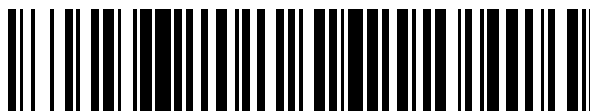


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 476**

51 Int. Cl.:

C07D 333/32 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 7/04 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.11.2011 E 11838038 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2636671**

54 Título: **Salas de aminos orgánicas de derivados de ácido aminobenzoico, y método para su producción**

30 Prioridad:

02.11.2010 JP 2010246632

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

27.03.2015

73 Titular/es:

**NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. (100.0%)
7-1 Kanda-Nishiki-cho 3-chome Chiyoda-ku
Tokyo 101-0054, JP**

72 Inventor/es:

**IWAMOTO, SHUNSUKE;
NAKANO, SATOSHI;
ISHIDA, MARIKO;
YAMAMOTO, MASAO y
TAKEUCHI, KAZUYA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 532 476 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**Sales de aminas orgánicas de derivados de ácido aminobenzoico, y método para su producción****5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a activadores del receptor de trombopoyetina novedosos, que son sales de aminas orgánicas de ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil)amino}benzoico. Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes terapéuticos para enfermedades acompañadas de recuentos de plaquetas anormales o agentes de aumento de plaquetas.

Técnica anterior

El ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil)amino}benzoico (denominado en lo sucesivo Compuesto A) es útil como un activador del receptor de la trombopoyetina. El Compuesto A se describe en el documento WO04/108683 (Documento de Patente 1) y el documento JP-A-2006-527187 (Documento de Patente 2) como un compuesto incluido en la fórmula general junto con sus tautómeros, profármacos o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. El Compuesto A se describe en la el documento US 2006/094694 A1 (Documento de Patente 3) como un compuesto específico. En cuanto a sales del Compuesto A, aunque las sales de metales alcalinos y similares se mencionan como sales farmacéuticamente aceptables, no se describen sales específicas como ejemplos de trabajo.

Documento de la técnica anterior

Documento de Patente 1: WO04/108683
Documento de Patente 2: JP-A-2006-527187
Documento de Patente 3: US 2006/094694 A1

Descripción de la invención**Problema técnico**

Un objeto de la presente invención es proporcionar sales novedosas de ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil)amino}benzoico que tienen propiedades útiles tales como mejores propiedades farmacocinéticas y estabilidad en comparación con la forma libre y sus sales de metales alcalinos y medicamentos que las contienen como ingredientes activos. Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para producir las sales novedosas anteriormente mencionadas.

Solución a los problemas

Como resultado de una extensa investigación para resolver los problemas mencionados anteriormente, los autores de la presente invención han encontrado sales de aminas orgánicas o sales de amonio cuaternario de ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil)amino}benzoico novedosas, medicamentos que contienen dichas sales de aminas orgánicas o sales de amonio cuaternario como ingredientes activos y un método para producir dichas sales de aminas orgánicas o sales de amonio cuaternario. Sorprendentemente, estas sales de aminas orgánicas o sales de amonio cuaternario tienen ventajas útiles cuando se utilizan como agentes terapéuticos. Es decir, estas sales de aminas orgánicas o sales de amonio cuaternario muestran propiedades farmacocinéticas y/o estabilidad notablemente mejores en comparación con su forma libre y las sales de metales alcalinos.

A saber, la presente invención proporciona:

(1) Una sal de amina orgánica o una sal con iones de amonio cuaternario de ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil)amino}benzoico ácido.

(2) La sal de amina orgánica o la sal con el ion de amonio cuaternario de acuerdo con el apartado (1), en donde la sal de amina orgánica o de amonio cuaternario es una amina orgánica o una sal de amonio cuaternario que tiene un grupo hidroxilo.

(3) La sal de amina orgánica o la sal con el ion de amonio cuaternario de acuerdo con el apartado (2), en donde la sal de amina orgánica o de amonio cuaternario que tiene un grupo hidroxilo es etanolamina, trometamina o colina.

(4) Sal de etanolamina de ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil)amino}benzoico.

(5) Sal de trometamina de ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil)amino}benzoico.

(6) Sal de colina de ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil]amino)benzoico.

(7) Un medicamento que contiene una sal de amina orgánica o una sal con iones de amonio cuaternario como se define en uno cualquiera de los apartados (1) a (6) como ingrediente activo.

(8) El medicamento de acuerdo el apartado (7), que es un activador del receptor de trombopoyetina.

(9) El medicamento de acuerdo con el apartado (7), que es un agente de aumento de plaquetas.

(10) Un método para producir una sal de amina orgánica o una sal con iones de amonio cuaternario de ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil]amino)benzoico, que comprende hacer reaccionar ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil]amino)benzoico con una sal amina orgánica o de amonio cuaternario en un disolvente.

(11) El método de acuerdo con el apartado (10), en donde la reacción se lleva a cabo de 0 a 70°C, y la sal de amina orgánica o de amonio cuaternario resultante se cristaliza.

(12) El método de acuerdo con los apartados (10) u (11), en donde la sal de amina orgánica o amonio cuaternario es etanolamina, trometamina o colina.

(13) El método de acuerdo con los apartados (10) u (11), en donde la amina orgánica es etanolamina, y el disolvente es acetonitrilo.

(14) El método de acuerdo con los apartados (10) u (11), en donde la amina orgánica es trometamina, el disolvente es tetrahidrofurano, y después de la formación de la sal de amina orgánica, la sal de amina orgánica se cristaliza mediante la adición de acetonitrilo al disolvente.

(15) El método de acuerdo con los apartados (10) u (11), en donde la amina orgánica es trometamina, el disolvente es una mezcla de disolventes de acetona y agua, y después de la formación de la sal de amina orgánica, la sal de amina orgánica se cristaliza mediante la sustitución de disolvente por 1-propanol.

(16) El método de acuerdo con los apartados (10) u (11), en donde la sal de amina orgánica o de amonio cuaternario es colina, y el disolvente es acetonitrilo.

Efectos ventajosos de la invención

Las sales de aminas orgánicas de la presente invención tienen propiedades útiles como ingrediente activo de medicamentos tales como activadores del receptor de trombopoyetina y agentes de aumento de plaquetas tales como excelentes propiedades farmacocinéticas y/o estabilidad.

Descripción de los dibujos

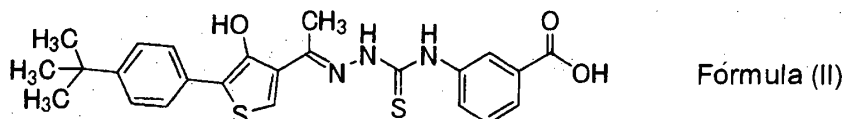
La Fig. 1 es un gráfico que muestra los resultados de una prueba de absorción oral en perros en el EJEMPLO y muestra las concentraciones plasmáticas - perfiles de tiempo de los niveles de Compuesto A (Ácido Libre), la sal de potasio del Compuesto A (Sal de Potasio), la sal de colina del Compuesto A (Sal de Colina), la sal de etanolamina del Compuesto A (Sal de Etanolamina) y la sal de trometamina del Compuesto A (Sal de Trometamina).

Descripción de las realizaciones

En la presente invención, "t" denota terciario.

En primer lugar, se explicará el Compuesto A en la presente invención.

El Compuesto A es el ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil]amino)benzoico. La fórmula estructural del compuesto A está representada por la siguiente fórmula (II).



El Compuesto A cubre sus isómeros geométricos y tautómeros de los mismos. El Compuesto A también cubre una mezcla que contiene sus isómeros geométricos o tautómeros del mismo a una razón arbitraria.

Aunque el compuesto A cubre el ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil]amino)benzoico (E isómero) y su isómero geométrico ácido 3-(((2Z)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil]amino)benzoico (isómero Z), en la presente invención, es preferiblemente el isómero E.

A continuación, se describirán las aminas orgánicas de la presente invención.

En la presente invención, una amina orgánica significa un compuesto obtenido mediante la sustitución de al menos un átomo de hidrógeno en el amoniaco por grupos hidrocarbonados.

5 Las aminas orgánicas de la presente invención incluyen aminas primarias que tienen un grupo hidrocarbonado que puede tener un sustituyente, aminas secundarias que tienen dos grupos hidrocarbonados que pueden tener un sustituyente y aminas terciarias que tienen tres grupos hidrocarbonados que pueden tener un sustituyente.

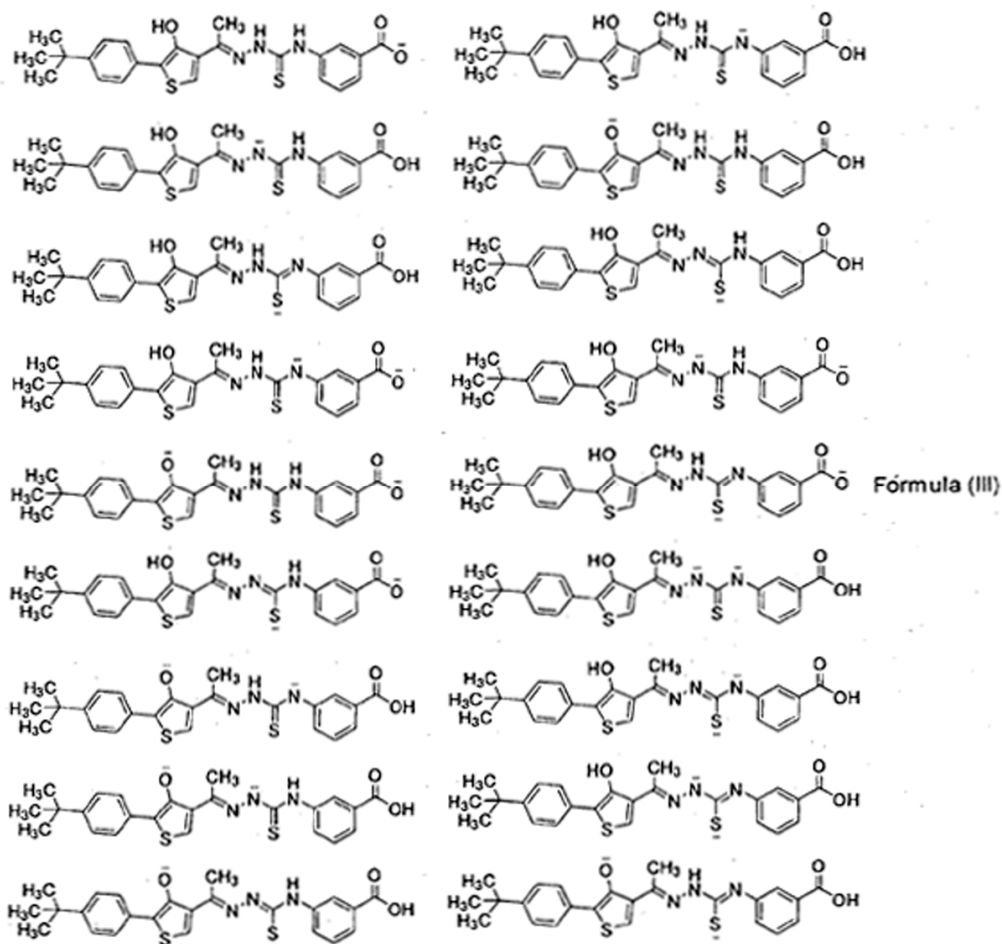
10 Una sal de amonio cuaternario está en forma de una sal con un contra-anión diferente antes de que se forme una sal con el Compuesto A y forma una sal con un ion de amonio cuaternario del Compuesto A mediante la sustitución de la contra-anión.

Las sales de aminas orgánicas y la sal con el ion de amonio cuaternario de la presente invención se caracterizarán adicionalmente.

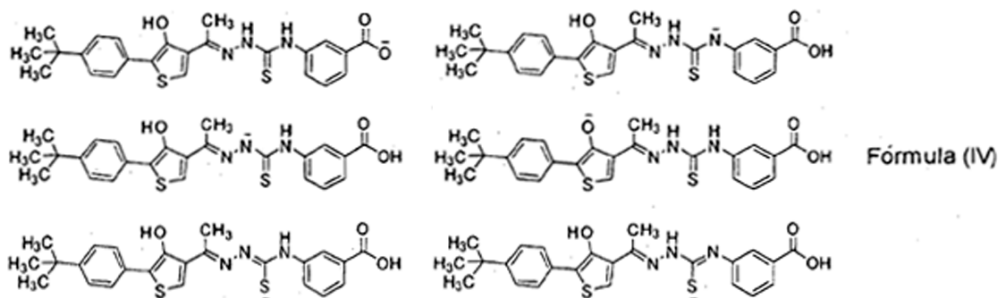
15 Las sales de aminas orgánicas y las sales de amonio cuaternario de la presente invención se expresan mediante la siguiente fórmula (I) mediante el uso de iones.

A^+B^- Fórmula (I)

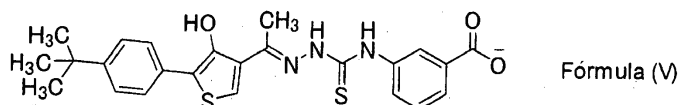
20 A^- es un anión orgánico n-valente obtenido mediante la eliminación de n iones de hidrógeno (en donde n es mayor que 0 y como máximo 4) a partir del Compuesto A, y son preferidos los aniones orgánicos en donde n es 1 o 2 representado por la siguiente fórmula (III).



25 Son particularmente preferidos los aniones orgánicos en donde n es 1 representados por la siguiente fórmula (IV).



Más preferido es el anión orgánico representado por la siguiente fórmula (V).



5

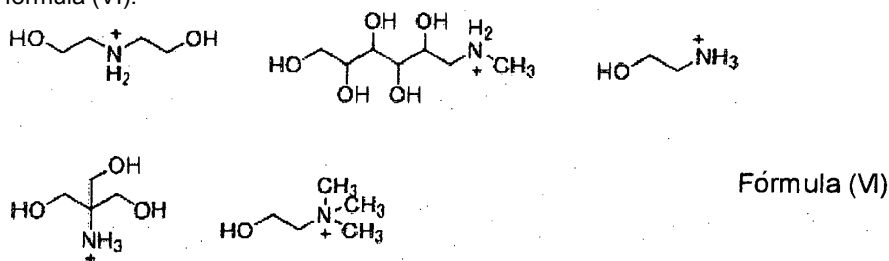
En la fórmula (I), B es una amina primaria, secundaria o terciaria que tiene n grupos amino o una sal de amonio cuaternario n-valente y puede ser una combinación de una amina orgánica idénticas, diferentes aminas orgánicas, una sal de amonio cuaternario idéntica y diferente sales de amonio cuaternario. Los ejemplos específicos preferidos incluyen aminas orgánicas que tienen un grupo hidroxilo y sales de amonio cuaternario que tienen un grupo hidroxilo, y los ejemplos específicos particularmente preferidos son diolamina, meglumina, etanolamina, trometamina y de colina, y los ejemplos específicos particularmente preferidos adicionales son las sales de etanolamina, trometamina y de amonio cuaternario que tienen un catión de colina.

10

15

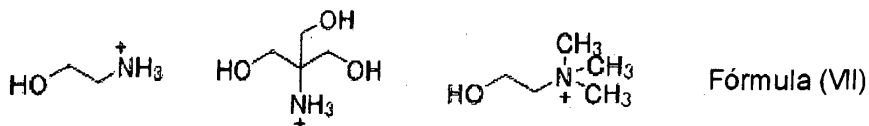
B⁺ es un catión de amonio orgánico generado mediante la adición de iones de hidrógeno a cada uno de los n grupos amino o es el resto catiónico en una sal de amonio cuaternario n-valente y puede ser un catión n-valente que consiste en la combinación de un catión de amonio orgánico idéntico, diferentes cationes de amonio orgánicos, un resto catiónico idéntico en una sal de amonio cuaternario y diferentes restos catiónicos en las sales de amonio cuaternario. Los ejemplos específicos preferidos son cationes de amonio orgánicos que tienen un grupo hidroxilo y restos catiónicos en las sales de amonio cuaternario que tienen un grupo hidroxilo. Los ejemplos específicos particularmente preferidos son los cationes de amonio orgánicos en donde n es 1 representados por la siguiente fórmula (VI).

20



25

Los ejemplos específicos particularmente preferidos adicionalmente son los cationes de amonio orgánico representados por la siguiente fórmula (VII).



30

El concepto de las sales de aminas orgánicas y las sales con iones de amonio cuaternario de la presente invención abarca los solvatos de las sales de aminas orgánicas y las sales con iones de amonio cuaternario. El disolvente en tales solvatos puede ser el disolvente utilizado en la producción de las sales de aminas orgánicas o las sales con iones de amonio cuaternario o que las acompaña después de su producción. Los ejemplos específicos del disolvente en tal solvato incluyen disolventes de tipo nitrilo tales como acetonitrilo, disolventes etéricos tales como tetrahydrofurano, disolventes cetónicos tales como acetona, disolventes alcohólicos tales como metanol y agua. Los disolventes que es probable que formen solvatos son acetonitrilo, tetrahydrofurano, acetona, metanol, 1-propanol y agua.

35

El disolvente utilizado en el método de producción de la presente invención es preferiblemente un disolvente acuoso, un éster acetato o agua, aunque se puede utilizar cualquier disolvente que no inhiba la reacción sin restricciones particulares. Es más preferiblemente acetonitrilo, acetona, una mezcla disolvente de acetona y agua, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol o acetato de etilo, más preferiblemente acetonitrilo, una mezcla disolvente de acetona y agua, tetrahidrofurano o 1-propanol.

Un disolvente acuoso significa un disolvente miscible con agua en cualquier proporción.

En el método de la presente invención, se pueden añadir una amina orgánica o una sal de amonio cuaternario al sistema de reacción en su forma original sin disolverlas en un disolvente o en forma de una solución de la sal de amina orgánica o de amonio cuaternario. Sin embargo, para la producción industrial, se prefiere añadir la sal de amina orgánica o de amonio cuaternario en forma de una solución en vista de la facilidad de manejo. El disolvente en una solución de la sal de amina orgánica o de amonio cuaternario es preferiblemente metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol o agua, más preferiblemente metanol o agua. En cuanto al orden de adición al sistema de reacción, la sal de amina orgánica o de amonio cuaternario se pueden añadir a una solución del Compuesto A, o el Compuesto A se puede añadir a una solución de la amina orgánica o sal de amonio cuaternario. Sin embargo, se prefiere añadir la sal de amina orgánica o de amonio cuaternario a una solución del Compuesto A.

En el método de producción de la presente invención, se prefiere recuperar la sal resultante mediante cristalización en vista de la producción industrial con un fácil manejo y producción de un producto que tiene propiedades deseadas.

Para la cristalización, se puede utilizar un disolvente mediocre. El disolvente mediocre es preferiblemente acetato de etilo, acetonitrilo, 1-propanol o 2-propanol, más preferiblemente acetonitrilo, 1-propanol o 2-propanol. El disolvente mediocre se añade preferiblemente poco a poco en pequeñas porciones. El uso de un disolvente que disuelve bien Compuesto A, y la sal de amina orgánica o de amonio cuaternario, pero apenas disuelve la sal de amina orgánica resultante o la sal con el ion de amonio cuaternario permite que el producto cristalice al mismo tiempo que se forma y sea recuperado en forma de cristales.

Para la cristalización, se pueden añadir cristales de siembra. Los cristales de siembra se pueden obtener por medio de métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, frotando la pared interna de un recipiente que contiene una solución del compuesto de interés con una espátula.

Específicamente, cuando la amina orgánica o sal de amonio cuaternario es etanolamina o colina, es posible obtener la sal de etanolamina o la sal de colina del Compuesto A en forma de cristales mediante el uso de acetonitrilo como disolvente. Cuando la amina orgánica es trometamina, es posible cristalizar la sal de trometamina del Compuesto A mediante el uso de tetrahidrofurano como disolvente y añadiendo acetonitrilo al disolvente después de la formación de la sal o mediante el uso de una mezcla disolvente de acetona y agua y remplazando la mezcla disolvente con 1-propanol después de la formación de la sal.

La reacción entre el Compuesto A y la sal de amina orgánica o de amonio cuaternario se puede llevar a cabo en una solución o suspensión de reacción a una temperatura entre el punto de congelación y el punto de ebullición del disolvente en el que transcurre la reacción, preferiblemente a una temperatura interna de -78°C a 80°C , más preferiblemente a una temperatura interna de 0°C a 70°C , particularmente preferiblemente a una temperatura interna de 10°C a 60°C . La cristalización de la sal de amina orgánica o la sal con iones de amonio cuaternario se puede llevar a cabo en una solución o suspensión a una temperatura del punto de congelación y el punto de ebullición del disolvente en el que se lleva a cabo la cristalización, preferiblemente a una temperatura interna de -78°C a 50°C , más preferiblemente a una temperatura interna de -10°C a 40°C , particularmente preferiblemente a una temperatura interna de 0°C a 30°C .

El Compuesto A y la sal de amina orgánica o de amonio cuaternario se pueden hacer reaccionar durante cualquier período de tiempo siempre y cuando no se produzca la descomposición, pero el tiempo de reacción es preferiblemente de 1 minuto a 5 horas, más preferiblemente de 1 minuto a 3 horas. Con el fin de cristalizar la sal de amina orgánica o la sal con el ion de amonio cuaternario, la sal se puede agitar durante cualquier período de tiempo siempre y cuando no se produzca la descomposición y se desarrolle la cristalización, pero el tiempo de agitación es preferiblemente de 1 hora a 48 horas, más preferiblemente de 2 horas a 24 horas.

En el método de la presente invención, como material de partida, se puede utilizar un solvato del Compuesto A. Los ejemplos específicos de un solvato de este tipo incluyen solvatos con metanol, 2-propanol, 2-butanol y similares. Los ejemplos específicos de la medicina de la presente invención incluyen medicamentos orales, tales como comprimidos, cápsulas, polvo, gránulos, píldoras y jarabe, medicamentos rectales, medicamentos percutáneos e inyectables.

El medicamento de la presente invención se puede usar combinado con otro agente terapéutico y se puede administrar en forma de un agente mixto.

5 El medicamento de la presente invención contiene una sal de amina orgánica o una sal con iones de amonio cuaternario del compuesto A como ingrediente activo.

10 El medicamento de la presente invención puede consistir en una sal orgánica o una sal con iones de amonio cuaternario del compuesto A solo. Sin embargo, el medicamento de la presente invención es preferiblemente una composición que contiene una sal de amina orgánica o una sal con iones de amonio cuaternario del compuesto A como ingrediente activo y otros componentes.

15 Tales composiciones se pueden preparar por medio de métodos convencionales mediante vehículos terapéuticamente aceptables. Es decir, para los medicamentos orales, se pueden utilizar vehículos habituales tales como excipientes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes, humectantes, plastificantes y agentes de recubrimiento. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos o pueden ser suministrados en forma de jarabes secos que se mezclan con agua u otros disolventes adecuados antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos habituales tales como agentes de suspensión, perfumes, diluyentes y emulsionantes. En el caso de la administración rectal, se pueden administrar en forma de supositorios. Los supositorios pueden utilizar una sustancia apropiada tal como manteca de cacao, sebo de laurina, Macrogol, glicerogelatina, Witepsol, estearato de sodio y mezclas de los mismos como base y pueden, si fuera necesario, contener un emulsionante, un agente de suspensión, un conservante y similares. Para los inyectables, se pueden utilizar ingredientes farmacéuticos tales como agua destilada para inyectables, solución salina fisiológica, solución de glucosa al 5%, propilenglicol y otros disolventes o agentes solubilizantes, un regulador de pH, un agente isotonzante y un estabilizador para formar formas de dosificación acuosas o formas de dosificación que necesitan la disolución antes de su uso.

20 El concepto de "el medicamento que contiene la sal de amina orgánica o la sal con el ion de amonio cuaternario como un ingrediente activo" de la presente invención puede también ser referido como "sales de aminas orgánicas o sales con iones de amonio cuaternario para su uso como medicamentos" o "un método para el tratamiento mediante el uso de sales de aminas orgánicas o sales con iones de amonio cuaternario".

30 Cuando el medicamento es un activador del receptor de trombopoyetina, la presente invención también puede ser referida como "sales de aminas orgánicas o sales con iones de amonio cuaternario para su uso como activadores del receptor de trombopoyetina" o "un método para el tratamiento mediante la activación del receptor de la trombopoyetina con una sal de amina orgánica o una sal con iones de amonio cuaternario".

35 Cuando el medicamento es un agente de aumento de plaquetas, la presente invención también puede ser referida como "sales de aminas orgánicas o sales con iones de amonio cuaternario para uso como agentes de aumento de plaquetas" o "un método para el tratamiento mediante el aumento de plaquetas con una sal de amina orgánica o una sal con iones de amonio cuaternario".

40 Cuando el medicamento es un agente terapéutico para la trombocitopenia, la presente invención también puede ser descrita como "sales de aminas orgánicas o sales con iones de amonio cuaternario para uso como agentes terapéuticos para la trombocitopenia" o "un método para tratar trombocitopenia mediante el uso de una sal de amina orgánica o una sal con iones de amonio cuaternario".

45 La dosis del medicamento de la presente invención para la administración a seres humanos es habitualmente de aproximadamente de 0,1 a 1000 mg/ser humano/día en el caso de los fármacos orales o de la administración rectal y de aproximadamente 0,05 mg a 500 mg/ser humano/día en el caso de los inyectables, aunque depende de la edad y de las condiciones del paciente. Los intervalos mencionados anteriormente son meros ejemplos, y la dosis debe ser determinada a partir de las condiciones del paciente.

50 Se utilizan las sales de aminas orgánicas o las sales con iones de amonio cuaternario de la presente invención y los medicamentos que contienen la sal de amina orgánica o la sal con iones de amonio cuaternario como ingredientes activos cuando se espera que el uso de un compuesto que tiene afinidad por el receptor de trombopoyetina y actúa como agonista del receptor de trombopoyetina mejore las condiciones patológicas, es decir, prevenga, trate o mejore las enfermedades contra las que es eficaz la activación del receptor de trombopoyetina. Los ejemplos específicos de tales enfermedades incluyen trastornos hematológicos acompañados de recuentos anormales de plaquetas. Específicamente, son eficaces para la terapia o la prevención de enfermedades humanas y de mamíferos causadas por megacariopoyesis anormal, especialmente aquellas acompañadas por trombocitopenia. Los ejemplos de tales enfermedades incluyen la trombocitopenia que acompaña la quimioterapia y/o radioterapia del cáncer, la trombocitopenia que acompaña a la terapia antiviral para enfermedades tales como la hepatitis C, la trombocitopenia causada por el trasplante de médula ósea, cirugía e infecciones graves, o la hemorragia gastrointestinal, pero tales enfermedades no se limitan a las mencionadas. Trombocitopenias típicas tales como la anemia aplásica, la púrpura

trombocitopénica idiopática, el síndrome mielodisplásico, las enfermedades hepáticas, la infección por VIH y la deficiencia de trombopoyetina también son dianas del medicamento de la presente invención. La presente invención puede ser utilizado como un movilizador de células madre periféricas, un inductor de diferenciación de células de leucemia megacarioblástica o megacariocítica y un agente de aumento de plaquetas de donantes de plaquetas. Además, las aplicaciones potenciales incluyen la angiogénesis terapéutica basada en la diferenciación y la proliferación de células vasculares endoteliales y células progenitoras endoteliales, la prevención y la terapia de la arteriosclerosis, el infarto de miocardio, la angina inestable, la enfermedad oclusiva arterial periférica, pero no hay ninguna restricción.

10 Ejemplos

Ahora, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los Ejemplos de Síntesis, los Ejemplos de Ensayo y los Ejemplos de Formulación. Sin embargo, debe entenderse que la presente invención no está en modo alguno restringida por estos Ejemplos específicos.

En los Ejemplos, LC denota cromatografía líquida, HPLC denota cromatografía líquida de alta resolución, MS denota la espectrometría de masas, LC/MS denota cromatografía líquida - espectrometría de masas, LC/MS/MS denota cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem, TG denota termogravimetría, C_{max} denota concentración plasmática máxima, T_{max} denota tiempo hasta la concentración plasmática máxima y AUC denota el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo.

Los análisis instrumentales se llevaron a cabo bajo las siguientes condiciones con los siguientes aparatos.

El RMN H¹ se midió a 300 MHz.

La TG se realizó utilizando TG8120 (Rigaku Corporation).

Ejemplo sintético de referencia 1

Ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil)amino}benzoico

El ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil)amino}benzoico ácido se preparó de acuerdo con US 2006094694.

Ejemplo sintético de referencia 2

3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-Butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil)amino}benzoato de potasio

El 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil)amino}benzoato de potasio se preparó de acuerdo con el documento US 2006094694.

Ejemplo de síntesis 1

Sal de etanolamina de ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil)amino}benzoico

Una suspensión de ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil)amino}benzoico (10,25 g, 21,92 mmoles) en acetonitrilo (218 ml) se agitó con una solución de etanolamina (1,47 g, 24,07 mmoles) en metanol (24,0 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas y 50 minutos. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó a presión reducida para obtener 10,88 g del producto deseado (rendimiento 94%).

Morfología: sólido amarillo pálido

RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,30 (9H, s), 2,39 (3H, s), 2,84 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,56 (2H, t, J = 5,0 Hz), 7,27 (1 H, dd, J = 8,0 y 7,5 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,46 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,62 (1 H, s), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,91 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,50 (1 H, s)

Ejemplo de síntesis 2

Sal de trometamina de ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil)amino}benzoico

Una solución de ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil)amino}benzoico (9,4 g, 20,1 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) se agitó con una solución acuosa (20 ml) de trometamina (2,7 g, 22,3 mmoles) y después con acetonitrilo (400 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó a presión reducida para obtener 11,3 g del

producto deseado (rendimiento 95%).

Morfología: sólido de color blanco a verde amarillento pálido

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,30 (9H, s), 2,38 (3H, s), 3,45 (6H, s), 7,29 (1H, dd, J = 8,0 y 7,5 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,64 (1 H, s), 7,72 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,89 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,51 (1 H, s)

5

Ejemplo de síntesis 3

Sal de trometamina de ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil)amino}benzoico

10

Una solución de ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil)amino}benzoico (4,7 g, 10,0 mmoles) en una mezcla de acetona (130 ml) y agua (5,2 ml) se agitó con una solución acuosa (4,7 ml) de trometamina (1,27 g, 10,5 mmoles) a 50°C durante 30 minutos. El disolvente se reemplazó por 1-propanol, y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener 5,14 g del producto deseado (rendimiento 91%).

15

Morfología: sólido de color amarillo pálido

Ejemplo de síntesis 4

Sal de colina de ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil)amino}benzoico

20

Una suspensión de 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil)amino}benzoico (9,40 g, 20,11 mmoles) en acetonitrilo (300 ml) se agitó con solución 3,5 M de colina en metanol (6,11 ml, 21,39 mmoles) a temperatura ambiente durante 40 minutos, y después con cristales de siembra (aproximadamente 10 mg) a temperatura ambiente durante 15 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó a presión reducida para obtener 10,05 g del producto deseado (rendimiento 82,3%).

25

Morfología: sólido de color amarillo pálido

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,30 (9H, s), 2,39 (3H, s), 3,10 (9H, s), 3,37-3,40 (2H, m), 3,80-3,85 (2H, m), 7,24 (1 H, dd, J = 8,1 y 7,5 Hz), 7,38-7,41 (3H, m), 7,55 (1 H, s), 7,74 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,92 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,61 (1 H, s)

30

Ejemplo de ensayo 1

Prueba de absorción oral en perros

35

La forma libre (Compuesto A), la sal de potasio, las sales de aminas orgánicas (sal de etanolamina y trometamina sal) y la sal de ion de amonio cuaternario (sal de colina) de ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil)amino}benzoico en cápsula se administraron por vía oral a perros beagle a una dosis de 360 mg/perro. 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la administración, se recogió sangre para obtener muestras de plasma. Sus concentraciones en plasma de perro se midieron mediante LC/MS/MS. Utilizando las concentraciones en plasma obtenidas, se calcularon la concentración plasmática máxima (Cmax), el tiempo hasta la concentración plasmática máxima (Tmax) y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo. La Fig. 1 muestra los perfiles de las concentraciones plasmáticas - tiempo del Compuesto A, la sal de potasio y diversas sales de aminas orgánicas y sales de amonio cuaternario después de la administración oral a perros a una dosis de 360 mg/perro.

45

En la Fig. 1, * representa el compuesto A (ácido libre), ◆ representa la sal de potasio (sal de potasio), □ representa la sal de colina (sal de colina), ▲ representa etanolamina (Sal de Etanolamina), y ○ representa la sal de trometamina (Sal de Trometamina).

50

Las sales de aminas orgánicas y la sal de ion de amonio cuaternario de la presente invención mostraron propiedades farmacocinéticas mucho mejores que el Compuesto A y la sal de potasio descritos en el documento WO04/108683. Es decir, en términos de concentración máxima en plasma, mientras que la sal de potasio fue 7,2 veces mejor que el Compuesto A, las sales de aminas orgánicas y la sal de ión de amonio cuaternario de la presente invención mostraron mejoras marcadas y fueron de 1,7 a 2,2 veces mejores que la sal de potasio y de 12,0 a 15,7 veces mejores que el Compuesto A. En términos de área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo, mientras que la sal de potasio fue 6,3 veces mejor que el Compuesto A, las sales de aminas orgánicas y la sal de ión de amonio cuaternario de la presente invención mostró mejoras notables y fueron de 2,9 a 4,4 veces mejores que la sal de potasio y de 18,4 a 27,6 veces mejores que el Compuesto A. Los propiedades farmacocinéticas notablemente mejoradas, como se describió anteriormente, de las sales de aminas orgánicas y la sal de ion de amonio cuaternario (especialmente la sal de colina, la sal de etanolamina y la sal de trometamina) fueron inesperadas incluso para los expertos en la técnica, y los datos demuestran la utilidad de la presente invención.

55

60

En los siguientes Ejemplos de Ensayo 2 a 4, la estabilidad de la sal de etanolamina (1), sal de trometamina (2), sal

de colina (3) y sal de potasio (4) del ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil]amino}benzoico a la temperatura, la humedad y la luz se evaluó, por medio del aumento de sustancia relacionada (%), el cambio de peso (%) o el cambio de pérdida de TG (%) a través de la selección adecuada.

5 Aumento de sustancia relacionada (%)

Cada muestra se analizó por medio de cromatografía líquida de alto rendimiento antes y después del tratamiento, y se calcularon la suma de los porcentajes de área para los análogos en cada muestra.

10 Columna: columna L ODS (Chemicals Evaluation and Research Institute, Japón diámetro interno de 4,6 mm, longitud 250 mm)
 Detector: absorciómetro UV (longitud de onda; 254 m)
 Temperatura de la columna: 40°C
 Velocidad de flujo: 1,0 mUmin
 15 Volumen de inyección: 10 µl
 Fase móvil:
 (a) Tampón de formiato de amonio 0,01 M (pH 3,0)
 (b) acetonitrilo

20 Las mediciones se llevaron a cabo con un gradiente entre las soluciones (a) y (b) anteriores.

Un aumento de sustancias relacionadas desde el valor inicial sugiere la posibilidad de degradación del compuesto, y por lo tanto, el aumento de sustancias relacionadas es una indicación de la estabilidad de un compuesto.

25 Cambio de peso (%);

Cada muestra se pesa antes y después del tratamiento, y el aumento de peso se calculó en porcentaje de la diferencia de peso. La magnitud del cambio de peso durante el tratamiento es una indicación de la estabilidad de un compuesto.

30 Cambio de pérdida de TG (%);

Se pesaron aproximadamente 5 mg de cada muestra antes y después del tratamiento y se pusieron en un recipiente de aluminio, y las mediciones de TG se realizaron dejando la bandeja abierta. La tasa de pérdida de TG de cada muestra se calculó en porcentaje (%). Las condiciones de medición se muestran a continuación.

35 Condiciones de medición;

Aparato: TG8120 (Rigaku Corporation)
 Intervalo de medición: de la temperatura ambiente a 105°C
 40 Velocidad de calentamiento: 5°C/min
 Atmósfera: aire 50 mL/min

45 Un aumento en la pérdida de TG desde el valor inicial indica posibilidad de absorción de humedad y degradación de un compuesto. Por lo tanto, la magnitud del cambio en la pérdida de TG es una indicación de la estabilidad de un compuesto.

Los valores iniciales de la pérdida de TG y las sustancias relacionadas para cada muestra se muestran en la Tabla 1.

50 (Tabla 1)

	(1)	(2)	(3)	(4)
Sustancias relacionadas (%)	0,34	0,07	0,34	1,86
Pérdida de TG (%)	0,64	0,11	1,19	3,18

Ejemplo de ensayo 2

Prueba de estabilidad térmica

55 La estabilidad térmica de la sal de etanolamina (1), la sal de trometamina (2), sal de colina (3) y la sal de potasio (4) del ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil]amino}benzoico se evaluó como sigue.

(Tratamiento)

5 Cada muestra se colocó en un recipiente de vidrio de color pardo, y el recipiente se dejó a 60°C durante 2 semanas, sin control de la humedad. Al cabo de 2 semanas, la muestra se retiró, y se evaluó el aumento de sustancias relacionadas (%).

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

(Tabla 2)

Aumento de sustancia relacionada	0,16	-0,01	-0,01	2,46
----------------------------------	------	-------	-------	------

10 Las sales de aminas orgánicas y la sal de amonio cuaternario de la presente invención mostraron un aumento de sustancias relacionadas mucho menor que la sal de potasio y una notable estabilidad en las condiciones utilizadas en la prueba de estabilidad térmica.

15 Ejemplo de ensayo 3

Prueba de higroestabilidad

20 La higroestabilidad de la sal de etanolamina (1), la sal de trometamina (2), la sal de colina (3) y la sal de potasio (4) del ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil)amino}benzoico se evaluó como sigue.

(Tratamiento)

25 Se colocó aproximadamente 1 g de cada muestra en un recipiente de vidrio transparente y se mantuvo a 25°C/90% HR (humedad relativa) durante 2 semanas dejando abierto el recipiente. Al cabo de 2 semanas, la muestra se retiró, y se evaluó el aumento de sustancia relacionada (%), el cambio de peso (%) y el cambio en la pérdida de TG (%). Los resultados se muestran en la Tabla 3.

30 (Tabla 3)

	(1)	(2)	(3)	(4)
Aumento de sustancia relacionada	0,04	-0,03	-0,01	0,39
Cambio de peso	0,29	0,00	0,10	23,22
Cambio en la pérdida de TG	-0,26	-0,13	0,66	7,86

35 Las sales de aminas orgánicas y la sal de amonio cuaternario de la presente invención mostraron aumentos de sustancias relacionadas, cambios de peso y cambio en la pérdida de TG mucho menores que la sal de potasio y una notable estabilidad en las condiciones utilizadas en la higroestabilidad. Los datos muestran que las sales de aminas orgánicas y la sal de amonio cuaternario de la presente invención son muy útiles en comparación con la sal de potasio.

Ejemplo de ensayo 4

40 Prueba de fotoestabilidad

45 La fotoestabilidad de la sal de etanolamina (1), la sal de trometamina (2), la sal de colina (3) y la sal de potasio (4) del ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbonotioil)amino}benzoico se evaluó como sigue.

(Tratamiento)

50 Se colocó aproximadamente 1 g de cada muestra en un recipiente de vidrio transparente a 25°C/60% HR (humedad relativa) dejando abierto el recipiente y se irradió con luz de 200 W · h · m² durante 57 horas. Después de 2 semanas, la muestra se retiró, y se evaluó el aumento de sustancia relacionada (%), el cambio de peso (%) y el cambio en la pérdida de TG (%). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

(Tabla 4)

	(1)	(2)	(3)	(4)
Aumento de sustancia relacionada	-0.01	0.01	0.00	0.27
Cambio de peso	0.23	0.01	0.17	9.36
Cambio pérdida TG	-0.25	-0.13	0.58	3.16

5 Las sales de aminas orgánicas y la sal de amonio cuaternario de la presente invención mostraron aumentos de sustancia relacionada, cambios de peso y cambio en la pérdida de TG mucho menores que la sal de potasio y una notable estabilidad en las condiciones utilizadas en la prueba de fotoestabilidad.

Ejemplo de formulación 1

10 Se prepara una preparación de gránulos que contiene los siguientes ingredientes.

Ingredientes

Compuesto representado por la fórmula (I)	10 mg
Lactosa	700 mg
Almidón de maíz	274 mg
HPC-L	16 mg
	1000 mg

15 Un compuesto representado por la fórmula (I) y la lactosa se tamizan a través de un tamiz de malla 60. El almidón de maíz se tamiza a través de un tamiz de malla 120. Se mezclan en un mezclador de tipo V. La mezcla en polvo se amasa con una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad (HPC-L), se granula (granulación por extrusión, tamaño de troquel 0,5-1 mm) y se secó. Los gránulos secos resultantes se tamizaron a través de un tamiz con movimiento oscilante (malla 12/60) para obtener una preparación de gránulos.

20 Ejemplo de formulación 2

Se prepara una preparación en polvo para encapsulamiento que contiene los siguientes ingredientes.

Ingredientes

Compuesto representado por la fórmula (I)	10 mg
Lactosa	79 mg
Almidón de maíz	10 mg
Estearato de magnesio	1 mg
	100 mg

30 Un compuesto representado por la fórmula (I) y la lactosa se tamizan a través de un tamiz de malla 60. El almidón de maíz se tamiza a través de un tamiz de malla 120. Se mezclan con estearato de magnesio en un mezclador de tipo V. El polvo al 10% se coloca en cápsulas de gelatina dura del Núm. 5, 100 mg cada una.

Ejemplo de formulación 3

Se prepara una preparación de gránulos para encapsulamiento que contiene los siguientes ingredientes.

35 Ingredientes

Compuesto representado por la fórmula (I)	15 mg
Lactosa	90 mg
Almidón de maíz	42 mg

HPC-L	3 mg
	150 mg

- 5 Un compuesto representado por la fórmula (I) y la lactosa se tamizan a través de un tamiz de malla 60. El almidón de maíz se tamiza a través de un tamiz de malla 120. Se mezclan en un mezclador de tipo V. La mezcla en polvo se amasa con una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad (HPC-L), se granula y se seca. Los gránulos secos resultantes se tamizan a través de un tamiz con movimiento oscilante (malla 12/60). Los gránulos se colocan en cápsulas duras de Núm. 4, 150 mg cada una.

Ejemplo de formulación 4

- 10 Se prepara una preparación de comprimidos que contiene los siguientes ingredientes.

Ingredientes

Compuesto representado por la fórmula (I)	10 mg
Lactosa	90 mg
Celulosa microcristalina	30 mg
Estearato de magnesio	5 mg
CMC-Na	15 mg
	150 mg

- 15 Un compuesto representado por la fórmula (I), lactosa, celulosa microcristalina y CMC-Na (sal de sodio de carboximetilcelulosa) se tamiza a través de un tamiz de malla 60 y se mezclan. La mezcla de polvo se mezcla con estearato de magnesio para proporcionar una mezcla de polvo a granel. La mezcla de polvo se comprime directamente en comprimidos de 150 mg.

- 20 Ejemplo de formulación 5

Una preparación intravenosa se prepara como sigue.

Compuesto representado por la fórmula (I)	100 mg
Glicérido de ácidos grasos saturados	1000 ml

- 25 Las soluciones que tienen la composición mencionada anteriormente se administran usualmente a un paciente por vía intravenosa a una velocidad de 1 ml por 1 minuto.

Aplicabilidad industrial

- 30 Las sales de aminas orgánicas y las sales con iones de amonio cuaternario de la presente invención son útiles como ingredientes activos de medicamentos tales como activadores del receptor de trombopoyetina y agentes de aumento de plaquetas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una sal de amina orgánica o una sal con iones de amonio cuaternario de ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbono-tioil]amino}benzoico.
2. La sal de amina orgánica o la sal con el ion de amonio cuaternario de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la amina orgánica o la sal de amonio cuaternario es una amina orgánica o sal de amonio cuaternario que tiene un grupo hidroxilo.
- 10 3. La sal de amina orgánica o la sal con el ion de amonio cuaternario de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la amina orgánica o la sal de amonio cuaternario que tiene un grupo hidroxilo es etanolamina, trometamina o colina.
- 15 4. La sal orgánica de amina o la sal con el ion de amonio cuaternario de acuerdo con la reivindicación 1, que es la sal de etanolamina de ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbono-tioil]amino}benzoico.
- 20 5. La sal orgánica de amina o la sal con el ion de amonio cuaternario de acuerdo con la reivindicación 1, que es la sal de trometamina de ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbono-tioil]amino}benzoico.
6. La sal orgánica de amina o la sal con el ion de amonio cuaternario de acuerdo con la reivindicación 1, que es la sal de colina de ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbono-tioil]amino}benzoico.
- 25 7. Un medicamento que contiene la sal de amina orgánica o la sal con el ion de amonio cuaternario como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6 como ingrediente activo.
8. El medicamento de acuerdo con la Reivindicación 7, que es un activador del receptor de trombopoyetina.
- 30 9. El medicamento de acuerdo con la Reivindicación 7, que es un agente de aumento de plaquetas.
- 35 10. Un método para producir una sal de amina orgánica o una sal con iones de amonio cuaternario de ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbono-tioil]amino}benzoico, que comprende hacer reaccionar el ácido 3-(((2E)-2-{1-[5-(4-t-butilfenil)-4-hidroxi-3-tienil]etiliden}hidrazino)carbono-tioil]amino}benzoico con una amina orgánica o una sal de amonio cuaternario en un disolvente.
- 40 11. El método de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde la reacción se lleva a cabo de 0 a 70°C, y la sal de amina orgánica resultante o la sal con el ion de amonio cuaternario se cristaliza.
12. El método de acuerdo con la Reivindicación 10 o la Reivindicación 11, en donde la amina orgánica o la sal de amonio cuaternario es etanolamina, trometamina o colina.
- 45 13. El método de acuerdo con la Reivindicación 10 o la Reivindicación 11, en donde la amina orgánica es etanolamina, y el disolvente es acetonitrilo.
- 50 14. El método de acuerdo con la Reivindicación 10 o la Reivindicación 11, en donde la amina orgánica es trometamina, el disolvente es tetrahidrofurano, y después de la formación de la sal de amina orgánica, la sal de amina orgánica se cristaliza mediante la adición de acetonitrilo al disolvente.
15. El método de acuerdo con la Reivindicación 10 o la Reivindicación 11, en donde la amina orgánica es trometamina, el disolvente es una mezcla disolvente de acetona y agua, y después de la formación de la sal de amina orgánica, la sal de amina orgánica se cristaliza reemplazando el disolvente por 1-propanol.
- 55 16. El método de acuerdo con la Reivindicación 10 o 11, en donde la amina orgánica o la sal de amonio cuaternario es colina, y el disolvente es acetonitrilo.

Fig. 1

