad, el peso corporal y las afecciones de un paciente. Es de preferencia administrar el producto farmacéutico de la presente invención en una dosis de 1 mg a 1.000 mg, preferentemente de 5 mg a 500 mg, más preferentemente de 5 mg a 300 mg, aún más preferentemente de 5 mg a 100 mg de principio activo al día en un adulto, administrado en una o en varias porciones, preferentemente en una porción o en dos porciones al día de acuerdo con las condiciones.

A continuación, se describirán ejemplos. Sin embargo, la presente invención no pretende limitarse a los mismos.

Ejemplos

En los ejemplos que se presentan a continuación, el monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico también se denomina TsOH·H₂O.

(Ejemplo 1) Síntesis de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida (Compuesto B)

El Compuesto B se sintetizó de acuerdo con un procedimiento descrito en la literatura de patentes 1 a 8.

(Ejemplo 2) Síntesis de monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida (compuesto A)

Se añadió TsOH·H₂O (49,5 g) a una solución mixta de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida (150 g), etanol (735 ml) y agua (315 ml), y se calentó la mezcla hasta 70 °C. Se filtró la solución disuelta a través de un filtro, y se lavó el filtro con etanol acuoso al 15 % (300 ml) y etanol (150 ml). Posteriormente, se enfrió lentamente una solución mixta del licor madre filtrado y los lavados, y se añadieron TsOH·H₂O (7,8 g) y etanol (2.100 ml) a la misma. Después de agitar a 10 °C durante 1 hora, se recogieron los cristales por filtración, obteniéndose 188,9 g del compuesto del título.

(Ejemplo de ensayo 1)

Se determinó la solubilidad del compuesto A usando cantidades variables de TsOH·H₂O en condiciones adecuadas para la cristalización del compuesto A (etanol que tenía un contenido de agua del 10 %, 10 °C). En concreto, se añadieron el compuesto A, el compuesto B y TsOH·H₂O en las combinaciones que se muestran a continuación a 10 ml de etanol que tenía un contenido de agua del 10 %. Se agitó la suspensión resultante a 10 °C, y se recogieron los cristales por filtración. A continuación, se midió el contenido del compuesto A que había en el licor madre filtrado mediante HPLC (columna: Shiseido CAPCELL PAK CN UG120 (4,6 x 250 mm), temperatura de la columna: 40 °C, Caudal: 1,0 ml/min, fase móvil: acetonitrilo: tampón de fosfato 0,02 M (pH 7,0) = 30:70).

[Tabla 1]

Equivalente molar de TsOH·H ₂ O con respecto al compuesto B ^{*1}	Compuesto A (mg)	Compuesto B (mg)	TsOH·H ₂ O (mg)
1,2	561	0	29
1,1	561	0	14
1,05	561	0	7
1,02	561	0	3
1,0	561	0	0
0,98	550	8	0
0,95	533	21	0
0,90	505	42	0

^{*1} El "equivalente molar de TsOH·H₂O con respecto al compuesto B" descrito en el presente documento se refiere a la proporción de la suma del número molar de TsOH·H₂O y el número molar de TsOH·H₂O presente como parte del compuesto A con respecto a la suma del número molar del compuesto B y el número molar del compuesto B presente como parte del compuesto A.

Los resultados se muestran en la Figura 1.

Se descubrió que la solubilidad del compuesto A se reduce cuando la cantidad de TsOH·H₂O es superior a 1,00

equivalente molar de TsOH·H₂O con respecto al compuesto B, y la solubilidad del mismo se aumenta cuando la cantidad de TsOH·H₂O es inferior a este equivalente molar.

(Ejemplo de ensayo 2)

5 Se determinó la estabilidad del compuesto B usando cantidades variables de TsOH·H₂O en condiciones adecuadas para la disolución del compuesto B en un disolvente (etanol que tenía un contenido de agua del 30 %, 70 °C). En concreto, se añadieron 7 ml de etanol que tenía un contenido de agua del 30 % y TsOH·H₂O en las combinaciones que se muestran a continuación a 1,0 g de compuesto B, seguido de la disolución a 70 °C. Se midió el contenido del compuesto B a intervalos constantes de tiempo mediante HPLC (columna: Shiseido CAPCELL PAK CN UG120 (4,6 x 250 mm), temperatura de la columna: 40 °C, caudal: 1,0 ml/min, fase móvil: acetonitrilo:tampón de fosfato 0,02 M (pH 7,0) = 30:70).

[Tabla 2]

Equivalente molar de TsOH·H ₂ O con respecto al compuesto B	TsOH·H ₂ O (mg)
1,2	416
1,1	382
1,05	364
1,02	354
1,0	347
0,9	312
0,8	278

Los resultados se muestran en la Figura 2.

15 Se demostró que, en presencia de TsOH·H₂O a más de 1,0 equivalente molar (frente al compuesto B) en condiciones adecuadas para la disolución del compuesto B, se fomenta la descomposición del compuesto B (disminución del contenido de compuesto B) con el exceso, mientras que la descomposición se suprime en presencia del mismo a menos de 1,0 equivalente molar.

(Ejemplo de ensayo 3)

20 Basándose en los resultados de los Ejemplos de ensayo 1 y 2, el presente inventor tuvo la idea de evitar el exceso de ácido *p*-toluenosulfónico que potencia la descomposición del compuesto B para disolver el compuesto B a altas temperaturas, y de producir un exceso de ácido *p*-toluenosulfónico a bajas temperaturas para la cristalización con el fin de reducir la solubilidad del compuesto A, produciendo una mejora en el rendimiento de la etapa (a). Se intentó llevar a cabo un procedimiento de división de ácido *p*-toluenosulfónico que reflejara esta idea.

25 En concreto, se añadieron 21 ml de agua, 49 ml de etanol y 3,30 g de TsOH·H₂O (0,95 equivalentes molares con respecto al compuesto B) a 10,0 g de compuesto B, seguidos de la disolución a 70 °C. Se filtró la solución disuelta a través de un filtro, y se lavó el filtro con una solución mixta de 3 ml de agua y 17 ml de etanol. Posteriormente, se enfrió lentamente una solución mixta del licor madre filtrado y los lavados, y se añadieron 521 mg de TsOH·H₂O (0,15 equivalentes molares con respecto al compuesto B) y 150 ml de etanol a la misma. Después de agitar a 10 °C, se recogieron los cristales del compuesto A por filtración, y se determinó su rendimiento. Por otra parte, se usaron dos lotes de compuesto B para evaluar la reproducibilidad. Para preparar un control, se añadieron 21 ml de agua, 49 ml de etanol y 3,47 g de TsOH·H₂O (1,0 equivalente molar con respecto al compuesto B) a 10,0 g de compuesto B, seguidos de la disolución a 70 °C. Se filtró la solución disuelta a través de un filtro, y se lavó el filtro con una solución mixta de 3 ml de agua y 17 ml de etanol. Posteriormente, se enfrió lentamente una solución mixta del licor madre filtrado y los lavados, y se añadieron 150 ml de etanol a la misma. Tras agitar a 10 °C, se recogieron los cristales del compuesto A por filtración, y se determinó su rendimiento.

35 Una pérdida en el licor madre significa el compuesto A que queda en el licor madre sin depositarse en forma de cristales. La pérdida en el licor madre (%) descrita en la Tabla 1 se calculó convirtiendo el peso del compuesto A que queda en el licor madre en el peso del compuesto B, e indicando este peso como una proporción (%) con respecto al peso del compuesto B antes del inicio de la reacción.

Los resultados se muestran en la Tabla 3.

40

[Tabla 3]

	Equivalente molar de TsOH·H ₂ O* ¹			Rendimiento del compuesto A (%) * ²	Pérdida en el licor madre (%) * ²
	Equivalente molar de TsOH·H ₂ O añadido en la etapa de disolución (70 °C)	Equivalente molar de TsOH·H ₂ O añadido tras un enfriamiento lento (10 °C)	Equivalente molar total de TsOH·H ₂ O		
1	0,95	0,15	1,1	93,8	4,2
2	0,95	0,15	1,1	94,2	3,1
3	1,0	0	1,0	90,5	6,7
* ¹ : frente al compuesto B * ² : frente al compuesto B					

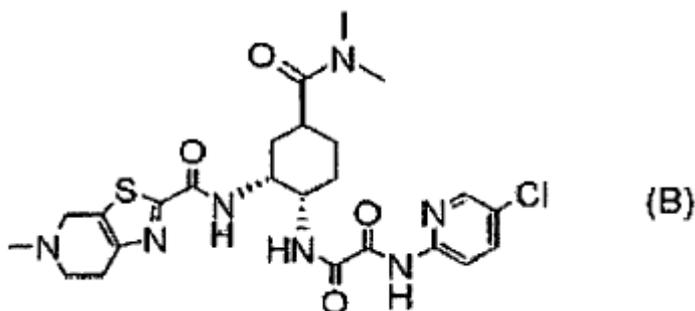
Se demostró que el compuesto A se puede obtener con altos rendimientos con una reproducibilidad favorable mediante la adición de TsOH·H₂O en porciones divididas, incluso usando diferentes lotes de compuesto B.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de un compuesto representado por la siguiente fórmula (A), que comprende las etapas de:

(a) mezclar un compuesto representado por la fórmula (B):

5 [Fórmula 1]



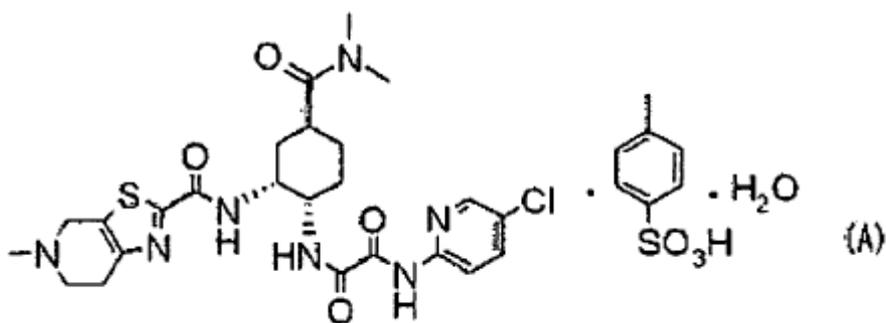
con ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico a menos de 1 equivalente molar con respecto al compuesto representado por la fórmula (B) en un disolvente con calentamiento;

10 (b) añadir más ácido *p*-toluenosulfónico o monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico a la solución mixta con enfriamiento, en donde

el ácido *p*-toluenosulfónico o el monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico adicional se añaden en una cantidad tal que el equivalente molar total del mismo con el ácido *p*-toluenosulfónico o el monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico de la etapa (a) es 1 equivalente molar o más con respecto al compuesto representado por la fórmula (B) de la etapa (a); y

15 (c) posteriormente, permitir que cristalice la solución mixta, obteniéndose el compuesto representado por la fórmula (A):

[Fórmula 2]



20 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ácido *p*-toluenosulfónico o el monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico de la etapa (a) están a 0,5 equivalentes molares o más y a menos de 1,0 equivalente molar con respecto al compuesto representado por la fórmula (B).

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el ácido *p*-toluenosulfónico o el monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico de la etapa (a) están a 0,8 equivalentes molares o más y a menos de 1,0 equivalente molar con respecto al compuesto representado por la fórmula (B).

25 4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el equivalente molar total del ácido *p*-toluenosulfónico o del monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico de la etapa (a) y del ácido *p*-toluenosulfónico o del monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico adicionales añadidos en la etapa (b) es de entre 1,0 equivalente molar y 3,0 equivalentes molares, ambos inclusive, con respecto al compuesto representado por la fórmula (B) de la etapa (a).

30 5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el equivalente molar total del ácido *p*-toluenosulfónico o del monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico de la etapa (a) y del ácido *p*-toluenosulfónico o del monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico adicionales añadidos en la etapa (b) es de entre 1,0 equivalente molar y 1,2 equivalentes molares, ambos inclusive, con respecto al compuesto representado por la fórmula (B) de la etapa (a).

35

6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el disolvente es un alcohol o un alcohol acuoso.
7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el disolvente es etanol acuoso.
- 5 8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el etanol acuoso tiene un contenido de agua superior al 0 % e inferior o igual al 50 %.
9. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que se usa monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico.
- 10 10. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la cantidad del disolvente es de 5 a 30 veces (v/p) la del compuesto B.
11. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la temperatura de calentamiento de la etapa (a) es de 60 °C a 80 °C.
12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la temperatura de enfriamiento de la etapa (b) es de -20 °C a 40 °C.

15

Figura 1

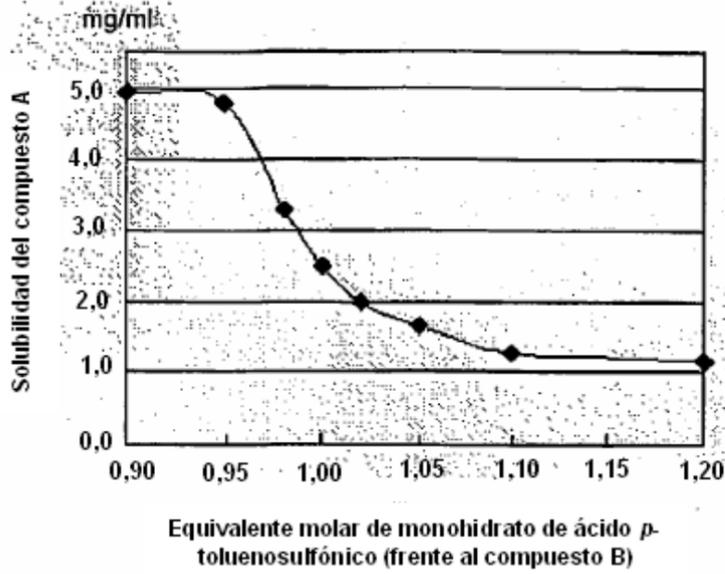


Figura 2

