

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 067**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2009 E 09730279 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2285799**

54 Título: **Método para preparar monohidrato de argatrobán**

30 Prioridad:

07.04.2008 IT PD20080106

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

02.06.2015

73 Titular/es:

**LUNDBECK PHARMACEUTICALS ITALY S.P.A.
(100.0%)
Via Quarta Strada 2
35129 Padova, IT**

72 Inventor/es:

**ZANON, JACOPO;
LIBRALON, GIOVANNA y
NICOLE', ANDREA**

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

Observaciones :

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

ES 2 537 067 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

Método para preparar monohidrato de argatrobán

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a un método para preparar monohidrato de argatrobán. Dicho método permite que se obtenga el argatrobán en tres formas cristalinas diferentes, es decir, en la forma de monohidrato de argatrobán, de argatrobán purificado y de argatrobán anhidro, teniendo cada uno características físico-químicas específicas y nuevas. La presente invención también se refiere a una forma aislada diferente, es decir argatrobán purificado.

Estado de la técnica

15 [0002] La patente de EEUU 4.201.863 (6 de mayo de 1980) y el documento EP 8746 (presentado el 22 de agosto de 1979 con prioridad en base a la solicitud para la patente de EEUU citada) describe una clase de fármacos de N²-arilsulfonil-L-argininamida, con actividad anti-trombótica, y los procesos para obtenerlos. De éstos, se describe el compuesto ácido 4-metil-1-[N²-(3-metil-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonil)-L-arginil]-2-piperidín carboxílico (argatrobán, mezcla de isómeros). El proceso descrito comprende la síntesis de un intermedio N^G-sustituido-N²-quinolinsulfonil-L-argininamida a partir del que se obtiene el compuesto deseado por hidrogenólisis o acidólisis catalizadas e hidrogenización catalizada. Las condiciones generales proporcionadas para la hidrogenólisis y la reacción de hidrogenación son: i) disolventes inertes (metanol, etanol, tetrahydrofurano o dioxano); ii) presencia de un catalizador (níquel Raney, paladio, platino, rutenio, rodio); (iii) atmósfera de nitrógeno a una presión de entre 0,098 y 9,806 MPa y preferentemente entre 0,490 y 4,903 MPa; iv) temperatura entre 0 °C y 200 °C y preferentemente entre 50 °C y 150 °C; v) tiempo de reacción de 2 horas a 120 horas. El producto bruto obtenido se purifica después por trituración o por re-cristalización a partir de éter de dietilo-tetrahydrofurano, éter de dietilo-metanol o a partir de agua-metanol o por cromatografía. No se da ejemplo de esta etapa de purificación. En particular, tanto el documento US 4.210.863 como el documento EP 8746 en el ejemplo 1 (E) describen la preparación del argatrobán, una mezcla de isómeros. Este compuesto se obtiene en una forma amorfa por hidrogenación del ácido [N^G-nitro-N²-(3-metil-8-quinolinsulfonil)-L-arginil]-4-metil-2-piperidín carboxílico en etanol en presencia de Pd/C con una presión de hidrógeno de 0,980 MPa a 100 °C durante 8 horas. El catalizador se retira por filtración de la solución de etanol que se evapora después sin etapas de purificación y/o re-cristalización adicionales. En la patente de EEUU en cuestión como en realidad en la solicitud de patente EP 8746, no se hace mención a las formas polimorfas de los compuestos y, para el compuesto obtenido, se informa de las siguientes características: Sólido amorfo, I.R. (KBr) (cm⁻¹) 3400; 1620; 1460; 1380; Composición molecular (%): teórica C 54,31; H 7,13; N 16,52; encontrada (%) C 54,01; H 6,98; N 16,61.

40 [0003] El documento US 4.258.192 (24 de marzo de 1981) (continuación en parte de la solicitud de patente US 4.201.863 anteriormente citada) y la misma solicitud de patente EP 8746 describen los estereoisómeros y la preparación de los mismos, incluyendo el argatrobán usado como un principio activo en los medicamentos, es decir, el estereoisómero ácido (2*R*,4*R*)-4-metil-1-[N²-(3-metil-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonil)-L-arginil]-2-piperidín carboxílico, con las siguientes características: punto de fusión (p.f.). 188-191 °C; I.R. (KBr) (cm⁻¹) 3400, 1620, 1460, 1380; Composición molecular (%): teórica C 54,31; H 7,13; N 16,52; encontrada (%) C 54,05; H 6,94; N 16,65. El compuesto se prepara de acuerdo con la descripción dada en los ejemplos 1 (E) en el documento US 4.258.192 y 2 (E) y 3 en el documento EP 8746 respectivamente por hidrogenación del ácido (2*R*,4*R*) 1-[N^G-nitro-N²-(3-metil-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonil)-L-arginil]-2-piperidín carboxílico en etanol en presencia de ácido acético catalizada por Pd/C. Después de filtrar la masa para retirar el catalizador, el disolvente se evapora y el resto se suspende en cloroformo, la solución se trata con una solución de bicarbonato sódico saturada o una solución de hidróxido sódico 1 N y después de lavar, el disolvente se evapora. El compuesto se re-cristaliza después a partir de etanol. De nuevo en este caso, no se hace referencia a la obtención de las formas polimorfas monohidratadas.

55 [0004] Dichas formas polimorfas se describen en su lugar en la publicación Biochem. Biophys. Res. Comm. 1981, 101, 440-446 en el contexto de la preparación de estereoisómeros. La polimorfía monohidratada del estereoisómero (2*R*,4*R*) se prepara por re-cristalización a partir de etanol/agua y las características informadas son: p.f. 176-180 °C; [α]_D²⁷ + 76,1 ° (c 1, HCl 0,2 N).

60 [0005] El documento US 5.925.760 (20 de julio de 1999) y el documento EP 0823430 (presentado el 4 de agosto, 1997) posteriormente describe un nuevo método para preparar argatrobán por medio de un nuevo intermedio N²-(3-metil-8-quinolinsulfonil)-N^G nitro-L-arginina. En particular la patente hace referencia a la preparación de una forma monohidratada cristalina a partir de argatrobán, refiriéndose de nuevo a los ejemplos (D) y (E) de la patente Japonesa con N° de publicación (Hei)-2-31055/1990 y genéricamente a un espectro de I.R. idéntico a aquel del compuesto argatrobán disponible en el mercado. El ejemplo relevante en la publicación de patente citada es el ejemplo (E), mientras que el ejemplo (D) se refiere a la preparación de ácido (2*R*,4*R*)-1-[N^G-nitro-N²-(3-metil-8-quinolinsulfonil)-L-arginil]-4-metil-2-piperidín carboxílico. Este compuesto representa el compuesto de partida para la preparación de argatrobán por reducción catalítica en presencia de Pd/C. El argatrobán bruto obtenido se purifica después por extracción con cloroformo, se trata con una solución saturada de bicarbonato sódico y, después de la

evaporación del disolvente, se re-cristaliza a partir de etanol o a partir de alcohol en agua al 15 %. Nótese sin embargo que la patente japonesa no hace mención a la forma monohidratada del argatrobán que se obtiene y que para el compuesto se informan las siguientes características: *p.f.* 188-191 °C; *composición molecular (teórica/encontrada) (%)*: C 54,31/54,01; H 7,13/6,98; N 16,52/16,61; *I.R. (KBr) (cm⁻¹)* 3400; 1620; 1460; 1380. Estos datos analíticos, con la excepción del punto de fusión no informado, son los mismos que aquellos indicados en los documentos de patentes citados que describen una mezcla de los isómeros de argatrobán ácido (2*R*,4*R*)-4-metil-1-[N²-(3*S*-metil-1,2,3,4-tetrahidro-8-quinolinsulfonil)-L-arginil]-2-piperidín carboxílico y ácido (2*R*,4*R*)-4-metil-1-[N²-(3*R*-metil-1,2,3,4-tetrahidro-8-quinolinsulfonil)-L-arginil]-2-piperidín carboxílico, pero no corresponden a los puntos de fusión dados en la publicación, siendo el único documento que identifica la forma monohidratada del argatrobán.

[0006] Más recientemente, la solicitud de patente CN 1.951.937 (fecha de envío 10 de noviembre de 2006) describía un método para preparar argatrobán hidratado tratando el argatrobán con grandes cantidades de agua (más de 60 y hasta 80 volúmenes de agua destilada por gramo de argatrobán) a una temperatura de 80-100 °C durante un tiempo de 0,5-1 hora y con cristalización por enfriamiento. El contenido en agua informado está comprendido entre el 3,3 y el 3,8 % y la relación de dextroisómero *R* a levoisómero *S* es *R*:*S* = 63-67 : 37-33. El argatrobán es un compuesto de amplio uso terapéutico, razón por la cual todavía existe la necesidad de proporcionar un compuesto de calidad farmacéuticamente aceptable obtenido mediante métodos fácilmente industrializados y económicamente adecuados. Con respecto al monohidrato, esta forma es preferentemente para el fin de la aplicación ya que la forma anhidro es inestable y tiende a volverse hidratada y/o húmeda. Además cristaliza solo con dificultad en la relación correcta entre los diastereoisómeros.

[0007] Un primer propósito principal de la presente invención es por lo tanto proporcionar un método para preparar monohidrato de argatrobán que se pueda usar como principio activo de calidad farmacéutica para la preparación de fármacos patentados. Un propósito adicional es obtener dicho principio activo por un proceso de síntesis y purificación que permita obtenerlo con un buen rendimiento y una pureza muy alta.

Sumario

[0008] Para los fines previamente indicados el método de preparación de monohidrato de argatrobán de acuerdo con la invención consiste en preparar argatrobán bruto, preferentemente partiendo del compuesto ácido (2*R*,4*R*)-1-[N^G-nitro-N²-(3-metil-8-quinolinsulfonil)-L-arginil]-4-metil-2-piperidín carboxílico de acuerdo con el proceso de síntesis conocido de hidrogenación catalizada e hidrogenólisis, después tratándolo para purificarse y separarse de la masa de reacción en la forma monohidratada por cristalización controlada en un disolvente de metanol/agua. Preferentemente el monohidrato de argatrobán se prepara separando un intermedio que consiste en argatrobán purificado que se trata después para transformarse en la forma monohidratada por el proceso previamente mencionado de cristalización a partir de metanol/agua. La preparación por separación del intermedio purificado ha de preferirse, ya que este intermedio presenta características nuevas y distintivas y permite que se obtenga el monohidrato de argatrobán con alta pureza y con la correcta relación de diastereoisómeros.

[0009] Además, se ha encontrado sorprendentemente que un argatrobán anhidro que tiene características químicas nuevas y distintivas puede obtenerse posteriormente a partir de monohidrato de argatrobán.

[0010] En un primer aspecto la invención desde ahora se refiere a la preparación de monohidrato de argatrobán y opcionalmente al argatrobán anhidro.

[0011] Por lo tanto, la presente invención proporciona un método para preparar monohidrato de argatrobán que comprende al menos la etapa de:

- concentrar una masa de reacción que contiene argatrobán bruto hasta un resto agitable;
- disolver el resto que contiene argatrobán bruto con un disolvente orgánico y separar un argatrobán purificado por cristalización tratando la solución orgánica con un medio disolvente de cristalización seleccionado de isopropanol y normal-propanol;
- separar el monohidrato de argatrobán re-cristalizando el argatrobán purificado aislado en la etapa precedente a partir de una solución mezcla de metanol y agua añadiendo un carbón decolorante, calentando la masa a la temperatura de reflujo, después sometiendo a filtrado del carbono y a enfriamiento controlado y gradual desde la temperatura de reflujo hasta una temperatura entre 15-25 °C en un tiempo comprendido entre 11-17 horas.

[0012] El precipitado cristalino que consiste en monohidrato de argatrobán, obtenido por el modo continuo o bien en dos etapas separando el intermedio de argatrobán purificado, puede secarse en flujo de nitrógeno o al vacío a una temperatura comprendida entre 50 °C y 80 °C durante al menos 8 horas. Sometiendo el monohidrato de argatrobán obtenido a re-cristalización a partir de agua enfriando rápidamente a una temperatura de 15 °C en un tiempo no mayor de 2 minutos, puede obtenerse el argatrobán anhidro, que se muestra que posee las nuevas características físico-químicas.

[0013] En un segundo aspecto, por lo tanto, la invención se refiere al argatrobán purificado obtenido y aislado que tiene las características físico-químicas descritas a continuación e informadas en la reivindicación que sigue.

[0014] Las ventajas a conseguir con la presente invención serán claras para un experto en la materia a partir de la descripción detallada que sigue de las realizaciones particulares del método y a partir de los compuestos a obtener con ellas dados como ejemplos no limitantes, con referencia a las siguientes figuras.

5

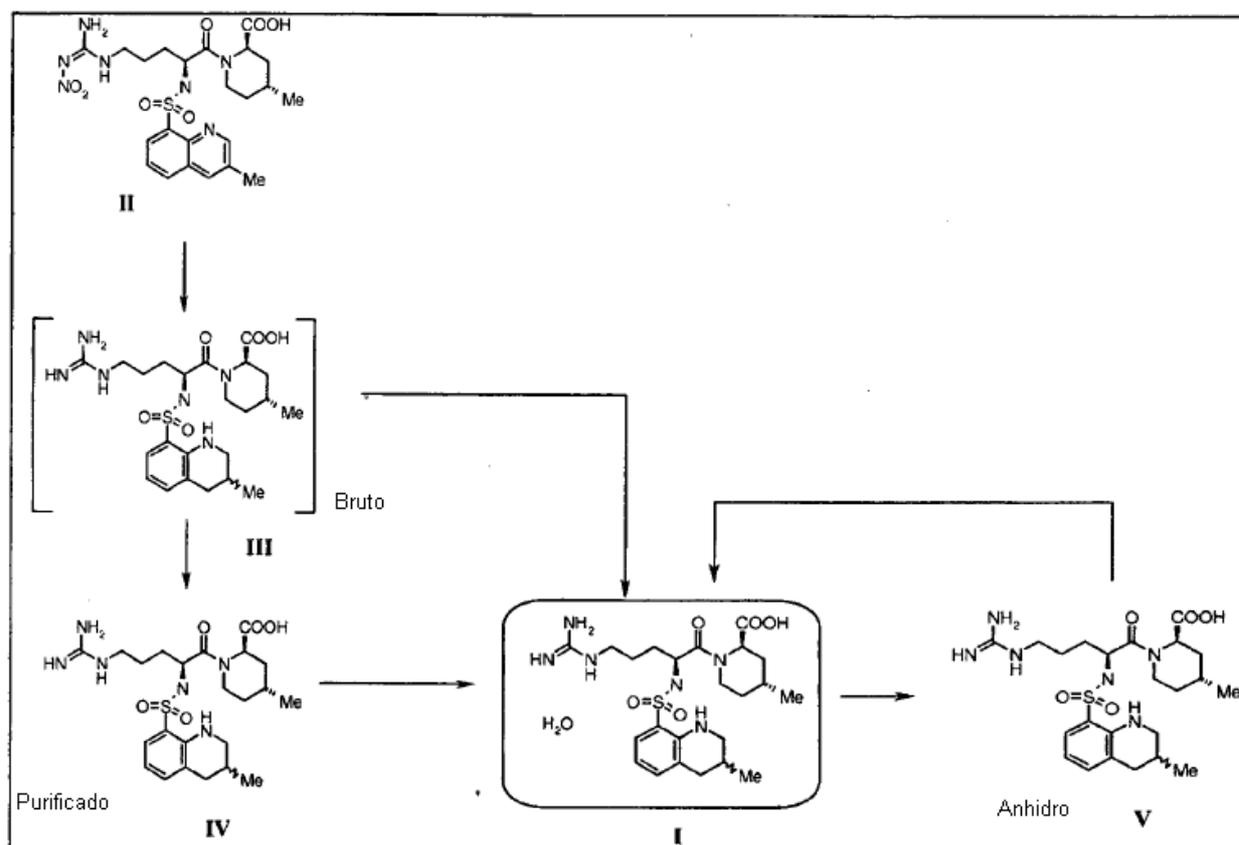
Breve descripción de las figuras

[0015]

- 10 **Figura 1:** la figura muestra un espectro de I.R. representativo de monohidrato de argatrobán cristalino obtenido por la cristalización a partir de un disolvente que consiste en metanol y agua de acuerdo con el método descrito.
- Figura 2:** la figura muestra la calorimetría diferencial de barrido (DSC) para una muestra representativa de monohidrato de argatrobán obtenida por cristalización a partir de un disolvente que consiste en metanol y agua de acuerdo con el método descrito.
- 15 **Figura 3:** la figura muestra un análisis termogravimétrico de una muestra representativa de monohidrato de argatrobán obtenida por cristalización a partir de un disolvente que consiste en metanol y agua de acuerdo con el método descrito.
- Figura 4:** la figura muestra un perfil de difracción (XRPD) de monohidrato de argatrobán obtenido por cristalización a partir de un disolvente que consiste en metanol y agua de acuerdo con el método descrito.
- 20 **Figura 5:** la figura muestra un espectro de I.R. representativo de argatrobán anhidro obtenido a partir de monohidrato de argatrobán por el método descrito.
- Figura 6:** la figura muestra la calorimetría diferencial de barrido (DSC) para una muestra representativa de argatrobán anhidro obtenido a partir de monohidrato de argatrobán por el método descrito.
- Figura 7:** la figura muestra un análisis termogravimétrico de una muestra representativa de argatrobán anhidro obtenida a partir de monohidrato de argatrobán por el método descrito.
- 25 **Figura 8:** la figura muestra un perfil de difracción (XRPD) de argatrobán anhidro obtenido a partir de monohidrato de argatrobán por el método descrito.
- Figura 9:** la figura muestra un espectro de I.R. representativo de argatrobán purificado obtenido por el método descrito.
- 30 **Figura 10:** la figura muestra la calorimetría diferencial de barrido (DSC) para una muestra representativa de argatrobán purificado obtenido por el método descrito.
- Figura 11:** la figura muestra un análisis termogravimétrico de una muestra representativa de argatrobán purificado obtenida por el método descrito.
- Figura 12:** la figura muestra un perfil de difracción (XRPD) de argatrobán purificado.
- 35 **Figura 13:** la figura muestra una comparación entre la DSC para el argatrobán anhidro (2º pico) y la forma monohidratada correspondiente (1º pico) obtenidos por el método descrito.
- Figura 14:** la figura muestra una comparación entre los análisis termogravimétricos de argatrobán anhidro (curva superior) y monohidrato (curva inferior) obtenidos por el método descrito.
- 40 **Figura 15:** la figura muestra una comparación entre los difractogramas de XRPD de las especies monohidratada, purificada y anhidro obtenidas por el método descrito.

Descripción detallada de la invención

- 45 **[0016]** El proceso para preparar monohidrato de argatrobán de la presente invención deriva del siguiente esquema:



[0017] En el método de preparación de monohidrato de argatrobán de la invención, que comprende las etapas informadas en el Sumario, el compuesto de partida para preparar el monohidrato de argatrobán es el ácido (2*R*,4*R*)-1-[N^G-nitro-N²-(3-metil-8-quinolinsulfil)-L-arginil]-4-metil-2-piperidín carboxílico (**II**) ya descrito en el documento US 4.258.192 y el documento EP 8746.

[0018] Para los fines de la presente invención dicho compuesto (**II**) se somete a hidrogenación e hidrogenólisis catalizadas por un catalizador que consiste en paladio sobre carbono (Pd/C) en un disolvente formado a partir de metanol en presencia de ácido acético en que la relación v/v entre los dos está comprendida entre 1 (ácido acético) y 4-16 (alcohol) y la relación entre el material de partida (**II**) y el ácido acético en p/v está comprendida entre 0,5 y 2,5. La reacción de hidrogenación se lleva a cabo en atmósfera de hidrógeno de la manera conocida por un experto en la materia y preferentemente a una presión de 0,6 a 1,2 MPa y a temperaturas de 50 °C a 100 °C durante un tiempo comprendido entre 6 y 18 horas.

Proceso en modo continuo

[0019] Cuando el proceso está en el modo continuo, después de enfriar a temperatura ambiente, el catalizador de Pd/C se retira de la masa de reacción, dicha masa obtenida calentándose después a temperaturas entre 40 °C y 80 °C y concentrándose a al menos la mitad de su volumen.

[0020] La mezcla obtenida de esta manera puede tratarse opcionalmente con una solución acuosa de una base preferentemente elegida de hidróxido sódico, bicarbonato sódico y amoníaco a una concentración entre el 10 y el 30 %, para llevar el pH de la mezcla por sí misma a entre 7,0 y 7,5.

[0021] La solución obtenida de esta manera se diluye con agua para obtener un disolvente de cristalización para el monohidrato de argatrobán (**I**) formado por una mezcla de agua y alcohol metílico en la que el alcohol metílico tiene una concentración entre el 10 y el 20 %. El disolvente de cristalización MetOH:agua está en una cantidad de hasta 50 volúmenes por gramo de argatrobán (**III**) y preferentemente hasta 40 volúmenes y más preferentemente comprendido entre 25 y 35 volúmenes, siendo la relación MetOH:agua preferentemente 1:7 v/v. La cristalización se consigue posteriormente: añadiendo un carbono decolorante, calentando la masa a la temperatura de reflujo y manteniéndola en agitación durante un tiempo comprendido entre 1 y 3 horas seguido de filtrar el carbono y controlando el enfriamiento durante un tiempo comprendido entre 11-17 horas para llevar la mezcla de la temperatura de reflujo a 15-25 °C, pero preferentemente a 20 °C. En particular la masa se somete al siguiente gradiente de temperaturas: calentamiento a 90-95 °C, mantenimiento a la temperatura de reflujo de 1 a 3 horas, preferentemente durante 2 horas, enfriamiento a 70-75 °C en al menos una hora y mantenimiento a esta temperatura

durante al menos una hora, enfriamiento a 20 °C en un tiempo comprendido entre 2 y 6 horas, preferentemente en 4 horas, y mantenimiento a esta temperatura durante al menos 6 horas. El precipitado cristalino que se forma es monohidrato de argatrobán (I) con las características físico-químicas descritas posteriormente en el presente documento.

5 **[0022]** Considerando todas las etapas anteriores en el presente documento informadas en esta primera realización el método de preparación de monohidrato de argatrobán comprende las etapas de:

- 10 - preparar el argatrobán bruto a partir de ácido (2*R*,4*R*)-1-[N^G-nitro-N²-(3-metil-8-quinolinsulfonil)-L-arginil]-4-metil-2-piperidín carboxílico en metanol/ácido acético;
- concentrar la masa de reacción hasta al menos la mitad del volumen;
- opcionalmente tratar la masa de reacción con una solución acuosa de una base para llevar el pH de la mezcla por sí misma a entre 7,0 y 7,5;
- 15 - cristalizar el monohidrato de argatrobán formando un medio disolvente de cristalización que consiste en una mezcla de metanol:agua, en la que el alcohol metílico tiene una concentración entre el 10 y el 20 %, y sometiendo la masa a una adición de carbono y a un calentamiento a la temperatura de reflujo sometiéndola después a la filtración de carbono y a un enfriamiento controlado y gradual desde la temperatura de reflujo hasta una temperatura entre 15-25 °C en un tiempo comprendido entre 11-17 horas.

20 **[0023]** En particular, el enfriamiento controlado y gradual está en el siguiente gradiente de temperaturas: calentamiento a 90-95 °C, mantenimiento a la temperatura de reflujo durante un tiempo entre 1 y 3 horas, enfriamiento a 70-75 °C en al menos una hora y mantenimiento a esta temperatura durante al menos una hora, enfriamiento a 20 °C en un tiempo comprendido entre 2 y 6 horas y mantenimiento a esta temperatura durante al menos 6 horas. Puede comprender adicionalmente una etapa de secado en flujo de nitrógeno o al vacío a una temperatura comprendida entre 50 °C y 80 °C durante al menos 8 horas.

Proceso con aislamiento del intermedio de argatrobán purificado (IV)

30 **[0024]** La reacción de síntesis se lleva a cabo como se describe anteriormente y al término de la hidrogenación, después de enfriar a temperatura ambiente, el catalizador de Pd/C se retira de la masa obtenida. Dicha masa se calienta después a una temperatura de 40 °C a 80 °C y se concentra hasta al menos un resto agitable.

35 **[0025]** El resto que contiene argatrobán bruto (III) se disuelve en un disolvente orgánico, que es preferentemente diclorometano.

40 **[0026]** La mezcla obtenida de esta manera puede tratarse opcionalmente con una solución acuosa de una base preferentemente elegida de hidróxido sódico, de bicarbonato sódico y de amoníaco a una concentración entre el 10 y el 30 %, para llevar el pH de la mezcla por sí misma a entre 7,0 y 7,5. Opcionalmente en caso de exceso, la base se retira después lavando la fase orgánica con agua o bien al vacío.

45 **[0027]** En este caso un disolvente de cristalización seleccionado de alcohol isopropílico y alcohol normal-propílico se añade a la mezcla obtenida después de tratar el argatrobán bruto (III) con una base. Preferentemente para los fines de la presente invención el disolvente de cristalización es alcohol isopropílico; la mezcla se calienta a la temperatura de reflujo del disolvente, siendo el disolvente clorado retirado por destilación, después se enfría a 0-20 °C. En esta etapa, se obtiene el argatrobán purificado (IV) el que, a partir de los análisis llevados a cabo, demuestra que se solvata con el alcohol de cristalización, en particular isopropanol, y tiene las características físico-químicas descritas posteriormente.

50 **[0028]** Este precipitado cristalino se trata después para obtener monohidrato de argatrobán (I) como se ha descrito previamente después de la solubilización del argatrobán purificado (IV) en una mezcla de metanol:agua como se ha descrito previamente.

55 **[0029]** La separación del argatrobán purificado por cristalización a partir de normal-propanol o isopropanol permite una preparación más eficaz en términos de rendimiento y de pureza del monohidrato de argatrobán y además un mejor procesamiento del producto y de la seguridad del proceso, ya que los alcoholes propanoles son mejores por estos aspectos que el etanol. Como un disolvente de cristalización, el etanol, en el caso de errores volumétricos incluso ligeros, puede de hecho provocar reducciones del rendimiento significativas con consecuencias negativas en la relación diastereoisomérica. Esto podría dar lugar a dificultades mayores para conseguir la relación diastereoisomérica correcta en la posterior cristalización. Con metanol, este efecto se acentúa. El solvato obtenido, indicado en el presente documento como argatrobán purificado, además de ser nuevo, en su lugar muestra características cristalinas tales como facilitar mucho su purificación y aislamiento sin afectar negativamente a la relación diastereoisomérica.

65 **[0030]** Considerando todas las etapas anteriormente informadas en el presente documento en esta segunda realización el método de preparación de monohidrato de argatrobán comprende las etapas de:

- preparar el argatrobán bruto a partir de ácido (2*R*,4*R*)-1-[N^G-nitro-N²-(3-metil-8-quinolinsulfonyl)-L-arginil]-4-metil-2-piperidín carboxílico en metanol/ácido acético;
- opcionalmente tratar la masa de reacción con una solución acuosa de una base para llevar el pH de la mezcla por sí misma a entre 7,0 y 7,5;
- 5 - concentrar la masa de reacción que contiene argatrobán bruto hasta un resto agitable;
- disolver el resto que contiene argatrobán bruto con un disolvente orgánico y separar el argatrobán purificado por cristalización tratando la solución orgánica con un disolvente de cristalización seleccionado de isopropanol y normal-propanol;
- 10 - separar el monohidrato de argatrobán re-cristalizando el argatrobán purificado aislado en la etapa anterior a partir de un medio disolvente que consiste en una mezcla de metanol:agua, en la que el alcohol metílico tiene una concentración entre el 10 y el 20 %, y sometiendo la masa a una adición de carbono decolorante, a un calentamiento a la temperatura de reflujo sometiéndola después a la filtración de carbono y a un enfriamiento controlado y gradual hasta una temperatura entre 15-25 °C en un tiempo comprendido entre 11-17 horas.

15 **[0031]** En particular, el enfriamiento controlado y gradual está en el siguiente gradiente de temperaturas: calentamiento a 90-95 °C, mantenimiento a la temperatura de reflujo durante un tiempo entre 1 y 3 horas, enfriamiento a 70-75 °C en al menos una hora y mantenimiento a esta temperatura durante al menos una hora, enfriamiento a 20 °C en un tiempo comprendido entre 2 y 6 horas y mantenimiento a esta temperatura durante al menos 6 horas. Puede comprender adicionalmente una etapa de secado en flujo de nitrógeno o al vacío en una temperatura comprendida entre 50 °C y 80 °C durante al menos 8 horas.

[0032] El método de preparación del monohidrato de argatrobán de acuerdo con la invención demuestra que cumple los fines del mismo.

25 **[0033]** De hecho, los rendimientos del monohidrato de argatrobán obtenido, en el caso de una preparación de etapa continua o bien de dos etapas, están entre el 65 % y el 70 %; el compuesto obtenido ha mostrado una pureza al menos igual a o mayor del 99 %, un KF de al menos un 3,4 % y una relación isomérica de 65:35 ± 2.

30 **[0034]** Con respecto a la pureza, el monohidrato de argatrobán que se obtiene con el método de acuerdo con la invención tiene un perfil de impureza donde cualquier impureza única es menor del 0,1 % y preferentemente por debajo del 0,03 %. En consecuencia la pureza del monohidrato de argatrobán es al menos igual a o mayor del 99,0 % y preferentemente al menos de o mayor del 99,8 %.

35 **[0035]** Opcionalmente, el argatrobán anhidro (**V**) puede obtenerse a partir de monohidrato de argatrobán, obteniéndose este en un modo continuo o bien en dos etapas distintas, re-disolviendo en agua el precipitado cristalino obtenido, que consiste en monohidrato de argatrobán (**I**), calentando la solución a una temperatura entre 75 °C y 100 °C, preferentemente 80 °C, retirando los restos sin disolver, después enfriando rápidamente la solución a 10 °C-20 °C, preferentemente a 15 °C, en un tiempo de 2 minutos y manteniéndola a dicha temperatura durante un periodo de hasta 1 hora.

40 **[0036]** El argatrobán obtenido de esta manera es anhidro y tiene las características físico-químicas descritas posteriormente en el presente documento.

Caracterización del monohidrato de argatrobán

45 **[0037]** Los datos analíticos del monohidrato de ácido (2*R*,4*R*)-4-metil-1-[N²-[(1,2,3,4-tetrahydro-3-metil-8-quinolinsulfonyl)-L-arginil]piperidino (**I**) se dan a continuación:

Fórmula empírica: C₂₃H₃₈N₆O₆S;

Peso molecular: 526,65;

Composición molecular:

	C	H	N	S
<i>Calculada (%)</i>	52,45	7,27	15,96	6,09
<i>Encontrada (%)</i>	52,46	7,30	15,95	6,11;
<i>Pureza por HPLC:</i>	99,0 % -	99,8 %;		

I.R. (KBr): 3416, 1272, 1157 cm⁻¹. Un espectro de I.R. de monohidrato de argatrobán obtenido por el método descrito se muestra en la figura 1;

Potencia de rotación óptica: [α]_D²⁷ = +78 (c=1 mg/ml en HCl 0,2 N);

Punto de fusión: 176-182 °C. El punto de fusión se determinó usando tubos de capilaridad de vidrio;

50 **[0038]** *Calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA):* La calorimetría diferencial de barrido se llevó a cabo usando un crisol de aluminio perforado. El monohidrato de argatrobán muestra un evento endotérmico a aproximadamente 150 °C. La figura 2 da un perfil de DSC típico. El fenómeno endotérmico representa la pérdida de agua y la posterior fusión del compuesto. La pérdida de agua se demuestra claramente por el perfil del

análisis termogravimétrico en la figura 3. El análisis termogravimétrico muestra que el compuesto aparece como un monohidrato, ya que la pérdida de agua es el 3,68 % en un intervalo de temperatura de 85-177 °C, un valor que se ajusta totalmente al valor teórico del 3,42 %. El alto intervalo de temperatura para la pérdida de peso, que es mayor de 175 °C, también indica que la naturaleza del agua contenida es de tipo cristalino.

5 **[0039]** *Análisis por difracción de rayos-X:* el monohidrato de argatroban aparece como un sólido cristalino blanco. Los picos que se refieren al monohidrato de argatroban y mostrados en la figura 4 se resumen en la tabla 1 a continuación:

10

Tabla 1

Nº de pico	Ángulo (2θ)	Intensidad relativa (%)
1	4,680	43
2	9,230	100
3	13,850	18
4	15,980	23
5	17,120	12
6	18,040	10
7	18,430	14
8	18,950	10
9	20,080	16
10	20,560	12
11	21,260	10
12	21,590	11
13	22,820	24
14	23,740	8
15	24,480	11
16	26,140	12
17	27,260	16
18	28,980	8
19	31,320	10
20	33,440	17
21	37,210	8

Caracterización del argatroban anhidro

15 **[0040]** A continuación se da una descripción de una muestra representativa de ácido (2R,4R)-4-metil-1-[N²-[(1,2,3,4-tetrahydro-3-metil-8-quinolil)sulfonyl]-L-arginil]piperidino en forma anhidro (**V**) y una comparación con la forma monohidratada correspondiente:

Fórmula *Fórmula* C₂₃H₃₆N₆O₅S;
Peso molecular: 508,63;
Punto de fusión: 220 °C con descomposición;
I.R. (KBr): 3432, 1265, 1164. Un espectro de I.R. representativo de argatroban anhidro obtenido por el método descrito se muestra en la figura 5;

20 **[0041]** *Calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA):* La calorimetría diferencial de barrido y el análisis termogravimétrico se llevaron a cabo en las mismas condiciones adoptadas para el análisis del monohidrato de argatroban. La figura 6 da un análisis de DSC representativo de una muestra de argatroban anhidro. El argatroban anhidro muestra un evento endotérmico a aproximadamente 215 °C. El fenómeno endotérmico está asociado con la fusión del compuesto.

25 **[0042]** El análisis termogravimétrico se muestra en la figura 7. La pérdida de aproximadamente el 1 % en peso dentro de un intervalo de temperatura de entre 25 °C y 140 °C es atribuible a la presencia de una pequeña cantidad de agua de imbibición.

30 **[0043]** *Difracción de rayos-X:* el análisis de XRPD se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito para el monohidrato de argatroban. La siguiente tabla 2 da un resumen de los picos mostrados en la figura 8:

Tabla 2

Nº de pico	Ángulo (2θ)	Intensidad relativa (%)
1	7,790	64
2	9,560	95
3	10,480	27
4	11,320	75
5	12,120	61
6	14,640	23
7	16,010	25
8	16,940	14
9	18,030	45
10	18,900	100
11	20,960	47
12	22,550	53
13	24,370	61
14	26,170	81
15	28,300	32
16	30,960	40
17	33,970	40
18	38,930	23

Caracterización del argatrobán solvatado en isopropanol

5

[0044] Los datos analíticos del ácido (2*R*,4*R*)-4-metil-1-[N²-[(1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-8-quinolil)sulfonyl]-L-arginil]piperidino (**IV**) purificado solvatado con isopropanol se dan a continuación:

10 *I.R. (KBr)*: 3399, 1270, 1160 cm⁻¹. Un espectro de I.R. representativo de argatrobán solvatado con iPrOH obtenido por el método descrito se da en la figura 9;

Punto de fusión: 183-185 °C. La determinación del punto de fusión se llevó a cabo usando tubos de capilaridad de vidrio;

15 **[0045]** *Calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA)*: la calorimetría diferencial de barrido se llevó a cabo usando un crisol de aluminio perforado. El argatrobán solvatado con isopropanol tiene un pico endotérmico a aproximadamente 160 °C. La figura 10 da un perfil de DSC típico. El evento endotérmico representa la pérdida de disolvente y la fusión del compuesto. La pérdida de disolvente se demuestra claramente a partir del perfil del análisis termogravimétrico en la figura 11. El análisis termogravimétrico muestra que el compuesto aparece como un solvato con isopropanol, ya que la pérdida de disolvente es el 9,0 %, un valor que se ajusta totalmente al valor teórico del 10,55 % para una forma monosolvato. El alto intervalo de temperatura para la pérdida de peso, que está entre 70 °C y 176 °C, también indica que la naturaleza del disolvente contenido es de tipo cristalino.

25 **[0046]** *Análisis por difracción de rayos-X*: el argatrobán solvatado con isopropanol aparece como un sólido cristalino blanco. Los picos obtenidos para el argatrobán solvatado con isopropanol y mostrados en la figura 12 se resumen en la tabla 3 a continuación:

Tabla 3

Nº de pico	Ángulo (2θ)	Intensidad relativa (%)
1	6,800	100
2	7,840	12
3	9,800	13
4	10,020	13
5	10,700	6
6	11,780	5

7	13,080	12
8	13,540	32
9	14,540	21
10	16,900	8
11	17,540	18
12	18,640	14
13	19,060	13
14	19,620	13
15	20,000	20
16	21,420	16
17	21,780	21
18	22,660	15
19	23,680	15
20	24,080	16
21	24,740	25
22	25,340	9
23	26,480	10
24	27,580	10
25	28,220	7
26	29,120	8
27	29,740	11
28	31,820	9
29	34,840	7
30	40,580	6

Comparación del monohidrato de argatrobán, el argatrobán anhidro y el argatrobán purificado

5 **[0047]** *Calorimetría diferencial de barrido (DSC)*: como se puede ver por comparación, el perfil de DSC del monohidrato de argatrobán difiere considerablemente del perfil observado para el compuesto anhidro. En esto respecto al monohidrato de argatrobán tiene un pico endotérmico a aproximadamente 160 °C mientras que el del argatrobán anhidro se muestra a 220 °C (figura 13).

10 **[0048]** *Análisis termogravimétrico (TGA)*: con respecto al análisis termogravimétrico, puede verse de nuevo una diferencia sustancial entre las curvas del monohidrato de argatrobán y el anhidro, indicando el hecho de que las respectivas pérdidas de peso son diferentes por naturaleza (fig. 14).

15 **[0049]** La figura 15 da una comparación entre los perfiles de difracción de rayos X del argatrobán anhidro, el monohidrato de argatrobán y el argatrobán purificado. Como es evidente a partir de la superposición, las tres estructuras cristalinas son claramente diferentes.

20 **[0050]** Los ejemplos dados a continuación para los fines de la ilustración no limitante del proceso de síntesis de la invención, se refieren a las diferentes etapas que forman el método en su totalidad y se refieren al esquema anteriormente informado.

Parte experimental

25 Ejemplos de la síntesis del argatrobán purificado (IV) a partir de ácido (2R,4R)-1-[N^G-nitro-N²-(3-metil-8-quinolinsulfonil)-L-arginil]-4-metil-2-piperidín carboxílico (II)

Ejemplo 1: tratamiento del argatrobán bruto con NaOH y separación del argatrobán purificado con isopropanol

30 **[0051]** Un autoclave de vidrio de un litro se suministró con 60 g de ácido (2R,4R)-1-[N^G-nitro-N²-(3-metil-8-quinolinsulfonil)-L-arginil]-4-metil-2-piperidín carboxílico, 480 ml de metanol, 120 ml de ácido acético y 20 g de paladio en un 5 % de carbono (un 60 % húmedo). La mezcla obtenida de esta manera se trató, en agitación vigorosa, a 85 °C en una atmósfera de nitrógeno de 0,85 MPa durante 8,5 horas.

[0052] La masa se enfrió después a temperatura ambiente y el catalizador se retiró por filtración. La solución obtenida se concentró a un resto a presión reducida. Se añadieron 600 ml de cloruro de metileno, 300 ml de agua y 75 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al 30 % al resto oleaginoso obtenido hasta que el ácido acético residual se neutralizó (pH=7,5). Se añadieron después 30 ml de metanol y la mezcla se mantuvo en agitación durante 1 hora. La fase acuosa se retiró y la fase orgánica se lavó dos veces con 300 ml de agua añadiendo cada vez la cantidad necesaria de metanol para conseguir una buena separación.

[0053] La solución en cloruro de metileno (un tercio de la solución total) obtenida de esta manera se percoló después en un reactor con camisa de 500 ml que contenía 120 ml de 2-propanol. La masa se calentó después y se destilaron 200 ml de disolvente. La solución se enfrió después a 0 °C durante un periodo de 2 horas y se mantuvo a esta temperatura durante 3 horas.

[0054] El sólido obtenido por cristalización se filtró y se secó a 50 °C al vacío durante 16 horas, dando 16,0 g de ácido (2*R*,4*R*)-4-metil-1-[N²-[(1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-8-quinolilsulfonil]-L-arginil]pípecólico purificado (**IV**). Rendimiento = 86 %.

Ejemplo 2: tratamiento del argatrobán bruto con NaOH y cristalización a partir de propanol normal

[0055] Un autoclave de vidrio de un litro se suministró con 50 g de ácido (2*R*,4*R*)-1-[N^G-nitro-N²-(3-metil-8-quinolinsulfonil)-L-arginil]-4-metil-2-piperidín carboxílico, 375 ml de metanol, 95 ml de ácido acético y 16,4 g de paladio en carbono al 5 % (un 60 % húmedo).

[0056] La mezcla obtenida de esta manera se trató, en agitación vigorosa, a 85 °C en una atmósfera de hidrógeno a 0,85 MPa durante 8 horas.

[0057] La masa se enfrió después a temperatura ambiente y el catalizador se retiró por filtración. La solución obtenida se concentró a un resto a presión reducida.

[0058] Se añadieron 570 ml de cloruro de metileno al resto oleaginoso obtenido y la solución se dividió en dos partes. La mitad de la solución obtenida se suministró a un reactor con camisa de vidrio de 1 litro y a él se le añadieron 120 ml de agua. El resto de ácido acético se neutralizó después por la adición de una solución de hidróxido sódico al 30 % hasta que se alcanzó el pH=7,5. Para obtener una separación neta entre la fase orgánica y la fase acuosa se añadieron después 12 ml de metanol. La mezcla se mantuvo en agitación durante 1 hora, después la fase acuosa se retiró y la fase orgánica se lavó dos veces con 120 ml de agua, añadiendo cada vez la cantidad necesaria de metanol para conseguir una buena separación.

[0059] La solución en cloruro de metileno obtenida de esta manera se percoló en un reactor con camisa de 500 ml que contenía 140 ml de 1-propanol. La masa se calentó después a 55 °C para destilar el diclorometano presente. La solución se enfrió después a 0 °C durante un periodo de 2 horas y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas.

[0060] El sólido obtenido por cristalización se filtró y se secó a 50 °C al vacío durante 16 horas, dando 17,0 g de ácido (2*R*,4*R*)-4-metil-1-[N²-[(1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-8-quinolilsulfonil]-L-arginil]pípecólico purificado (**IV**). Rendimiento = 73 %.

Ejemplo 3: tratamiento del argatrobán bruto sin neutralización y con cristalización a partir de isopropanol

[0061] La mitad de la solución de compuesto (**III**) en diclorometano obtenida en el ejemplo 2 se extrajo dos veces con una mezcla de 120 ml de agua y 12 ml de metanol.

[0062] La solución en cloruro de metileno obtenida de esta manera se percoló después en un reactor con camisa de 500 ml que contenía 140 ml de 2-propanol, la masa obtenida se concentró por destilación.

[0063] Cuando la destilación se completó la temperatura se llevó a 90 °C, la masa se dejó en agitación durante 1 hora, se enfrió a 20 °C y finalmente a 0 °C donde se mantuvo durante 2 horas.

[0064] El sólido obtenido por cristalización se filtró y se secó a 50 °C al vacío durante 16 horas para dar 21,5 g de ácido (2*R*,4*R*)-4-metil-1-[N²-[(1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-8-quinolilsulfonil]-L-arginil]pípecólico purificado (**IV**). Rendimiento = 93 %.

Ejemplos de la síntesis del monohidrato de argatrobán (**I**) a partir de ácido (2*R*,4*R*)-1-[N^G-nitro-N²-(3-metil-8-quinolinsulfonil)-L-arginil]-4-metil-2-piperidín carboxílico (**II**)

Ejemplo 4: tratamiento del argatrobán bruto con NH₃ para obtener directamente la forma monohidratada

[0065] Un autoclave de vidrio de 250 ml se suministró con 20 g de (2*R*,4*R*)-1-[N^G-nitro-N²-(3-metil-8-quinolinsulfonil)-L-arginil]-4-metil-2-piperidín carboxílico (**II**), 160 ml de metanol, 10,4 ml de ácido acético y 5,6 g de

paladio en carbono al 5 % (un 50 % húmedo).

[0066] La mezcla obtenida de esta manera se trató, en agitación vigorosa, a 85 °C en una atmósfera de hidrógeno de 0,9 MPa durante 8 horas.

5 **[0067]** La masa se enfrió después a temperatura ambiente y el catalizador se retiró por filtración. La solución obtenida se concentró a presión atmosférica.

10 **[0068]** Después de haber destilado 60 ml de disolvente, la solución se enfrió a 0 °C y se neutralizó con 12 ml de una solución acuosa de amoníaco al 30 %.

15 **[0069]** El exceso de amoníaco se retiró al vacío, después se añadieron 700 ml de agua a la mezcla de reacción. La solución obtenida se calentó a reflujo (aproximadamente a 95 °C), se mantuvo en agitación a esta temperatura durante 1 hora, después se enfrió a 20 °C durante un periodo de 4 horas y se mantuvo a esta temperatura durante 8 horas.

20 **[0070]** El precipitado cristalino se filtró y se secó a 80 °C a presión atmosférica y con flujo de nitrógeno durante 8 horas para dar 15,8 g de monohidrato de argatroban (I) (pureza de HPLC = 99,8 %; relación isomérica = 63,8:36,2; KF = 3,5 %). Rendimiento = 82,4 %.

Ejemplo de cristalización para obtener monohidrato de argatroban (I) a partir de argatroban purificado (IV)

Ejemplo 5: cristalización con 35 volúmenes de agua y 5,5 volúmenes de metanol

25 **[0071]** Un reactor con camisa de acero se suministró con 2218 g de ácido (2*R*,4*R*)-4-metil-1-[N²-[(1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-8-quinolilsulfonil]-L-arginil]piperidico (IV), 12192 ml de metanol y 77647 ml de agua desmineralizada. La mezcla obtenida, a la que se añadieron 66,6 g de carbono decolorante, se calentó a reflujo y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora en nitrógeno. El carbono se retiró después en condiciones calientes por filtración.

30 **[0072]** La solución se llevó a continuación a reflujo y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas, se enfrió a la temperatura de la cristalización inicial (75 °C) durante un periodo de 1 hora, se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora, después se enfrió a 20 °C durante 4,5 horas y se dejó en agitación durante 6 horas.

35 **[0073]** El sólido obtenido por cristalización se filtró, se lavó con 2218 ml de agua desmineralizada y se secó a 55 °C a presión reducida durante 12 horas para dar 1998 g de monohidrato de ácido (2*R*,4*R*)-4-metil-1-[N²-[(1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-8-quinolilsulfonil]-L-arginil]piperidico (I). (Pureza de HPLC = 99,9 %; relación isomérica = 63,2:36,8; KF = 3,5 %). Rendimiento = 87 %.

40 Ejemplo de cristalización para obtener argatroban anhidro (V)

Ejemplo 6: Cristalización a partir de agua

45 **[0074]** Un reactor con camisa de vidrio se suministró con 100 ml de agua y se llevó a 80 °C; se añadieron 0,8 g de monohidrato de argatroban a esta temperatura. La masa se mantuvo en agitación durante 10 minutos a esta temperatura y después el resto sin disolver se retiró por filtración. Los licores madre se enfriaron rápidamente a 15 °C (en aproximadamente 2 minutos) y se mantuvieron a esta temperatura durante 1 hora. El sólido obtenido se separó por filtración y se secó a 80 °C a una presión atmosférica durante 10 horas en un flujo de nitrógeno, dando 0,5 g de argatroban anhidro (pureza de HPLC = 99,9 %; relación isomérica = 60,6:39,4; KF = 0,26 %). Rendimiento del 65 %.

50

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para preparar monohidrato de argatrobán que comprende al menos las etapas de:
- concentrar una masa de reacción que contiene argatrobán bruto hasta un resto agitable;
 - disolver el resto que contiene argatrobán bruto con un disolvente orgánico y separar por cristalización un argatrobán purificado tratando la solución orgánica con un medio disolvente de cristalización seleccionado de isopropanol y normal-propanol;
 - 10 - separar el monohidrato de argatrobán re-cristalizando el argatrobán purificado aislado en la etapa precedente a partir de una solución de mezcla de metanol y agua añadiendo carbono decolorante, calentando a la temperatura de reflujo seguido del filtrado del carbono y con enfriamiento controlado desde la temperatura de reflujo hasta una temperatura entre 15 y 25 °C en un tiempo entre 11-17 horas.
- 15 2. El método para preparar monohidrato de argatrobán de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el medio disolvente de cristalización es isopropanol.
3. El método para preparar monohidrato de argatrobán de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente la etapa de:
- 20 - preparar el argatrobán bruto a partir de ácido (2*R*,4*R*)-1-[N^G-nitro-N²-(3-metil-8-quinolinsulfonil)-L-arginil]-4-metil-2-piperidín carboxílico en metanol/ácido acético.
4. El método para preparar monohidrato de argatrobán de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la masa de reacción se trata con una solución acuosa de una base para llevar el pH de la mezcla por sí misma a entre 7,0 y 7,5.
5. El método para preparar monohidrato de argatrobán de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la solución de base se selecciona de hidróxido sódico, bicarbonato sódico y amoníaco a una concentración comprendida entre el 10 y el 30 %.
- 30 6. El método para preparar monohidrato de argatrobán de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cristalización o la re-cristalización a partir de metanol y agua se consigue sometiendo la masa al siguiente gradiente de temperaturas: calentamiento a 90-95 °C, mantenimiento a la temperatura de reflujo durante un tiempo entre 1 y 3 horas, enfriamiento a 70-75 °C en al menos una hora y mantenimiento a esta temperatura durante al menos una hora, enfriamiento a 20 °C en un tiempo comprendido entre 2 y 6 horas y mantenimiento a esta temperatura durante al menos 6 horas.
- 35 7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el medio disolvente de mezcla de alcohol metílico y agua tiene una concentración de entre el 10 y el 20 % de alcohol y está en una cantidad de hasta 50 volúmenes por gramo de argatrobán purificado.
- 40 8. El método para preparar monohidrato de argatrobán de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente la etapa de secar el precipitado cristalino obtenido que consiste en monohidrato de argatrobán.
- 45 9. Un método para preparar monohidrato de argatrobán que comprende las etapas como se definen en las reivindicaciones de la 1 a la 8.
10. Un método para preparar argatrobán anhidro que comprende al menos las etapas de:
- 50 - preparar monohidrato de argatrobán de acuerdo con un método como se define en una de las reivindicaciones 1-8;
 - re-cristalizar el mismo después de disolverlo en agua enfriando rápidamente a una temperatura de 10-20 °C en un tiempo no mayor de 2 minutos.
- 55 11. Un argatrobán purificado **caracterizado por que** tiene:
- punto de fusión de 183-185 °C;
 - espectro de I.R. (KBr) (cm⁻¹) de 3399, 1270, 1160;
 - calorimetría diferencial de barrido con un evento endotérmico a aproximadamente 160 °C.
 - 60 - XRPD: Pico N^o 1 Ángulo (2θ) 6,800, Intensidad relativa (%) 100; Pico N^o 2 Ángulo (2θ) 7,840, Intensidad relativa (%) 12; Pico N^o 3 Ángulo (2θ) 9,800, Intensidad relativa (%) 13; Pico N^o 4 Ángulo (2θ) 10,020, Intensidad relativa (%) 13; Pico N^o 5 Ángulo (2θ) 10,700, Intensidad relativa (%) 6; Pico N^o 6 Ángulo (2θ) 11,780, Intensidad relativa (%) 5; Pico N^o 7 Ángulo (2θ) 13,080, Intensidad relativa (%) 12; Pico N^o 8 Ángulo (2θ) 13,540, Intensidad relativa (%) 32; Pico N^o 9 Ángulo (2θ) 14,540, Intensidad relativa (%) 21; Pico N^o 10 Ángulo (2θ) 16,900, Intensidad relativa (%) 8; Pico N^o 11 Ángulo (2θ) 17,540, Intensidad relativa (%) 18; Pico N^o 12 Ángulo (2θ) 18,640, Intensidad relativa (%) 14; Pico N^o 13 Ángulo (2θ) 19,060, Intensidad relativa (%) 13; Pico N^o 14 Ángulo (2θ)
 - 65

19,620, *Intensidad relativa (%)* 13; Pico N° 15 *Ángulo (2θ)* 20,000, *Intensidad relativa (%)* 20; Pico N° 16 *Ángulo (2θ)* 21,420, *Intensidad relativa (%)* 16; Pico N° 17 *Ángulo (2θ)* 21,780, *Intensidad relativa (%)* 21; Pico N° 18 *Ángulo (2θ)* 22,660, *Intensidad relativa (%)* 15; Pico N° 19 *Ángulo (2θ)* 23,680, *Intensidad relativa (%)* 15; Pico N° 20 *Ángulo (2θ)* 24,080, *Intensidad relativa (%)* 16; Pico N° 21 *Ángulo (2θ)* 24,740, *Intensidad relativa (%)* 25; Pico N° 22 *Ángulo (2θ)* 25,340, *Intensidad relativa (%)* 9; Pico N° 23 *Ángulo (2θ)* 26,480, *Intensidad relativa (%)* 10; Pico N° 24 *Ángulo (2θ)* 27,580, *Intensidad relativa (%)* 10; Pico N° 25 *Ángulo (2θ)* 28,220, *Intensidad relativa (%)* 7; Pico N° 26 *Ángulo (2θ)* 29,120, *Intensidad relativa (%)* 8; Pico N° 27 *Ángulo (2θ)* 29,740, *Intensidad relativa (%)* 11; Pico N° 28 *Ángulo (2θ)* 31,820, *Intensidad relativa (%)* 9; Pico N° 29 *Ángulo (2θ)* 34,840, *Intensidad relativa (%)* 7; Pico N° 30 *Ángulo (2θ)* 40,580, *Intensidad relativa (%)* 6; y

5

10

estando solvatado con isopropanol.

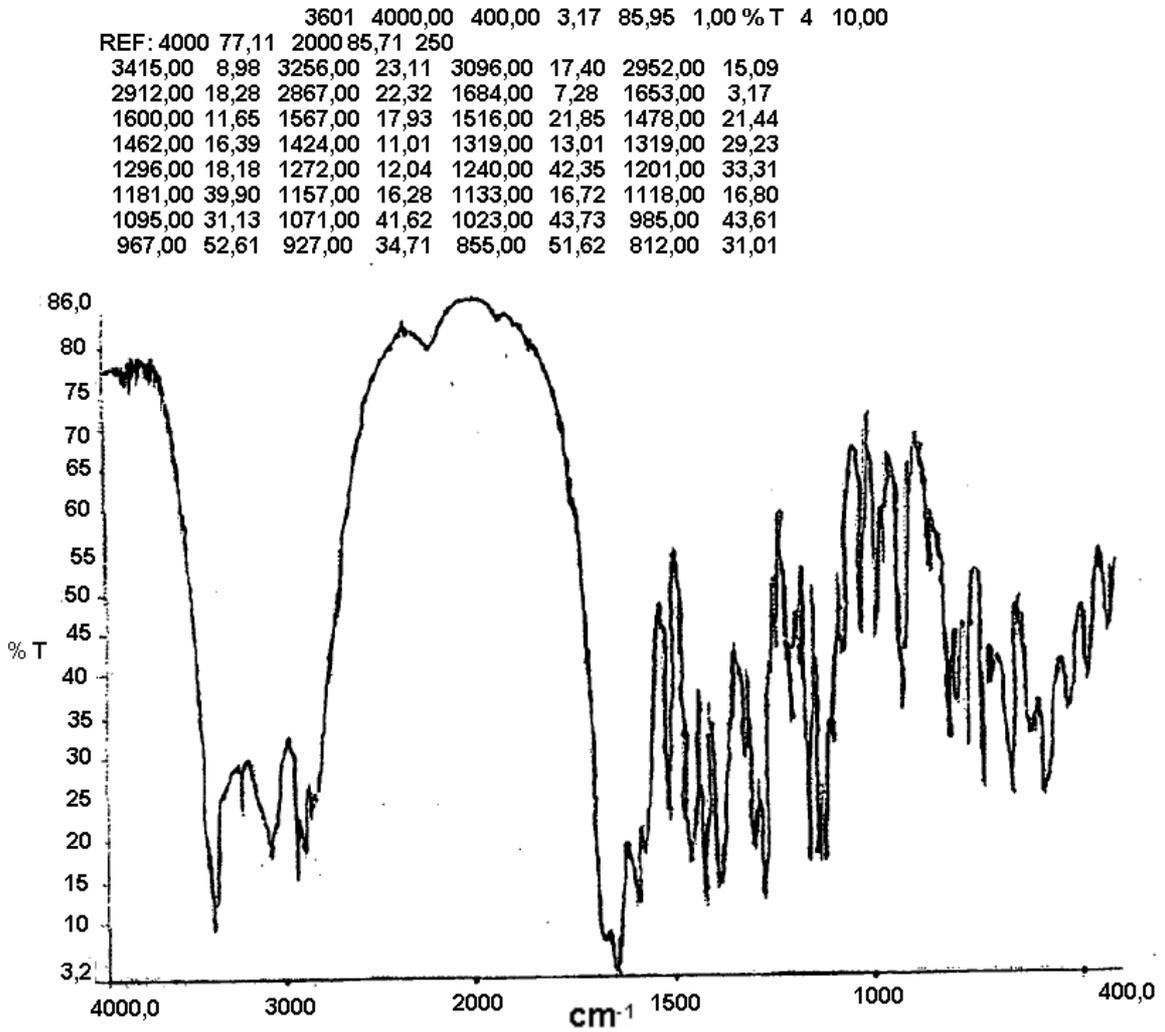


Figura 1

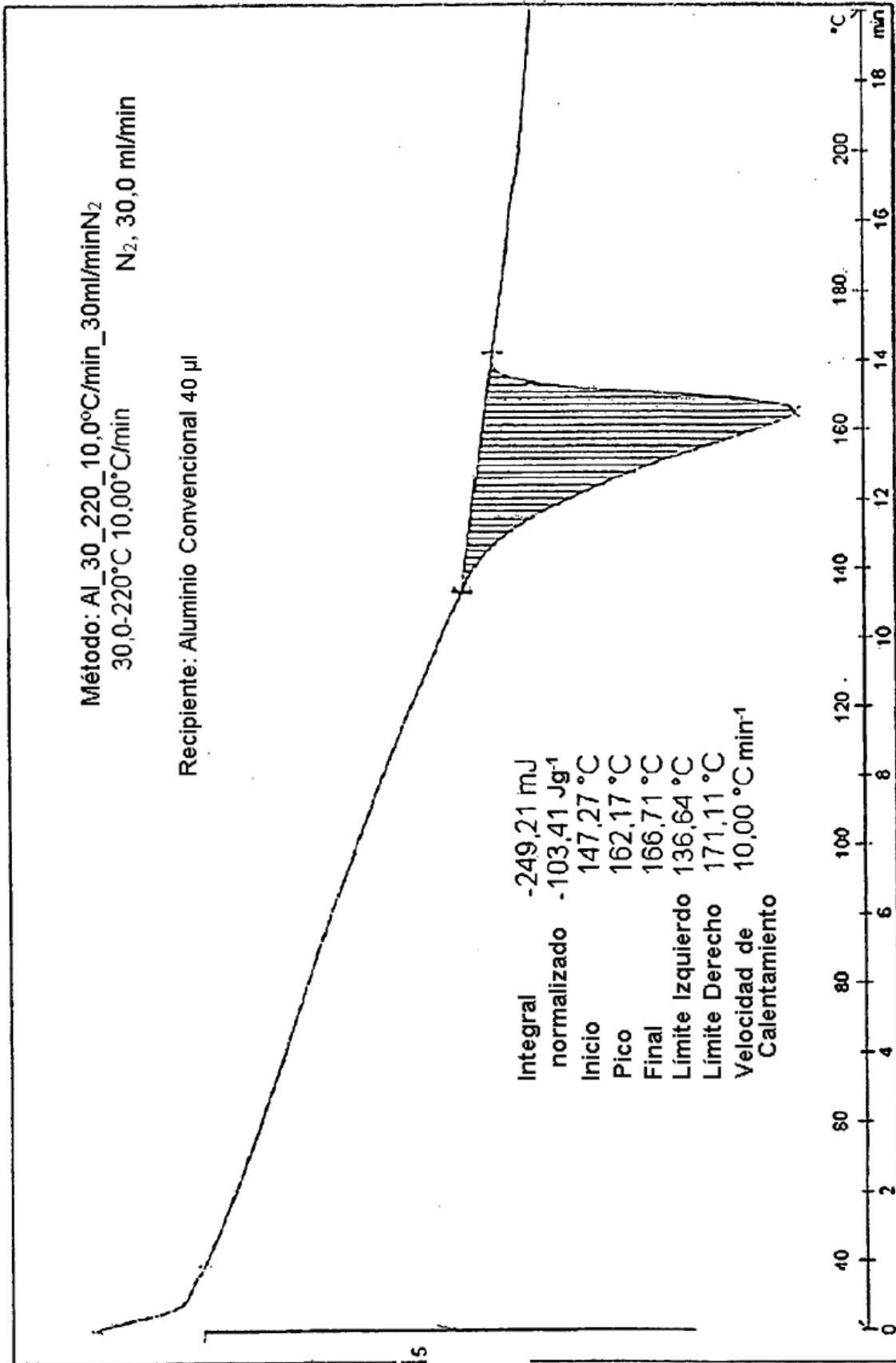


Figura 2

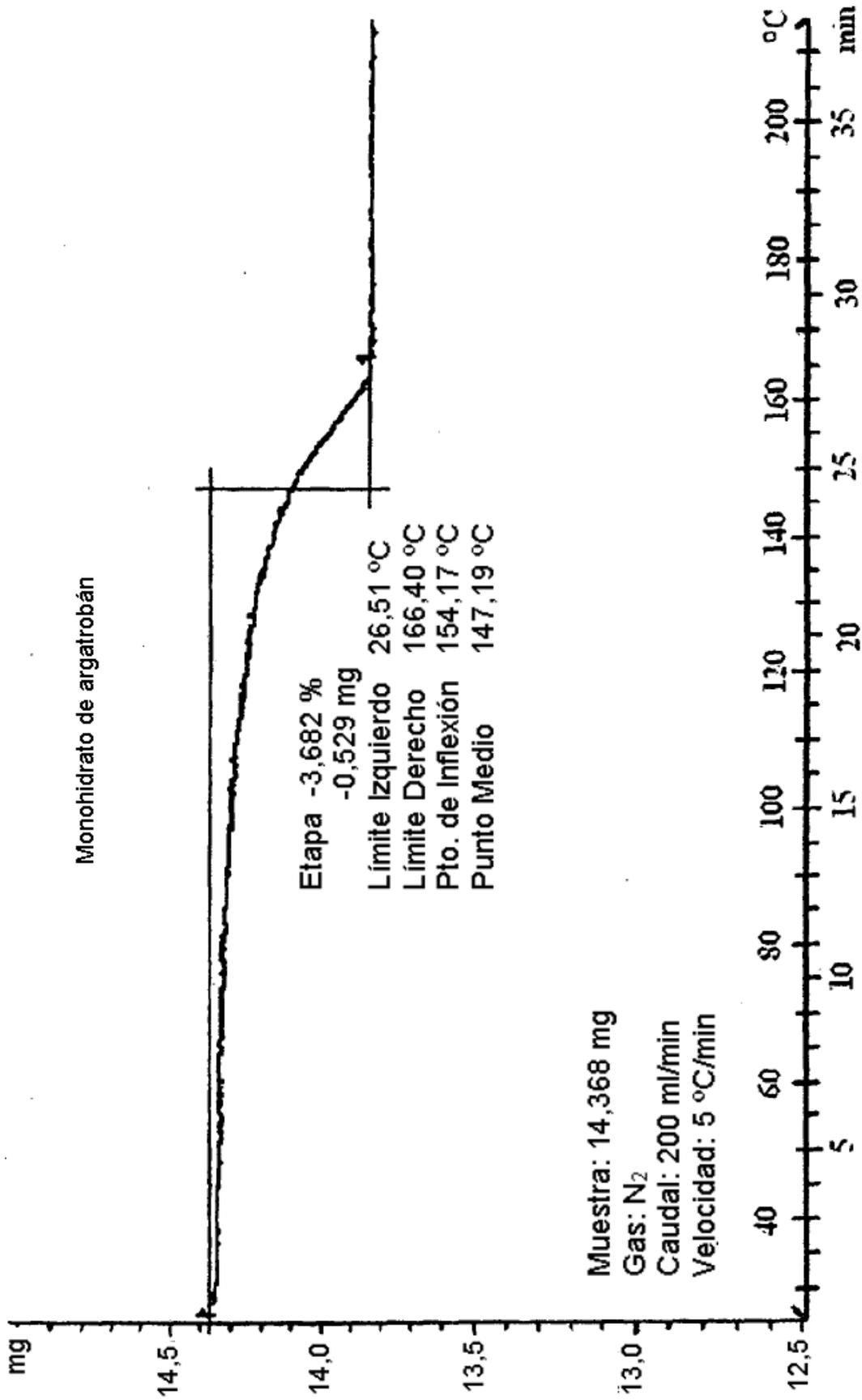


Figura 3

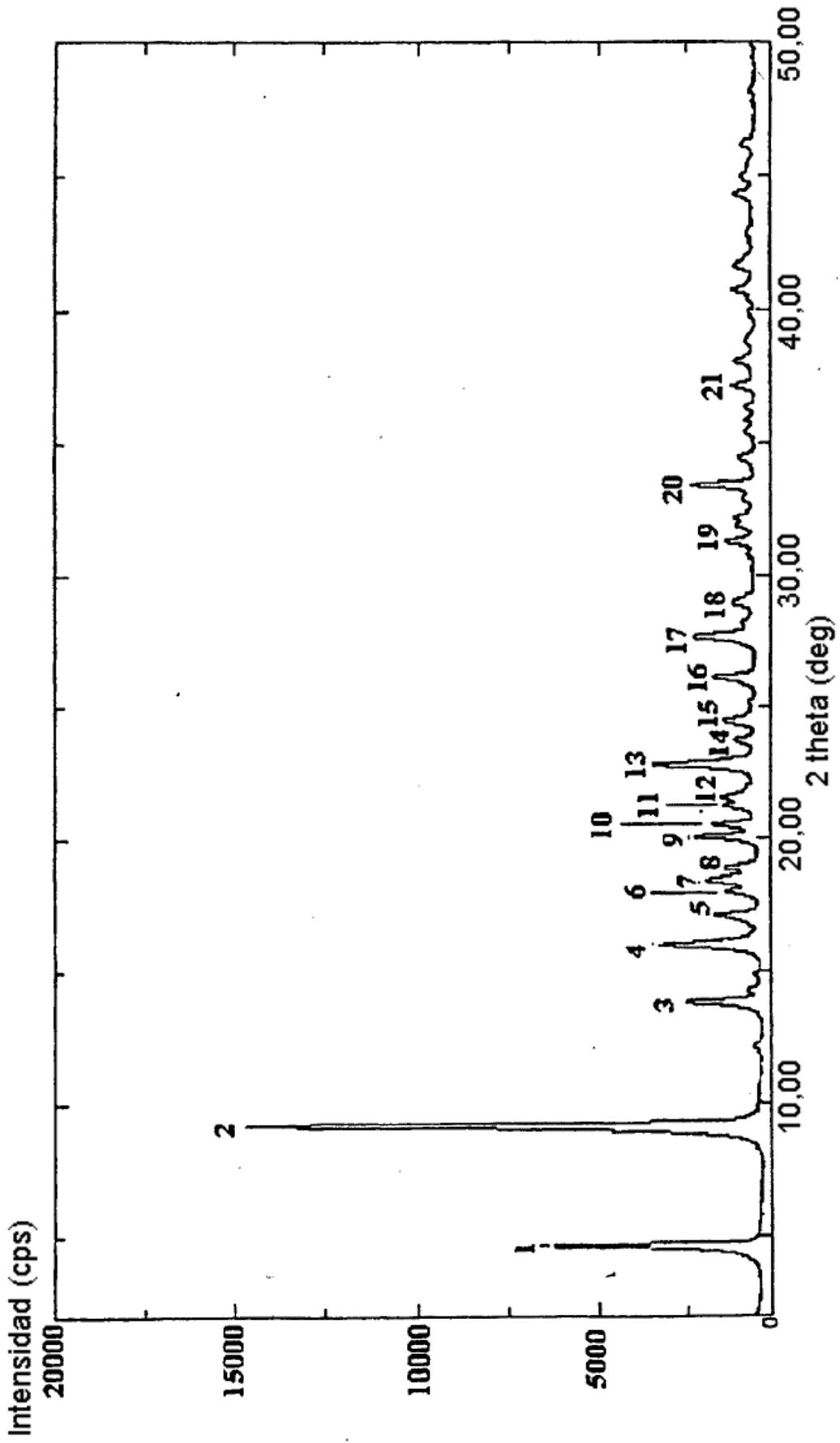


Figura 4

REF 4000 97,34 2000 103,77 600
 3849,55 95,87 3432,50 39,14 3351,05 48,76 3227,93 50,90 2950,10 51,39
 1687,79 53,20 1629,38 25,57 1609,61 20,05 1513,84 58,60 1480,17 57,44
 1462,75 55,86 1427,28 48,48 1392,66 43,37 1363,05 54,83 1335,95 57,82
 1302,63 47,31 1265,47 50,87 1200,40 71,23 1181,57 63,25 1164,10 51,76
 1142,05 55,98 1084,28 74,85 1022,27 86,55 978,89 83,59 950,54 88,50
 930,85 77,73 847,32 93,55 791,87 87,82 770,38 82,39 751,48 65,65
 737,06 64,83 706,10 65,99 648,47 77,35 587,03 70,61 552,65 78,26
 482,01 88,98

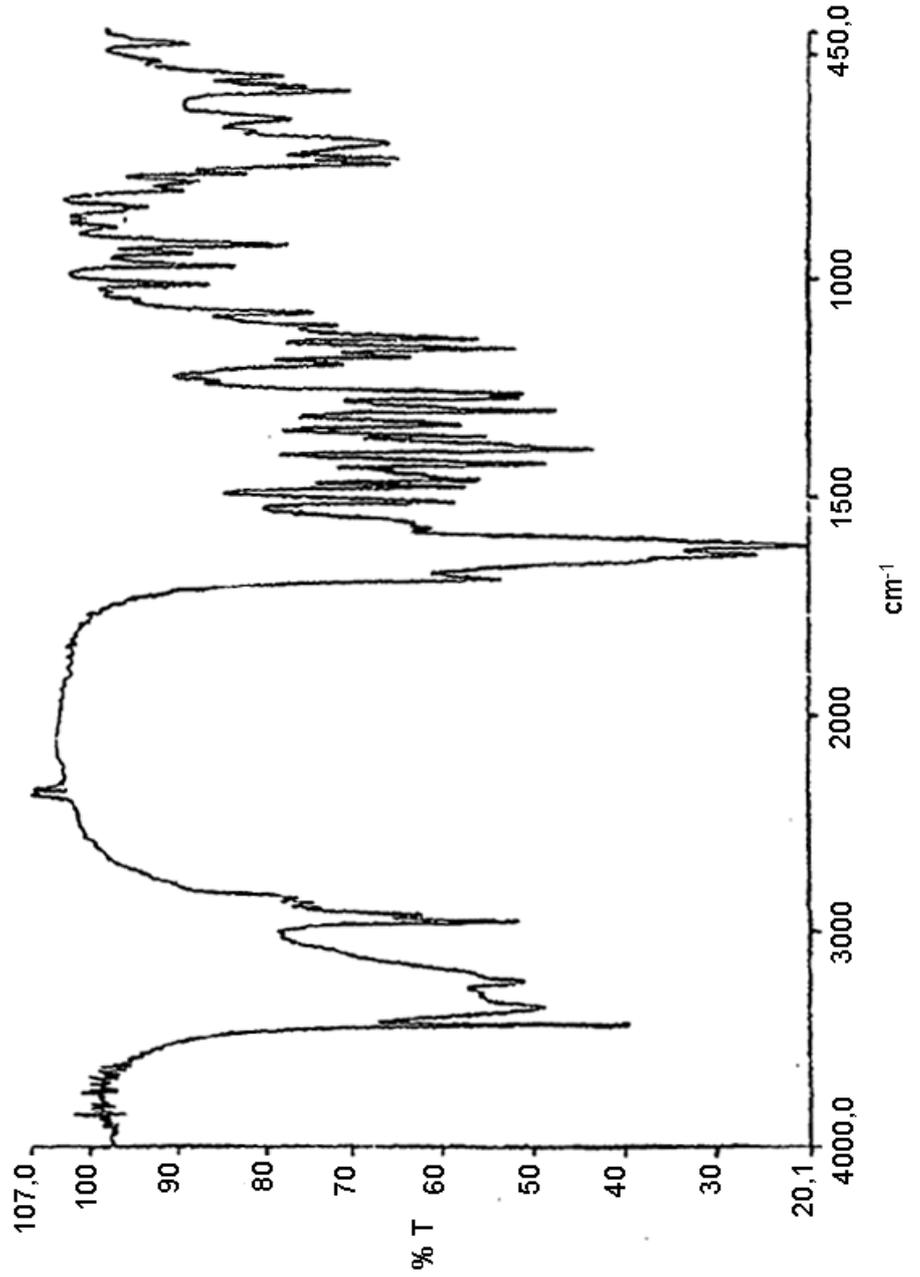


Figura 5

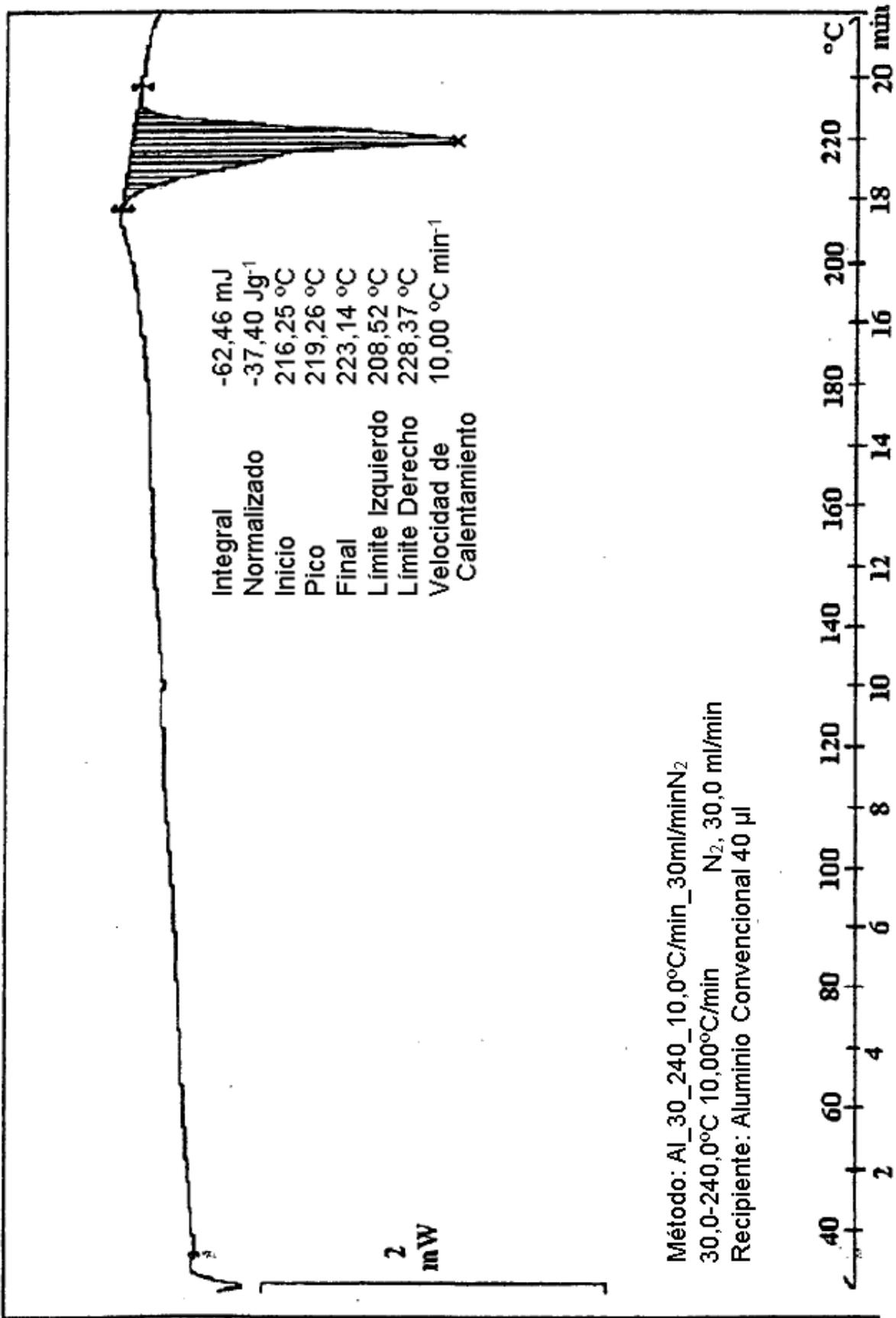


Figura 6

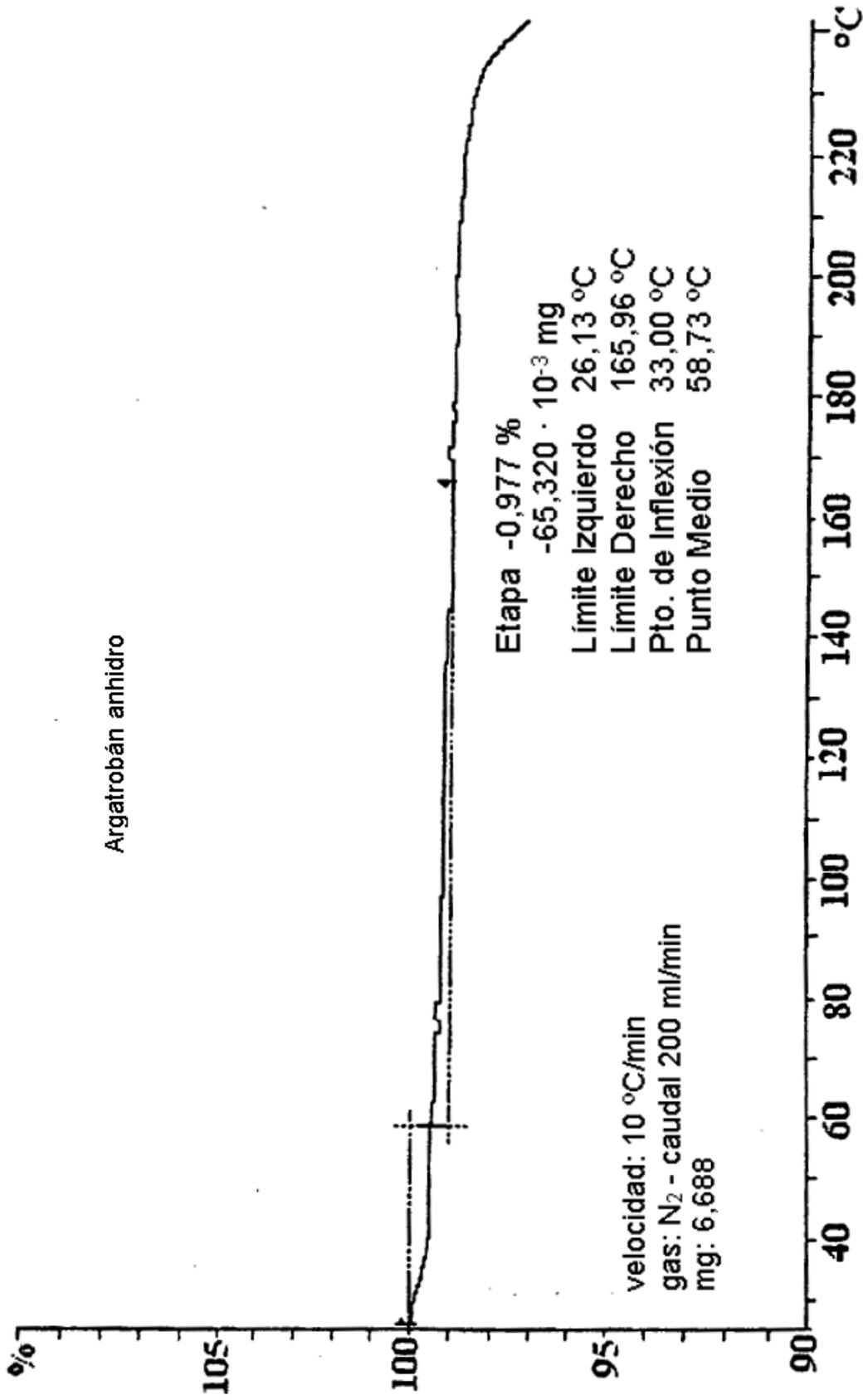


Figura 7

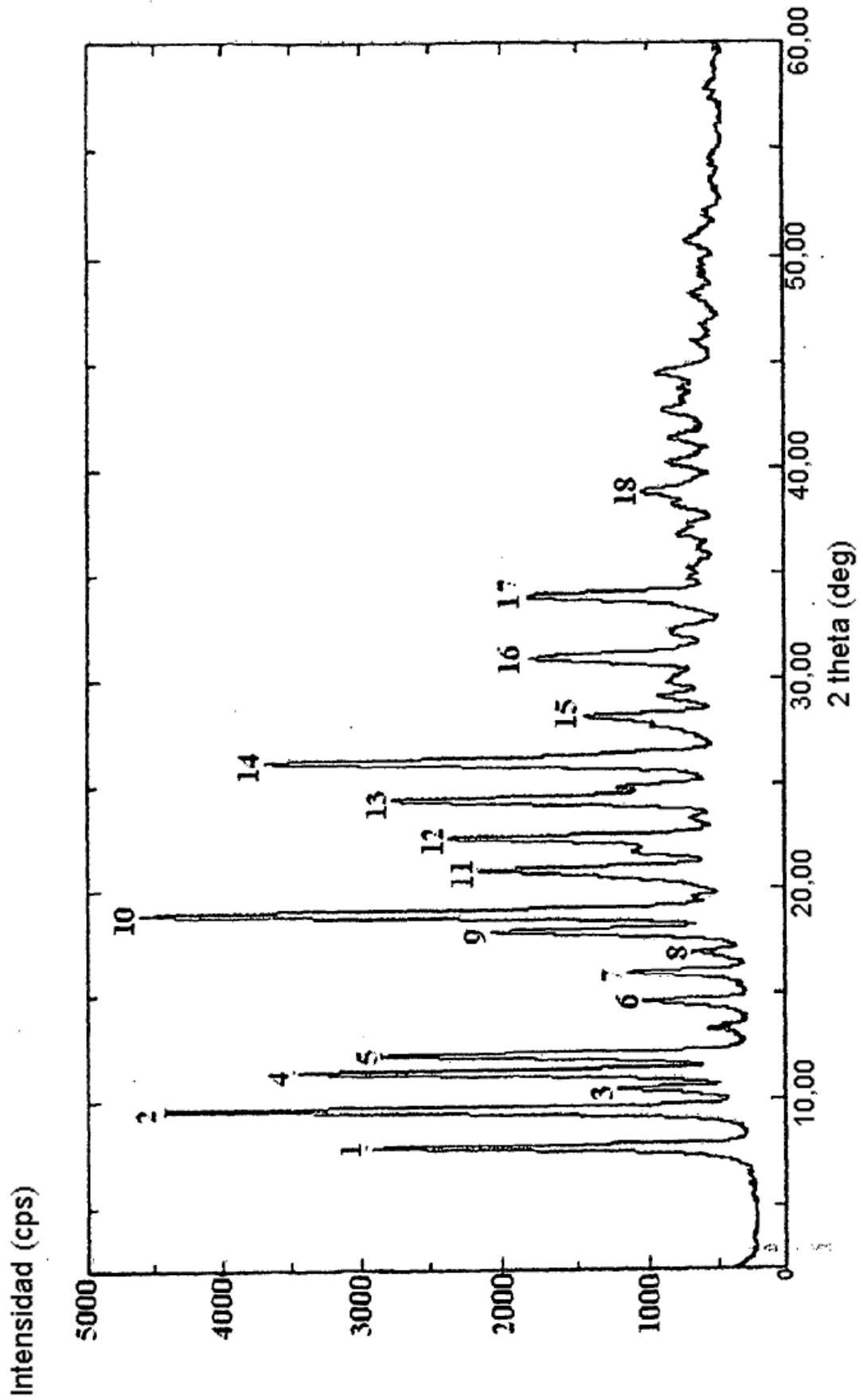


Figura 8

REF 4000 100,46 2000 106,90 600
 3849,50 98,44 3399,25 47,07 2950,49 49,20 1633,49 28,54 1572,94 55,25
 1511,16 60,06 1461,60 55,22 1425,91 57,51 1377,91 51,27 1304,62 56,24
 1270,89 54,50 1194,55 74,91 1177,74 69,47 1160,24 57,10 1132,88 51,98
 982,36 83,37 953,44 81,15 854,81 90,53 810,18 72,62 765,96 75,47
 732,40 72,68 683,58 66,71 661,20 66,96 580,52 56,18

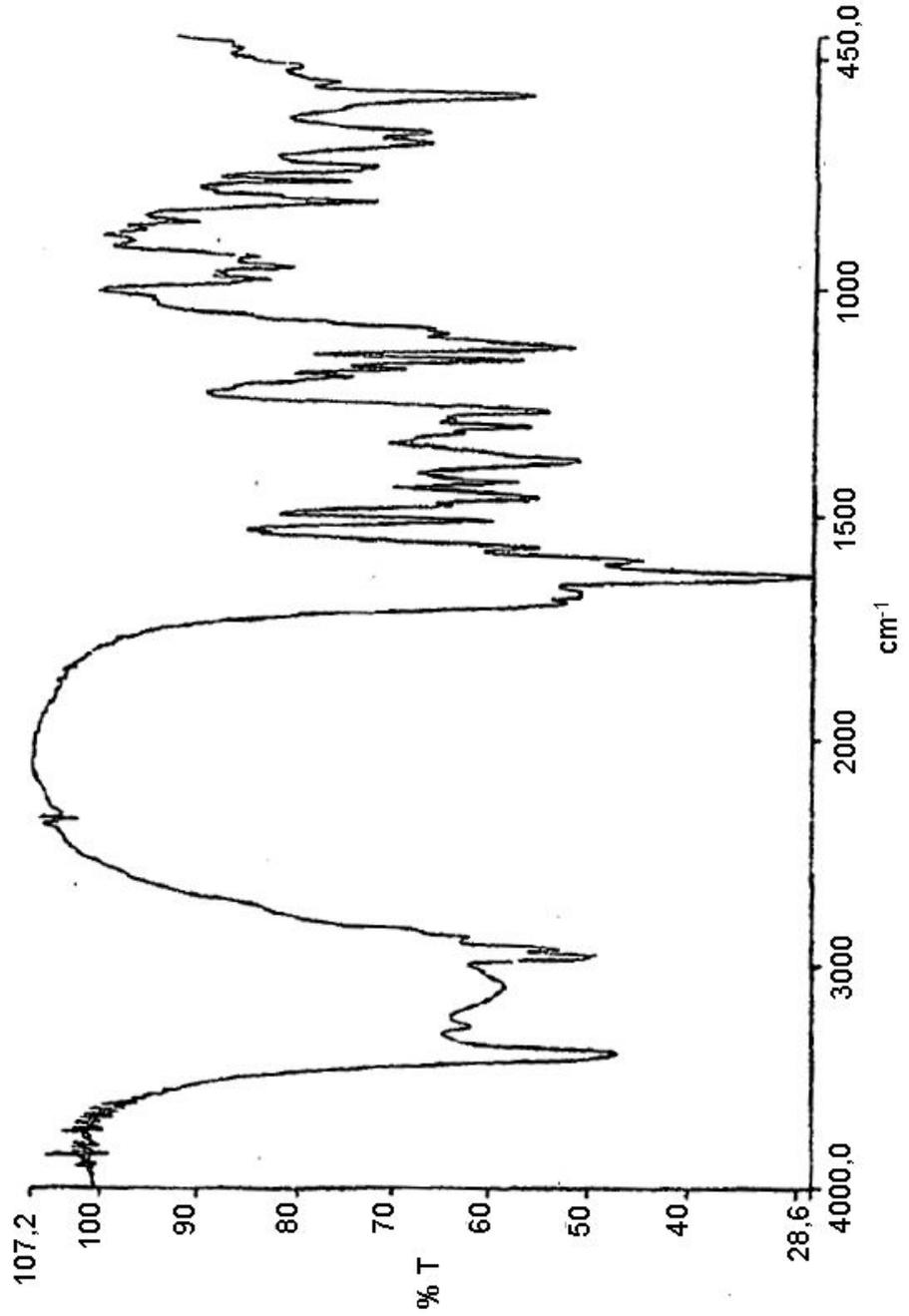


Figura 9

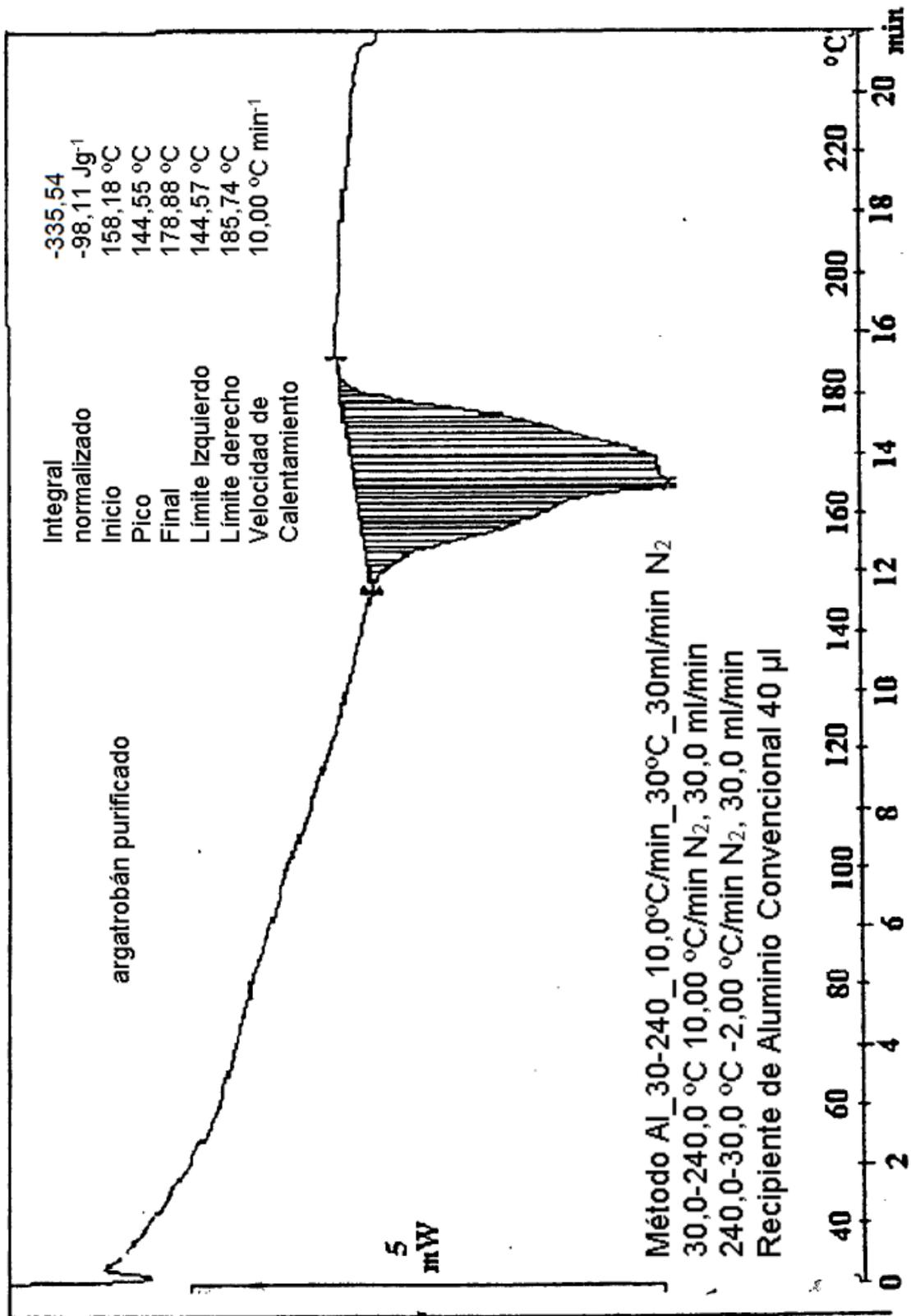


Figura 10

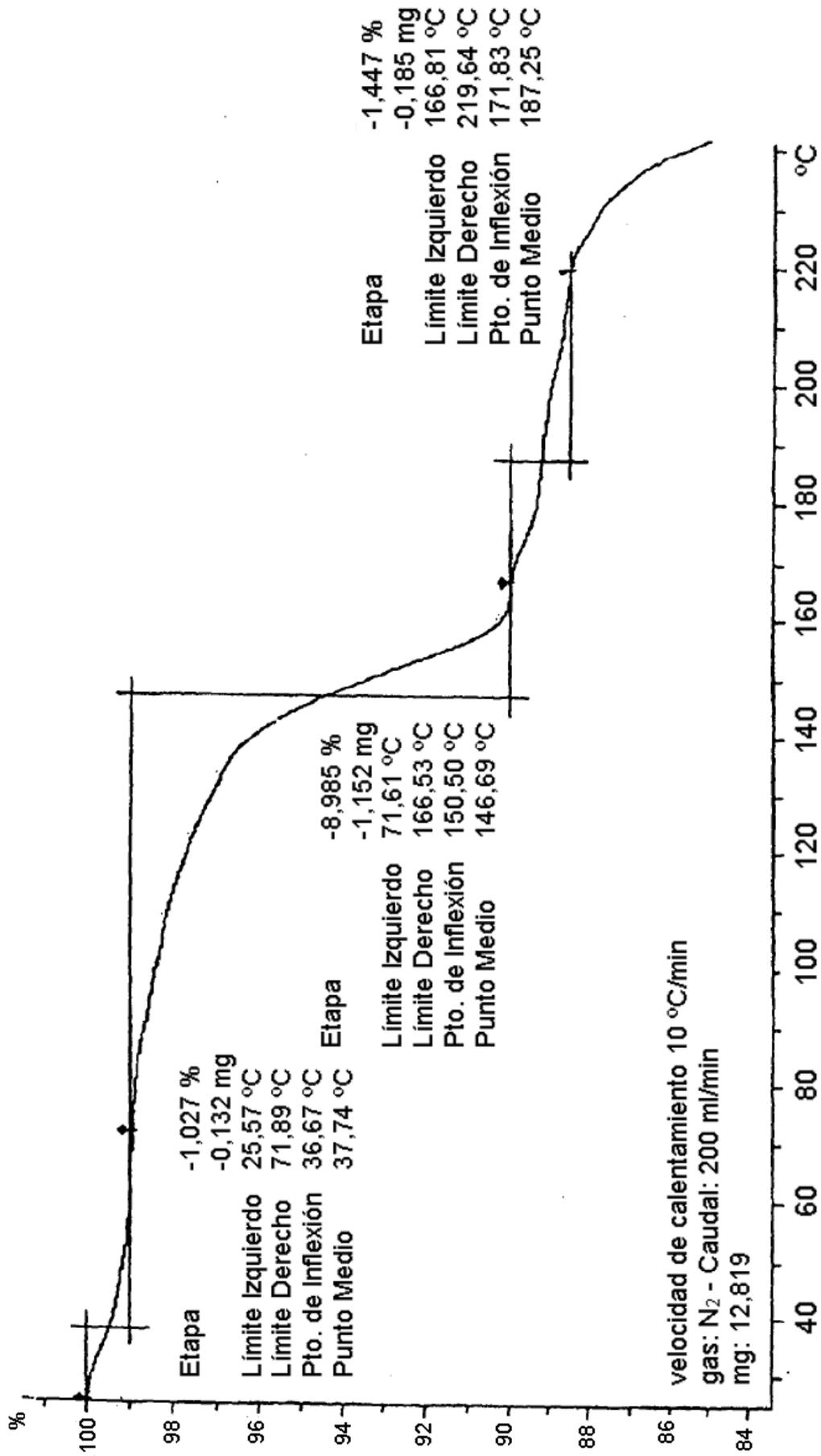


Figura 11

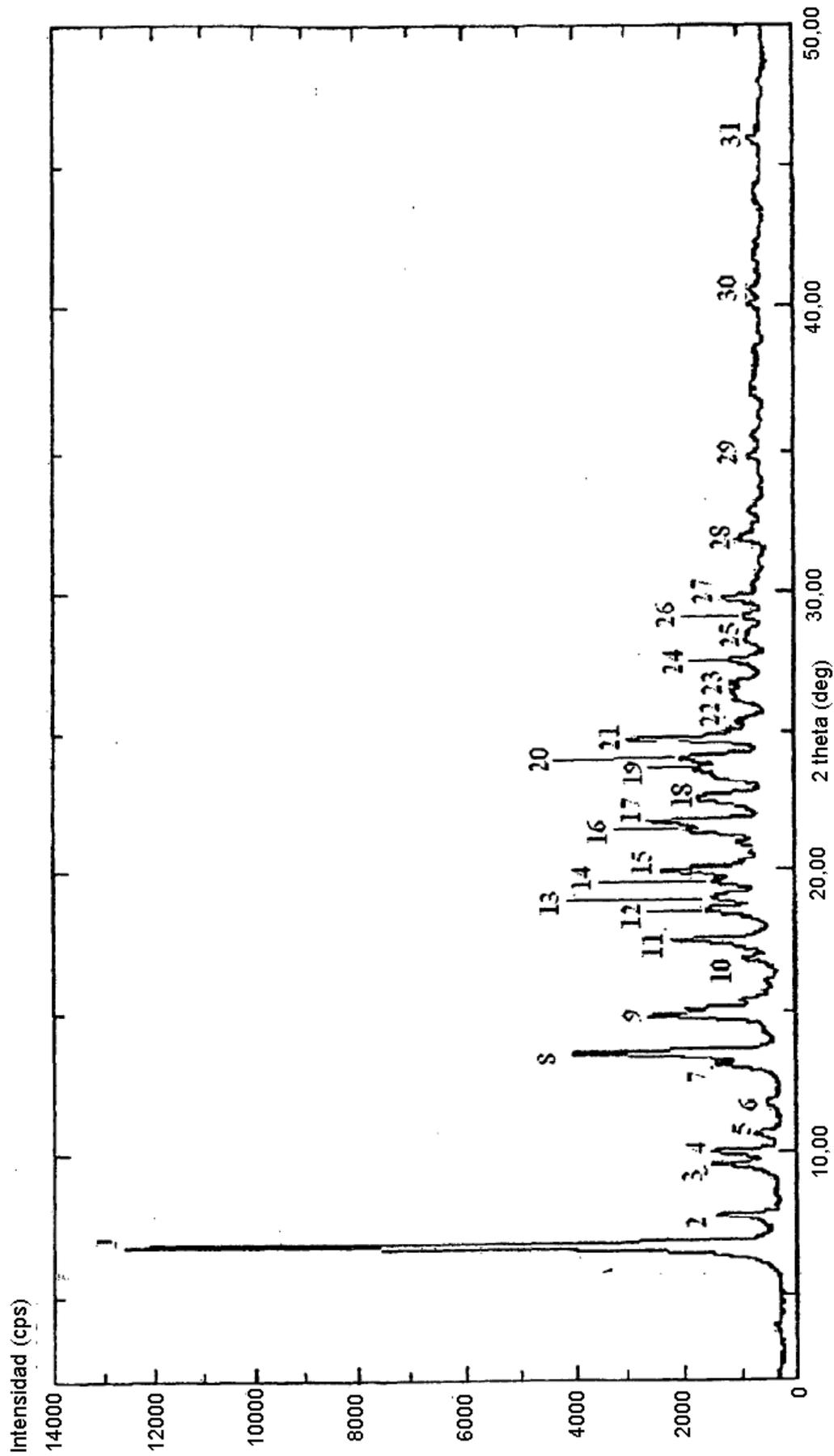


Figura 12

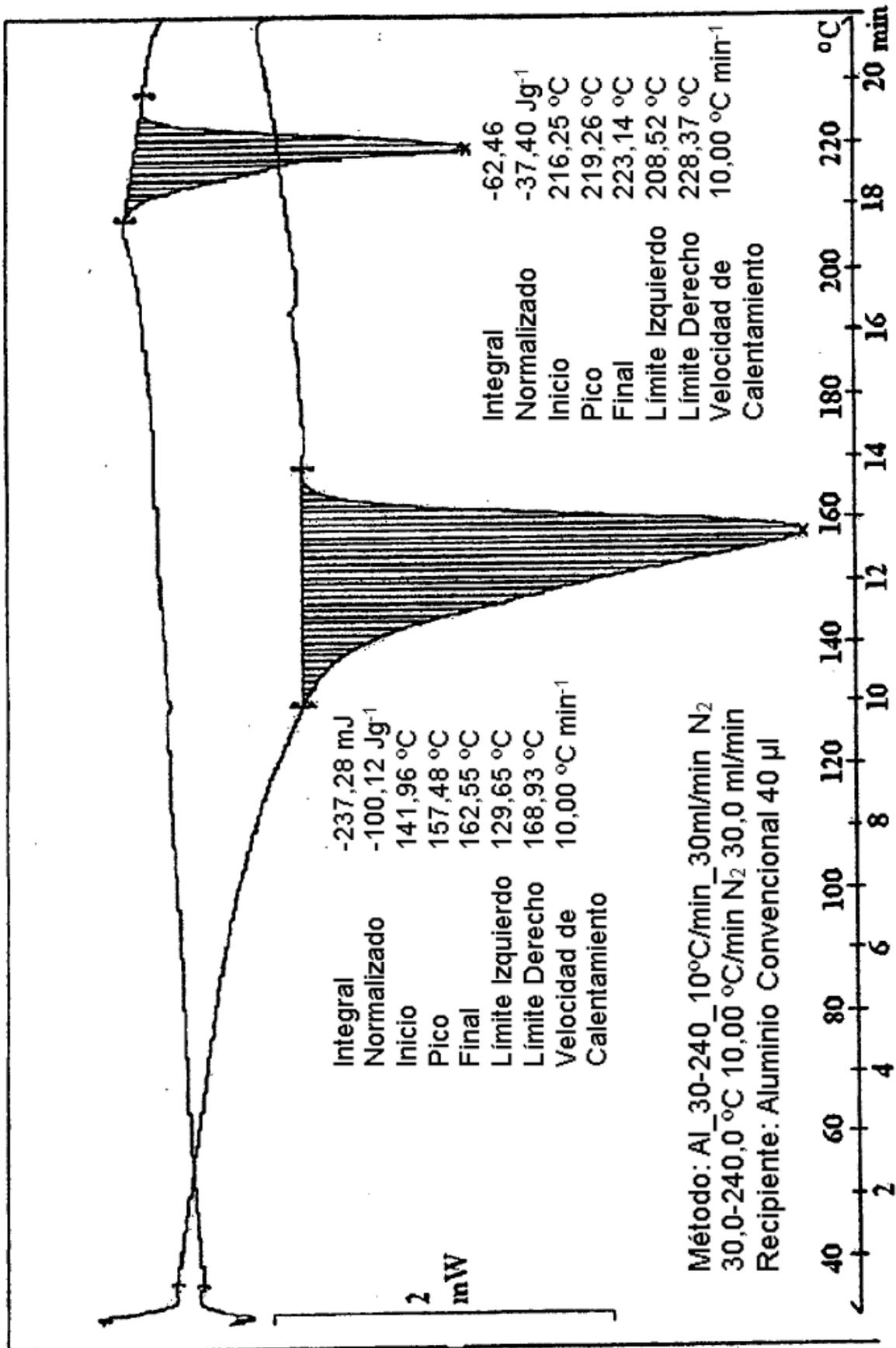


Figura 13

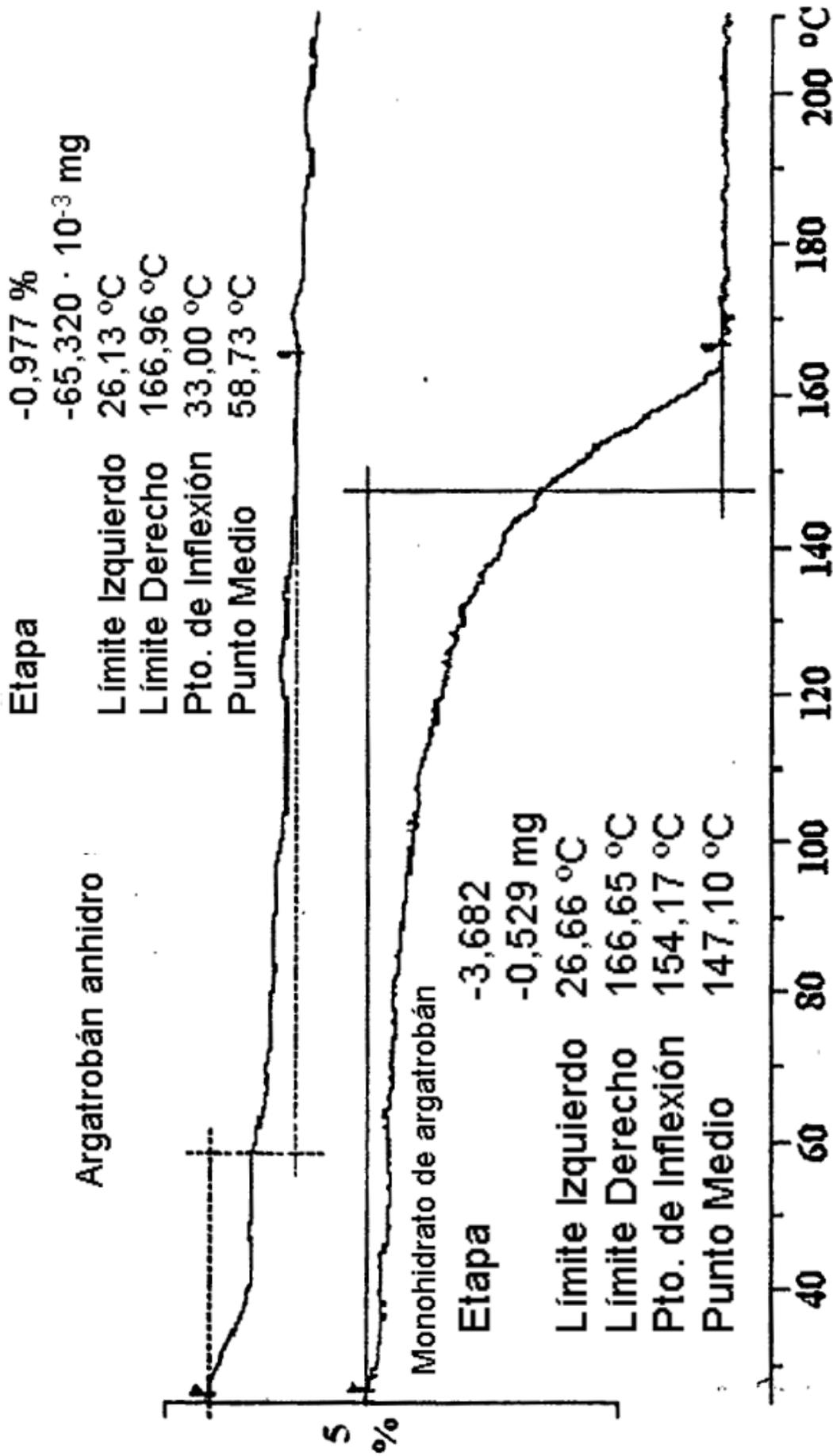


Figura 14

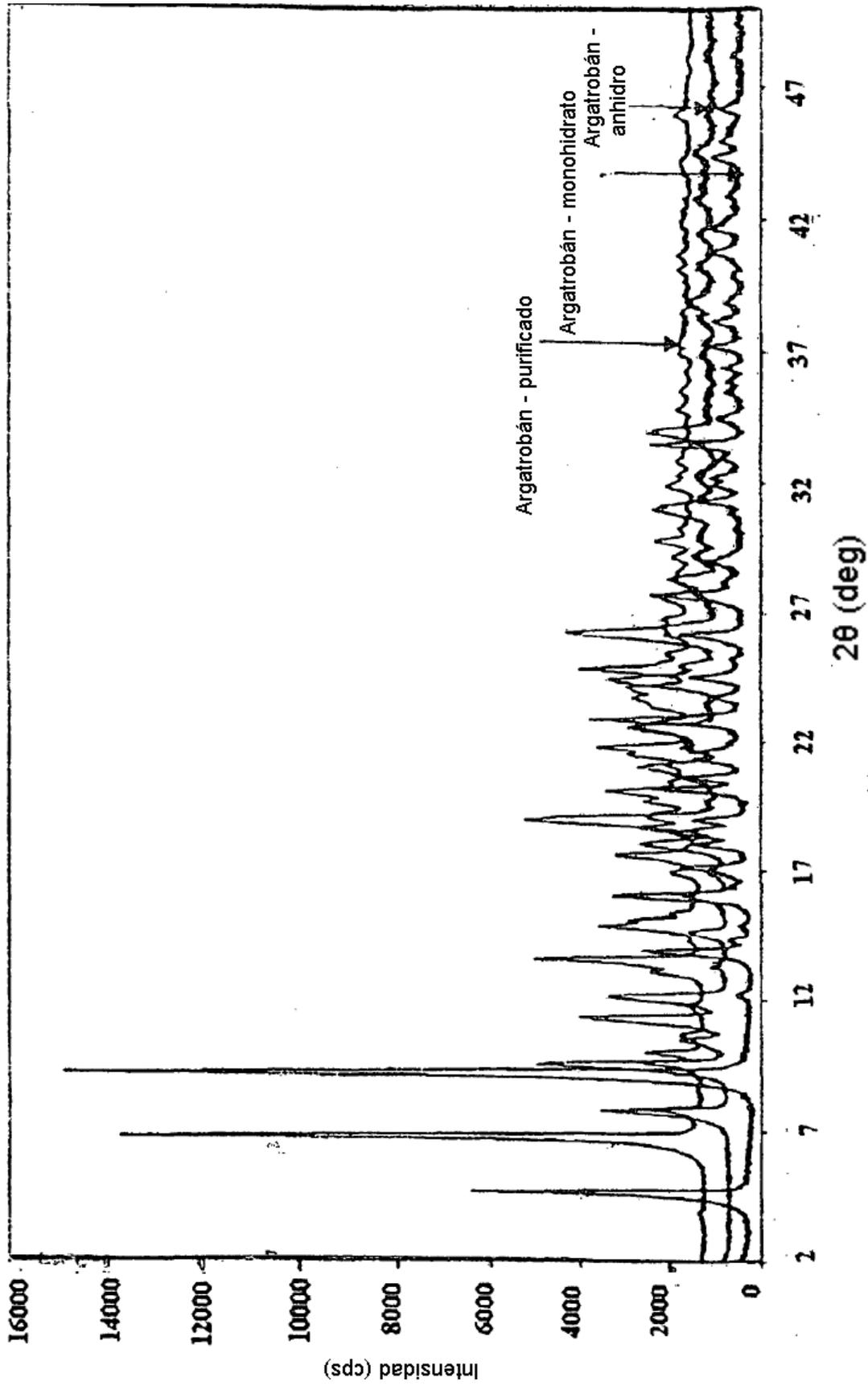


Figura 15