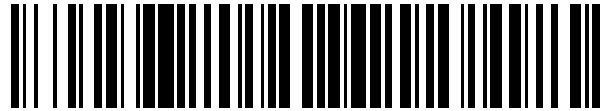


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 236**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2010** **E 10750831 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015** **EP 2407457**

54 Título: **Procedimiento de producción de un derivado de diamina**

30 Prioridad:

10.03.2009 JP 2009057031

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

03.08.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

KOYAMA, TAKEO y
KONDO, SATOSHI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 542 236 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

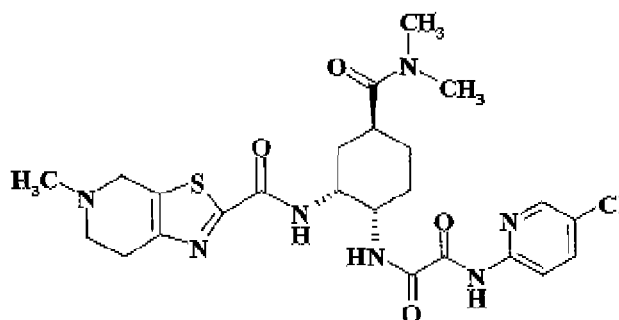
Procedimiento de producción de un derivado de diamina

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento de producción industrialmente de un derivado de diamina ópticamente activo, que es importante para la producción de un compuesto (A) como un inhibidor del factor X (FXa) de la coagulación sanguínea activado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo.

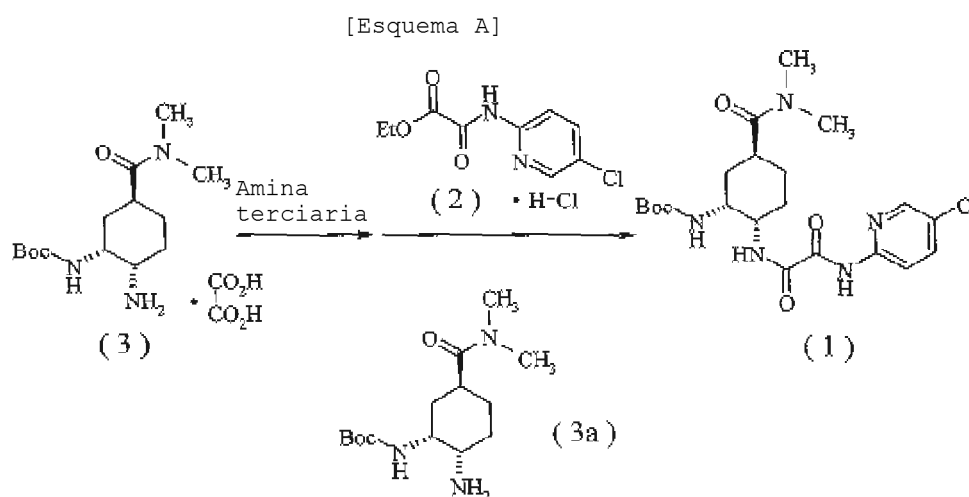
Técnica antecedente

- 10 El compuesto (A) representado por la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, es un compuesto que exhibe un efecto inhibidor de FXa, como se desvela en las Literaturas de Patentes 1 a 3, y es útil como fármaco preventivo y/o terapéutico para enfermedades trombóticas y/o embólicas.



(A)

- 15 Un compuesto (1), un derivado de diamina ópticamente activo, descrito en el esquema mostrado a continuación se conoce como un intermedio para la producción del compuesto (A), como un inhibidor FXa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo. El opúsculo de la Publicación Internacional N° WO 2007/032498 (JP 2007/106759) desvela un procedimiento para producir el compuesto (1), que comprende añadir un compuesto (3) a una cantidad excesiva de una amina terciaria para neutralizar la sal y después añadir un compuesto (2) a la mezcla [Esquema A].



en el que Boc representa un grupo *tert*-butoxicarbonilo.

- 20 Lista de Citas

Literatura de Patentes

- Literatura de Patente 1: Publicación Internacional N° WO 2004/058715
 Literatura de Patente 2: Publicación Internacional N° WO 2003/016302
 Literatura de Patente 3: Publicación Internacional N° WO 2003/000680
 25 Literatura de Patente 4: Publicación Internacional N° WO 2007/032498 (JP 2007/106759)

Sumario de la invenciónProblema técnico

5 El procedimiento de producción desvelado en el opúsculo de la Publicación Internacional N° WO 2007/032498 (JP 2007/106759) se ha encontrado para depositar un gel de un compuesto (3a) (obtenido por la neutralización del compuesto (3) con la amina terciaria), que después endurece y solidifica el sistema de reacción y hace difícil la reacción. Como resultado, se ha demostrado que, desafortunadamente, los rendimientos de la reacción se reducen drásticamente debido al incremento de la formación de subproductos. Además, también se ha demostrado que la prevención de tal solidificación es extremadamente difícil.

10 Por tanto, un objeto de la presente invención es resolver estos problemas y proporcionar un procedimiento novedoso para producir industrialmente el compuesto (1) que es un importante intermedio sintético para la producción del compuesto (A).

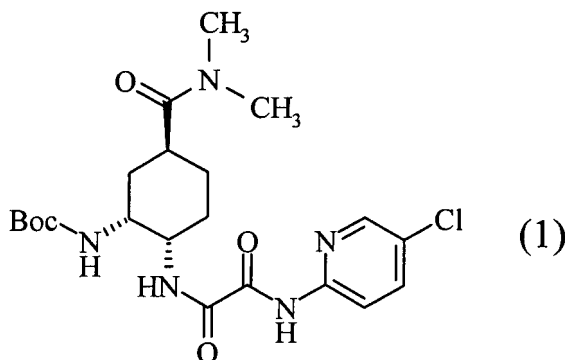
15 Los presentes inventores han llevado a cabo estudios diligentes con el objetivo de evitar la drástica reducción en el rendimiento del rendimiento por solidificación del sistema de reacción, que es un problema en el procedimiento convencional para producir el compuesto (1) y la obtención de un procedimiento novedoso para producir industrialmente el compuesto (1).

20 Como resultado de los estudios realizados durante los años, los presentes inventores han finalizado la presente invención encontrando que: el orden de la adición es importante, en el que el compuesto (2) se trata primero con una amina terciaria y posteriormente, se añadió el compuesto (3) a la misma; y un procedimiento eficaz que implica añadir la amina terciaria en porciones divididas para prevenir la descomposición de la forma libre del compuesto (2).

Solución al Problema

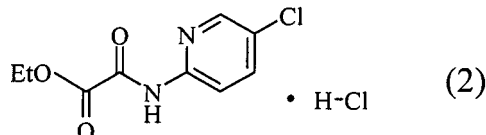
La presente invención proporciona los apartados (1) a (10) mostrados a continuación.

(1) Un procedimiento para producir un compuesto (1) representado por la siguiente fórmula:



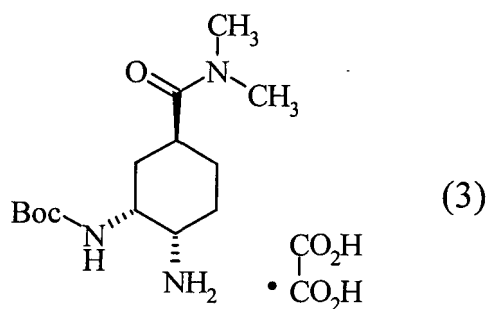
en el que Boc representa un grupo *tert*-butoxicarbonilo, el procedimiento que comprende:

25 [Etapa 1]: tratar un compuesto (2) representado por la siguiente fórmula:



con trietilamina de 0,87 a 1,08 equivalentes molares estequiométricamente con respecto al compuesto (2) en acetonitrilo;

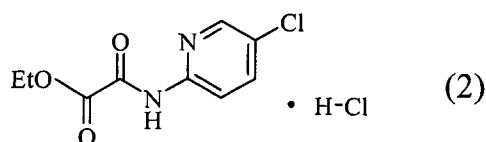
30 [Etapa 2]: después añadir, a la solución mixta de la [Etapa 1], un compuesto (3) representado por la siguiente fórmula:



5 en la que Boc es como se define anteriormente, después añadir una amina terciaria adicional de 3,02 a 4,53 equivalentes molares estequiométricamente con respecto al compuesto (2) de 50 a 65 °C, y agitar la mezcla de reacción de 60 a 80 °C durante 6 horas o más.

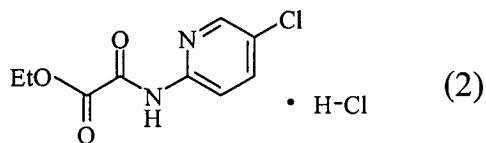
(2) El procedimiento de producción de acuerdo con (1), en el que la cantidad del compuesto (2) es de 1,10 a 1,27 equivalentes molares estequiométricamente con respecto al compuesto (3).

(3) El procedimiento de producción de acuerdo con (1) o (2), en el que la [Etapa 1] comprende añadir el compuesto (2) representado por la siguiente fórmula:



10 en el disolvente de acetonitrilo y posteriormente añadir la trietilamina al mismo.

(4) El procedimiento de producción de acuerdo con (1) o (2), en el que la [Etapa 1] comprende añadir la trietilamina en el disolvente de acetonitrilo y posteriormente añadir al mismo el compuesto (2) representado por la siguiente fórmula:



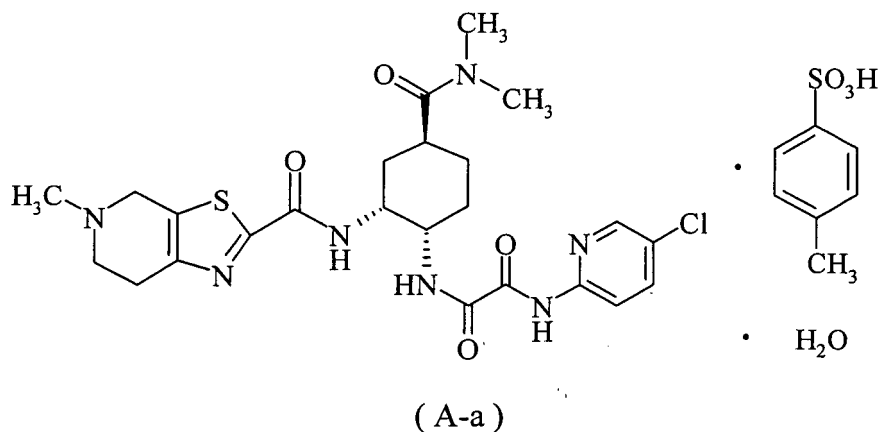
15 (5) El procedimiento de producción de acuerdo con (3) o (4), en el que la adición de compuesto (2) o la trietilamina se realiza a 45 °C o menos.

(6) El procedimiento de producción de acuerdo con (3) o (4), en el que la adición de compuesto (2) o la trietilamina se realiza en el intervalo de 0 a 35 °C.

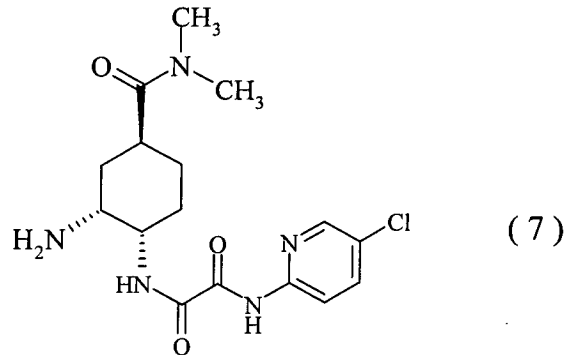
20 (7) El procedimiento de producción de acuerdo con (1), en el que el tiempo de agitación está en el intervalo de 6 a 24 horas.

(8) El procedimiento de producción de acuerdo con (1), en el que la amina terciaria adicional se añade de 3,23 a 4,32 equivalentes molares estequiométricamente con respecto al compuesto (2).

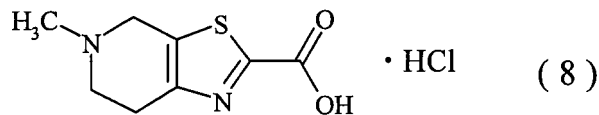
25 (9) El procedimiento de producción de acuerdo con (1), en el que el (1) producido, se usa como un intermedio sintético para obtener un compuesto (A-a) representado por la siguiente fórmula:



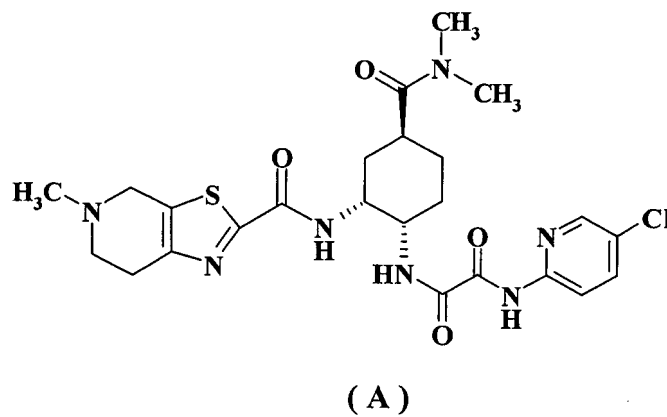
- (10) El procedimiento de producción de acuerdo con (9), en el que el compuesto (1) producido, se usa mediante: desprotección de un grupo Boc en el compuesto (1) para obtener un compuesto (7) representado por la siguiente fórmula o una sal del mismo:



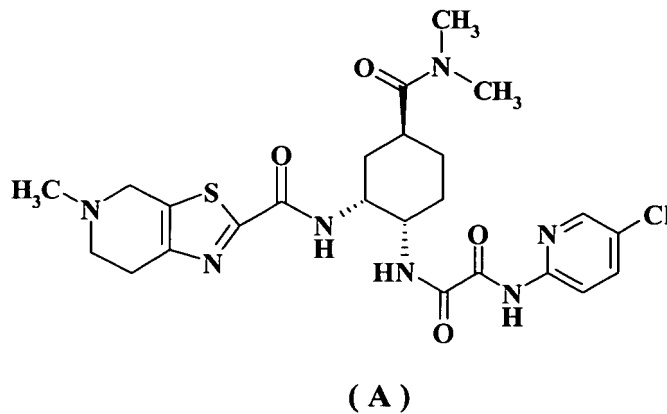
- 5 condensación del compuesto (7) con un compuesto (8) representado por la siguiente fórmula: [0038]



para obtener un compuesto (A) representado por la siguiente fórmula:



- 10 [0040] y tratar el compuesto (A) con ácido p-toluenosulfónico o un hidrato del mismo para obtener compuesto (A-a).



y tratar el compuesto (A) con ácido p-toluenosulfónico o un hidrato del mismo para obtener compuesto (A-a).

Efectos ventajosos de la invención

De acuerdo con la presente invención, el compuesto (1), que es un intermedio para la producción del compuesto (A) útil como un inhibidor FXa, puede producirse a rendimientos estables tan altos como del 93 al 95 % evitando una reducción en el rendimiento de reacción causado por la solidificación del sistema de reacción, que es un problema de los procedimientos convencionales. Por tanto, el procedimiento de producción de la presente invención es útil como un procedimiento para producir el compuesto (A) útil como un inhibidor FXa.

Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] La Figura 1 es un diagrama que muestra la velocidad residual dependiente del tiempo de 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetato ((2a); forma libre del compuesto (2)) expuesta a 45 °C, 55 °C, 65 °C o 75 °C después de la adición de trietilamina en 4,3 equivalentes molares con respecto al compuesto (2) para confirmar la estabilidad del compuesto (2a).

[Figura 2] La Figura 2 es un diagrama que muestra la velocidad residual dependiente del tiempo de 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetato ((2a); forma libre del compuesto (2)) expuesta a 60 °C después de la adición del compuesto (2) (500 mg) a acetonitrilo (3 ml) y la adición de trietilamina en 1 a 2 equivalentes molares con respecto al compuesto (2) para confirmar la estabilidad del compuesto (2a).

Descripción de las realizaciones

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá con detalle.

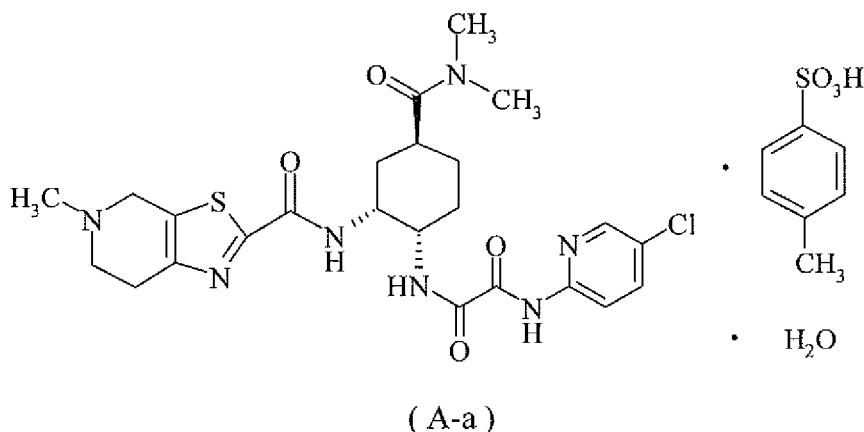
El "inhibidor FXa" específico de acuerdo con la presente memoria descriptiva es preferentemente, por ejemplo, el compuesto (A) descrito anteriormente. El compuesto (A) puede ser una forma libre (base libre) o un hidrato del mismo o puede ser una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la sal.

Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto (A) incluyen clorhidrato, sulfato, bromhidrato, yodhidrato, fosfato, nitrato, benzoato, metanosulfonato, 2-hidroxi-etanosulfonato, p-toluenosulfonato, acetato, propanoato, oxalato, malonato, succinato, glutarato, adipato, tartrato, maleato, fumarato, malato y mandelato.

La sal del compuesto (A) es preferentemente clorhidrato o p-toluenosulfonato, de manera particular preferentemente p-toluenosulfonato.

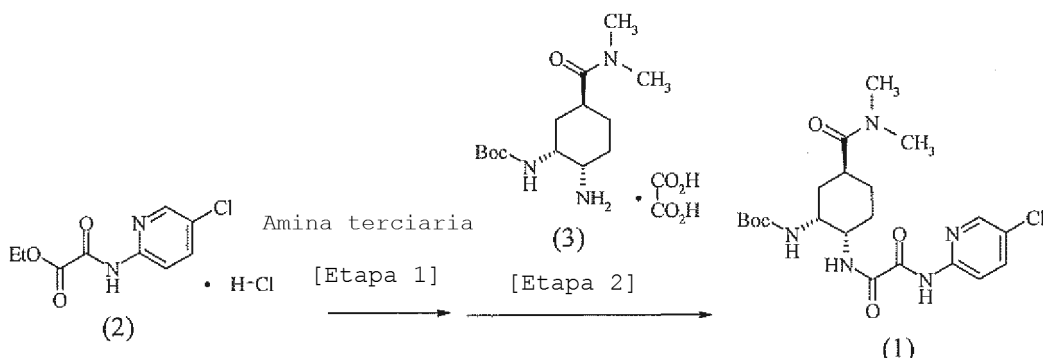
El compuesto (A) o una sal del mismo o un hidrato del mismo es preferentemente

N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida;
 clorhidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida;
 mono-p-toluenosulfonato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida; o
 monohidrato de mono-p-toluenosulfonato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida,
 de manera particular preferentemente
 monohidrato de mono-p-toluenosulfonato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida (A-a).



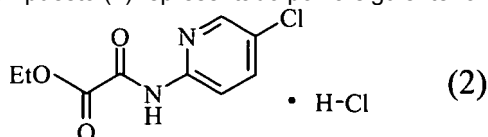
En lo sucesivo en el presente documento, el procedimiento de producción de la presente invención se describirá con detalle.

El compuesto derivado de amida ópticamente activo (1) de la presente invención puede producirse realizando los procedimientos de [Etapa 1] y [Etapa 2] en el orden que se muestra en el siguiente esquema:

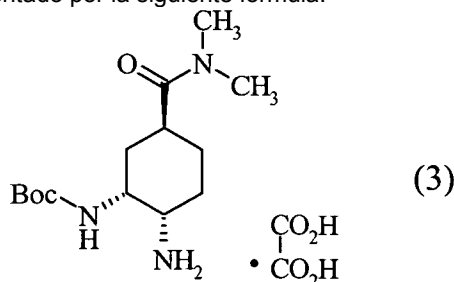


en el que Boc representa un grupo *tert*-butoxicarbonilo.

5 [Etapa 1]: la etapa de tratar del compuesto (2) representado por la siguiente fórmula:



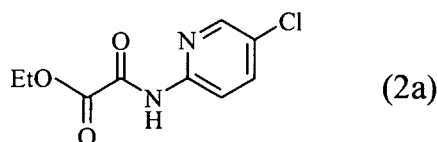
se realiza con la amina trietilamina terciaria en disolvente de acetonitrilo, y después [Etapa 2]: el compuesto (3) representado por la siguiente fórmula:



10 en la que Boc es como se define anteriormente, se añade a la solución mixta de la [Etapa 1] para producir el compuesto (1).

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán con detalle la [Etapa 1] y la [Etapa 2] realizadas posteriormente a la misma.

15 La [Etapa 1] es la etapa de tratamiento del compuesto (2) con trietilamina en disolvente de acetonitrilo para preparar un compuesto neutralizado (2a) representado por la siguiente fórmula:



Ejemplos más específicos de aspectos preferidos de la [Etapa 1] pueden incluir [Etapa 1 (Procedimiento A)] y [Etapa 1 (Procedimiento B)] mostrados a continuación.

20 [Etapa 1 (Procedimiento A)]: "añadir el compuesto (2) en disolvente de acetonitrilo y después añadir trietilamina a la misma a 45 °C o inferior".

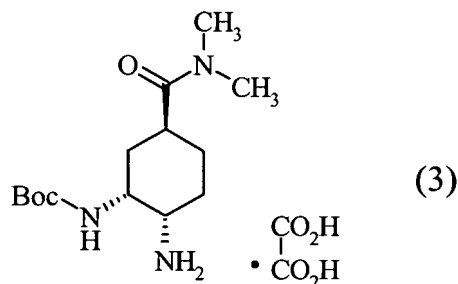
La cantidad del disolvente de acetonitrilo está preferentemente en un intervalo de 4 a 6 partes por volumen con respecto a 1 parte por peso del compuesto (3). La cantidad del compuesto (2) usado es, preferentemente de 1,1 a 1,3 equivalentes molares estequiométricamente, más preferentemente aproximadamente 1,2 equivalentes molares, con respecto al compuesto (3). La temperatura de la solución de reacción es preferentemente 45 °C o inferior, más preferentemente en un intervalo de 0 a 35 °C. La cantidad de la trietilamina añadida es de 0,87 a 1,08 equivalentes molares estequiométricamente, más preferentemente de manera aproximada 0,98 equivalentes molares, con respecto al compuesto (2).

[Etapa 1 (Procedimiento B)]: "añadir trietilamina en disolvente de acetonitrilo y después añadir el compuesto (2) a la

misma a 45 °C o inferior".

La cantidad del disolvente de acetonitrilo, la cantidad del compuesto (2) usado, la temperatura de la solución de reacción, la cantidad de la trietilamina añadida y la temperatura a la que la trietilamina o el compuesto (2) se añaden son la misma que en el Procedimiento A.

- 5 La [Etapa 2] en la presente invención es la etapa de añadir, a la solución mixta de la [Etapa 1], el compuesto (3) representado por la siguiente fórmula:



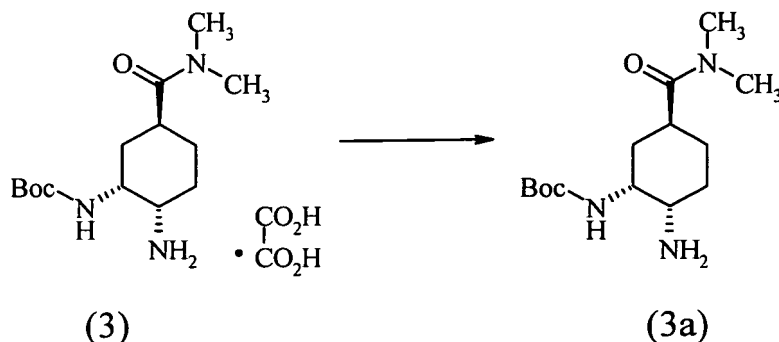
en la que Boc representa un grupo *tert*-butoxicarbonilo.

- 10 En el Procedimiento A o B, se añade una amina terciaria adicional a la solución mixta de la [Etapa 2] con la temperatura interna de la solución mixta establecida de 50 a 65 °C, y después, la mezcla de reacción se agita de 60 a 80 °C.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfría y se añade agua a la misma para la cristalización. Los cristales resultantes se recogen para obtener el compuesto (1).

- 15 La cantidad de la amina terciaria adicional añadida en los Procedimientos A y B está en el intervalo de 3,23 a 4,32 equivalentes molares estequiométricamente con respecto al compuesto (2) [la cantidad total de las aminas terciarias añadidas está de 4,9 a 6,5 equivalentes molares estequiométricamente con respecto al compuesto (3)].

Esta adición de la amina terciaria adicional convierte el compuesto (3) que es un oxalato al compuesto (3a) que es una base libre (forma libre).



- 20 en la que Boc representa un grupo *tert*-butoxicarbonilo.

Después de la adición de la amina terciaria adicional, la mezcla de reacción se agita de 60 a 80 °C. En este contexto, el tiempo de agitación es 6 horas o más, más preferentemente de manera aproximada de 6 a 24 horas. Por otra parte, el punto final de la reacción puede determinarse por la confirmación de la muestra en la solución de reacción usando un equipo de HPLC o similar.

- 25 En la presente invención, el Procedimiento A es particularmente preferido. Un aspecto específico de la producción del compuesto (1) usando el Procedimiento A es de la siguiente manera:

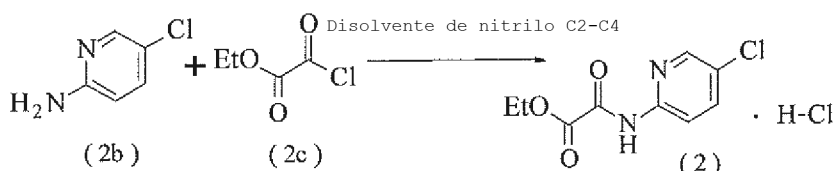
- 30 El compuesto (2) se añade a acetonitrilo y se añade trietilamina a la misma de 0,87 a 1,08 equivalentes molares estequiométricamente con respecto al compuesto (2). A la solución mixta, después se le añade el compuesto (3). A la mezcla de reacción, se le añade posteriormente una amina terciaria adicional de 3,23 a 4,32 equivalentes molares estequiométricamente con respecto al compuesto (2) de 50 a 65 °C, y la mezcla se agita de 60 a 80 °C durante 6 horas o más para producir el compuesto (1).

Después de la finalización de la reacción, el compuesto (1) se aísla y se purifica. A continuación, se describirá el procedimiento de aislar el compuesto (1) en forma de cristales.

La mezcla de reacción se enfría. Se añade agua a la misma, y la mezcla se agita para completar la cristalización. En este contexto, la refrigeración de la mezcla de reacción se realiza preferentemente de 0 a 60 °C, más preferentemente de 0 a 50 °C. La cantidad of agua añadida está preferentemente en el intervalo de 6 a 11 partes por volumen con respecto a 1 parte por peso del compuesto (3) [6 a 11 (v/p)].

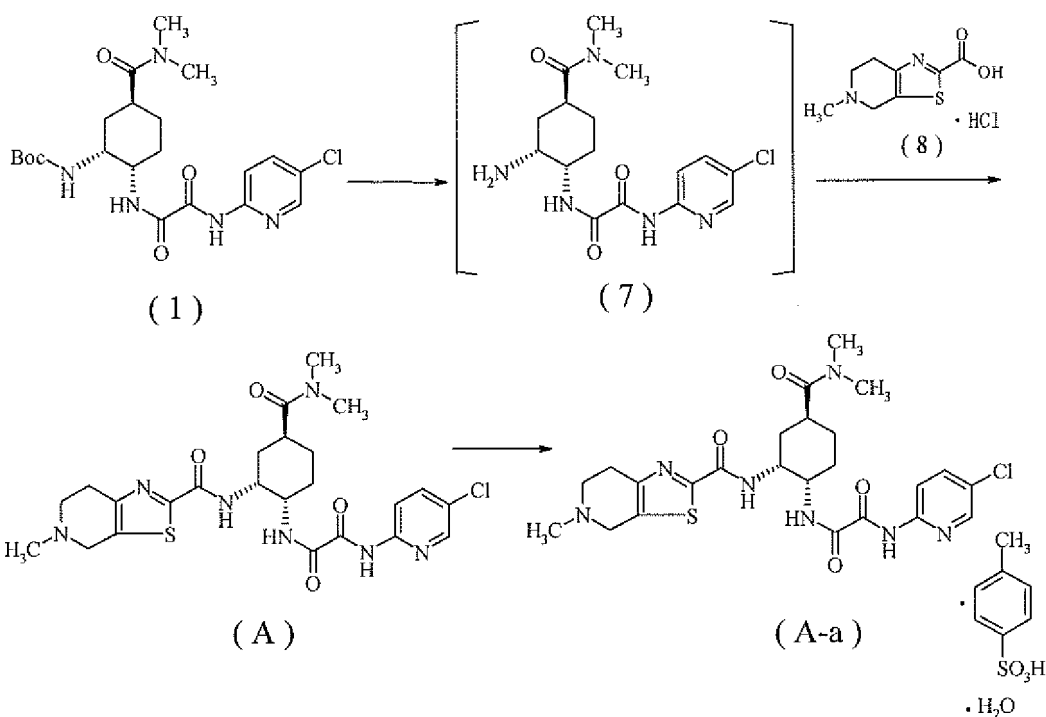
- 5 El procedimiento de obtener cristales del compuesto (1) después de la cristalización, se realiza, tal que los cristales precipitados se enfrían para completar la cristalización, y los cristales resultantes se recogen por filtración, se lavan con agua y después se secan. En este contexto, el procedimiento de obtener los cristales precipitados puede realizarse por recolección de los cristales por filtración en presión normal o presión reducida. La temperatura de cristalización es preferentemente de -10 a 35 °C. La cantidad de agua para el lavado de los cristales es preferentemente de manera aproximada 5 partes por volumen con respecto a 1 parte por peso del compuesto (3) [5 (v/p)].

- 15 El compuesto (2) usado en la [Etapa 1] puede producirse como se muestra a continuación. Los ejemplos específicos de la producción pueden incluir un procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 2. Específicamente, el compuesto (2) puede producirse añadiendo un compuesto derivado de anilina disponible en el mercado (2b) y un compuesto (2c) en un disolvente nitrilo C2-C4 con agitación.



- 20 Los ejemplos del disolvente nitrilo C2-C4 usado en esta reacción pueden incluir acetonitrilo, propionitrilo y butironitrilo. El preferido es acetonitrilo. La cantidad del disolvente usada está preferentemente en el intervalo de 10 a 17 partes por volumen con respecto a 1 parte por peso del compuesto (2b) [10 a 17 (v/p)]. La cantidad del compuesto (2c) usado está preferentemente en el intervalo de 1,06 a 1,21 equivalentes molares estequiométricamente con respecto al compuesto (2b). La temperatura de reacción es preferentemente en el intervalo de 40 a 80 °C. El tiempo de reacción es preferentemente 1 hora más, más preferentemente, de manera aproximada de 1 a 7 horas. El compuesto (2) producido de esta manera, puede aislarse permitiendo al compuesto (2) para cristalizar y recoger los cristales por filtración. La temperatura de cristalización está preferentemente en el intervalo de -25 a 35 °C. Los cristales del compuesto (2) pueden aislarse mediante recolección por filtración. Cuando el compuesto (2) se usa después en la [Etapa 1], el compuesto (2) se recogido por filtración puede usarse en un estado seco (forma seca) después de secarse en presión normal o presión reducida o puede usarse en un estado húmedo (forma húmeda).

- 30 Un procedimiento conocido, desvelado en la Literatura de Patente 1 o 3 puede usarse como un procedimiento para producir el compuesto (A) útil como un inhibidor FXa o compuesto (A-a) (monohidrato de mono-p-toluenosulfonato del compuesto (A)) usando el compuesto (1) de la presente invención. Específicamente, estos compuestos pueden producirse como se muestra en el siguiente esquema y en los Ejemplos de Referencia 4 y 5 descritos más adelante:



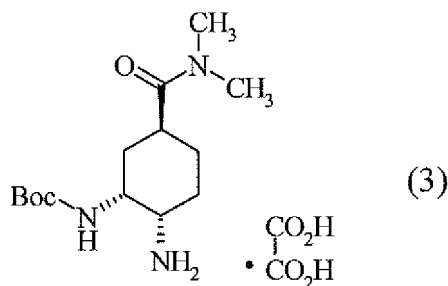
en la que Boc representa un grupo *terc*-butoxicarbonilo.

Ejemplos

5 A continuación, la presente invención se describirá con detalle con referencia a los Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no pretende limitarse a estos en modo alguno.

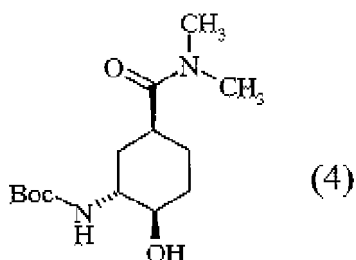
Se usó tetrametilsilano como patrón interno para el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN). Las abreviaturas que muestran multiplicidad representan s=singlete, d=doblete, t=tripleto, c=cuartete, m=multiplete, y as=singlete ancho.

10 (Ejemplo de Referencia 1) Monooxalato de (1R,2S,5S)-2-amino-5-(dimetilaminocarbonil)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (3)



en la que Boc representa un grupo *terc*-butoxicarbonilo.

[Etap 1] Síntesis de {(1R,2R,5S)-5-[(dimetilamino)carbonil]-2-hidroxiciclohexil}carbamato de *terc*-butilo (4)



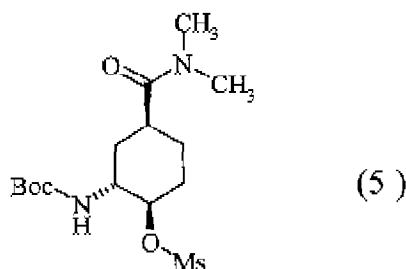
15 en la que Boc es como se ha definido anteriormente.

Una solución acuosa al 28 % de amoníaco (5 ml), se añadió a (1S,3S,6R)-N,N-dimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxamida (1 g) a temperatura ambiente. Después de agitar a 40 °C durante 5 horas, el disolvente se concentró a presión reducida para obtener una forma en bruto de (1S,3R,4R)-3-amino-4-hidroxi-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (1,18 g). La forma en bruto obtenida se disolvió en agua (5 ml). A la solución,

después se le añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,93 g) y una solución acuosa 10 N de hidróxido sódico (1,5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a 40 °C durante 2 horas, la mezcla se sometió a extracción con 4-metil-2-pentanona (MIBK) (5 ml) tres veces y el disolvente de extracción se destiló a presión reducida. Al residuo, se le añadió 4-metil-2-pentanona (MIBK) (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y después se secaron para obtener el compuesto del título (1,26 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,48-1,59 (2H, m), 1,77-1,78 (2H, m), 1,86-1,97 (1H, m), 2,11-2,17 (1H, m), 2,78-2,83 (1H, m), 2,92 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,53-3,60 (1H, m), 3,94 (1H, s a), 4,52-4,68 (1H, m).

[Etapa 2] Síntesis de (1R,2R,4S)-2-1(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexilmetanosulfonato (5)



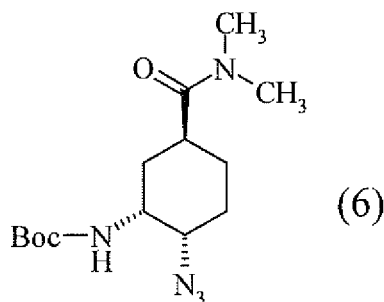
en la que Ms representa un grupo metanosulfonilo; y Boc es como se ha definido anteriormente.

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (159,07 g) a una solución de {(1R,2R,5S)-5-[(dimetilamino)carbonil]-2-hidroxiciclohexil}carbamato de *terc*-butilo (214,59 g) en 4-metil-2-pentanona (MIBK) (1875 ml) a temperatura ambiente. A la solución de reacción, se le añadió trietilamina (170,62 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. A la solución de reacción, se añadió agua, y después, la fase orgánica se separó.

El disolvente se concentró a presión reducida. Después, al residuo concentrado, se le añadió MIBK (750 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para obtener el compuesto del título (242,57 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 1,58-1,66 (1H, m), 1,67-1,76 (1H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 2,04-2,15 (1H, m), 2,17-2,26 (1H, m), 2,75-2,81 (1H, m), 2,94 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,00-4,08 (1H, m), 4,69-4,82 (2H, m).

[Etapa 3] Síntesis de {(1R,2R,5S)-2-azido-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}carbamato de *terc*-butilo (6)



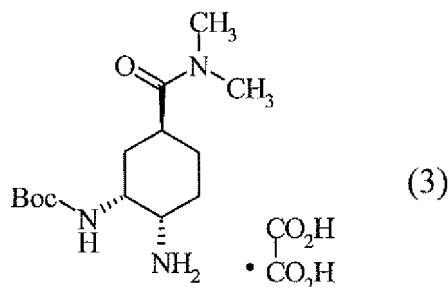
en la que Boc es como se ha definido anteriormente.

Se añadieron azida sódica (7,14 g) y cloruro de dodecilpiridinio (7,80 g) a una solución de (1R,2R,4S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexilmetanosulfonato (20,0 g) en N,N-dimetilacetamida (DMAC) (40 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a 60 °C durante 72 horas, se añadieron agua y acetato de etilo a la solución de reacción. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y agua, y después, el disolvente se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado, se le añadió un disolvente mezcla (5:1) de n-hexano-acetato de etilo (300 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales se recogieron por filtración. El procedimiento de adición de un disolvente mezcla (5:1) de n-hexano-acetato de etilo

(300 ml) a los cristales obtenidos, seguido de agitación y recogida del cristal por filtración se repitió dos veces para obtener el compuesto del título (4,6 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 1,55-1,74 (3H, m), 1,75-1,82 (1H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,74-2,83 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,72-3,78 (1H, m), 4,07-4,13 (1H, m), 4,61-4,66 (1H, m).

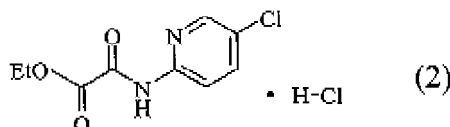
[Etapa 4] Síntesis de oxalato de {(1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}carbamato de *tert*-butilo (3)



en la que Boc es como se ha definido anteriormente.

Se añadieron azida sódica (7,14 g) y cloruro de dodecilmiridinio (7,80 g) a una solución de (1R,2R,4S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexilmetanosulfonato (20,0 g) en tolueno (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 72 horas. A la solución de reacción, después se le añadió agua y la fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y agua y después se separó. A la fase orgánica, se le añadieron metanol, y después Pd al 7,5 %-C y formiato amónico y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. El Pd-C se retiró por filtración, y después, el disolvente se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadieron acetonitrilo acuoso (200 ml) y ácido oxálico anhidro (4,94 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Los cristales se recogieron por filtración. Los cristales obtenidos se añadieron al acetonitrilo (200 ml), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 24 horas. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración y se secaron para obtener el compuesto del título (12,7 g).
 RMN ¹H (D₂O) δ: 1,30 (9H, s), 1,37-1,49 (2H, m), 1,63 (1H, t, J = 2,7 Hz), 1,72-1,83 (3H, m), 2,77 (3H, s), 2,80 (1H, t, J = 12,4 Hz), 2,96 (3H, m), 3,32 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,10 (1H, a).

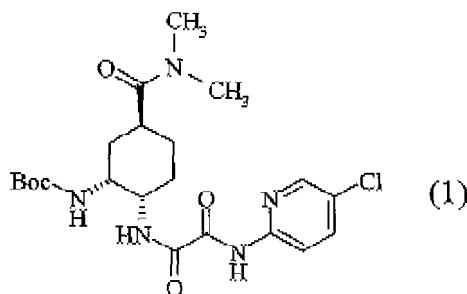
(Ejemplo de Referencia 2) Monoclorhidrato de 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetato de etilo (2)



Se añadió cloruro de oxalil etilo (2c) (11,7 g) a una suspensión de 2-amino-5-cloropiridina (2b) (10,0 g) en acetonitrilo (120 ml) a 50 °C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió, y los cristales se recogieron por filtración a 10 °C, se lavaron con acetonitrilo (40 ml) y después se secaron a presión reducida para obtener el compuesto del título (2) (19,7 g).

(Ejemplo de Referencia 3) (1R,2S,5S)-2-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-5-(dimetilaminocarbonil) ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (1)

(Procedimiento convencional descrito en el opúsculo de la Publicación Internacional N° WO 2007/032498 (JP 2007/106759))

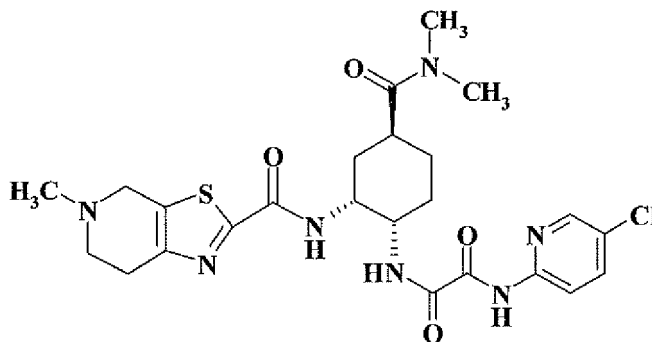


en la que Boc es como se ha definido anteriormente.

Se añadió trietilamina (169 ml) a una suspensión de oxalato de (1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (1) (100,1 g) en acetonitrilo (550 ml) a 60 °C. Se añadió a la misma, monoclorhidrato de [5-cloropiridin-2-il]amino(oxo)acetato de etilo (2) (84,2 g) a esta temperatura, y la mezcla se agitó durante 6 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, agua se añadió y la mezcla se agitó a 10 °C durante 1,5 horas. Los cristales depositados se recogieron por filtración y se secaron para obtener el compuesto del título (106,6 g, 85,4 %).
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,25-1,55 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,60-2,15 (5H, m), 2,56-2,74 (1H, s a), 2,95 (3H, s), 3,06 (3H, s),

3,90-4,01 (1H, m), 4,18-4,27 (1H, m), 4,70-4,85 (0,7H, a), 5,70-6,00 (0,3H, s a), 7,70 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,75-8,00 (1H, a), 8,16 (1H, d a, J = 8,8 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,73 (1H, s).

(Ejemplo de Referencia 4) N¹-(5-Cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida (A)



(A)

5

Se añadió ácido metanosulfónico (66 ml) a una suspensión de [(1R,2S,5S)-2-[[5-cloropiridin-2-il)amino](oxo)acetil]amino)-5-(dimetilamino)carbonil)ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo (1) (95,1 g) en acetonitrilo (1900 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. A la solución de reacción, se le añadieron trietilamina (155 ml), clorhidrato del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazol[5,4-c]piridina-2-carboxílico (8) (52,5 g), 1-hidroxibenzotriazol (33,0 g), y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (46,8 g) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron trietilamina y agua a la misma y la mezcla se agitó durante 1 hora en refrigeración con hielo. Después, los cristales se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (103,2 g).

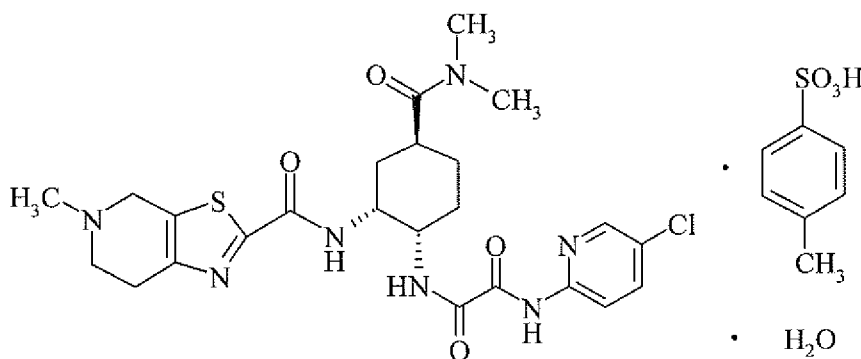
10

15

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,60-1,98 (3H, m), 2,00-2,16 (3H, m), 2,52 (3H, s), 2,78-2,90 (3H, m), 2,92-2,98 (2H, m), 2,95 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,69 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,75 (1H, d, J = 15,4 Hz), 4,07-4,15 (1H, m), 4,66-4,72 (1H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,8, 0,6 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 8,8, 0,6 Hz), 8,30 (1H, dd, J = 2,4, 0,6 Hz), 9,72 (1H, s). EM (IEN) m/z: 548 (M+H)⁺.

(Ejemplo de Referencia 5) Monohidrato de mono-*p*-toluenosulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida (A-a)

20



(A-a)

Se disolvió N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida (A) (6,2 g) en cloruro de metileno (120 ml). A la solución, se le añadió una solución 1 mol/l solución de ácido *p*-toluenosulfónico en etanol (11,28 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después, el disolvente se destiló. Al residuo, se le añadió etanol hidratado al 15 % (95 ml) y la mezcla se disolvió agitando a 60 °C. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 día. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con etanol, y después se secaron a presión reducida a temperatura ambiente durante 2 horas para obtener el compuesto del título (7,4 g).

25

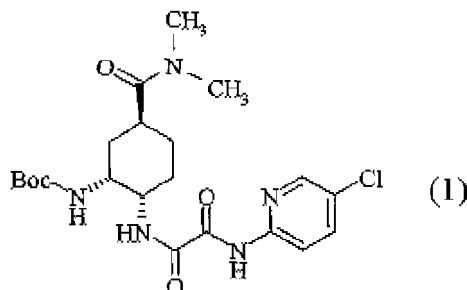
30

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45-1,54 (1H, m), 1,66-1,78 (3H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,79 (3H, s), 2,91-3,02 (1H, m), 2,93 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,13-3,24 (2H, m), 3,46-3,82 (2H, m), 3,98-4,04 (1H, m), 4,43-4,80 (3H, m), 7,11 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,01 (2H, d, J = 1,8 Hz), 8,46 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,75 (1H, d, J = 6,9 Hz), 9,10-9,28 (1H, a), 10,18 (1H, a), 10,29 (1H, s). EM (IEN) m/z: 548 (M+H)⁺.

Anal.: C₂₄H₃₀ClN₇O₄S · C₇H₈O₃S · H₂O

Teórico: C;50,43, H;5,46, N;13,28, Cl;4,80, S;8,69. Encontrado: C;50,25, H;5,36, N;13,32, Cl;4,93, S;8,79. p.f. (desc.): 245-248 °C.

(Ejemplo 1) (1R,2S,5S)-2-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-5-(dimetilaminocarbonil)ciclohexil-carbamato de *terc*-butilo (1)



5

en la que Boc representa un grupo *terc*-butoxicarbonilo.

Se añadió 2-amino-5-cloropiridina (2b) (5,0 g) a acetonitrilo (60 ml). Se añadió a la misma cloruro de oxalil etilo (2c) (5,9 g) a 50 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió y los cristales se recogieron por filtración a 10 °C para obtener monoclóhidrato de etil[5-cloropiridin-2-il]amino(oxo)acetato (2) (9,8 g).

10

El monoclóhidrato de etil[5-cloropiridin-2-il]amino(oxo)acetato (2) (8,48 g) obtenido de este manera se suspendió en acetonitrilo (50 ml). A la suspensión, se le añadió trietilamina (3,17 g) a 10 °C, y posteriormente, se añadió a la misma oxalato de {(1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}carbamato de *terc*-butilo (3) (10,0 g). Se añadió a la misma trietilamina (10,9 g) a 60 °C, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 7 horas. La solución de reacción se enfrió, y se añadió agua (90 ml) se a la misma. Los cristales se recogieron por filtración a 10 °C, se lavaron con agua (50 ml), y después se secaron a presión reducida para obtener el compuesto del título (1) (11,6 g).

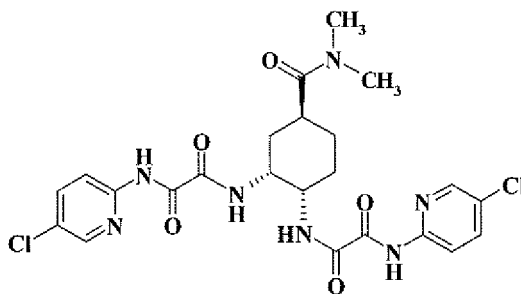
15

(Ejemplo de ensayo 1)

Los procedimientos de reacción se realizaron de acuerdo con los procedimientos convencionales descritos en el Ejemplo de Referencia 3. El rendimiento de producción del compuesto (1) en el sistema de reacción solidificado y la velocidad de formación de impureza X* como subproducto se evaluaron y se determinaron como se muestra a continuación de la (Condición 1) a la (Condición 3). Los resultados se muestran en la Tabla 1.

20

*La impureza X como subproducto tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:



(Condición 1): El procedimiento convencional mostrado en el Ejemplo de Referencia 3 se realizó en las condiciones en las que el sistema se controla para evitar la solidificación (controlable debido a su pequeña escala). Específicamente, el compuesto (3) (500 mg) se suspendió en acetonitrilo (2,5 ml). A la suspensión, se le añadió trietilamina (0,7 g), e inmediatamente a partir de entonces, se añadió rápidamente el compuesto (2) (0,425 g). La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a 75 °C y la mezcla se agitó durante 7 horas. La velocidad de formación del compuesto (1) en estas condiciones se definió como "1.0".

25

(Condición 2): El compuesto (3) (500 mg) se suspendió en acetonitrilo (2,5 ml). A la suspensión, se le añadió trietilamina (0,7 g), y después, la solución mixta se dejó en reposo con su temperatura establecida en 55 °C durante 1 hora para solidificar el sistema. Después de 1 hora, se añadió el compuesto (2) (0,425 g) a la misma. Después, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó de nuevo a 75 °C, y la mezcla se agitó durante 7 horas [la misma que en la (Condición 1) excepto que el sistema de reacción se solidificó].

30

(Condición 3): El compuesto (3) (500 mg) se suspendió en acetonitrilo (2,5 ml). A la suspensión, se le añadieron trietilamina (0,7 g) y posteriormente el compuesto (2) (0,425 g), y después, la solución mixta se dejó en reposo con su temperatura interna establecida en 55 °C durante 1 hora para solidificar el sistema. Después de 1 hora, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó de nuevo a 75 °C y la mezcla se agitó durante 7 horas.

35

[Tabla 1]

Condición	Estado de solidificación	Velocidad de formación del compuesto (1) (Condición 1): 1,0	Velocidad de la Impureza formada X (%)
Condición 1	No solidificada	1,0	0,1
Condición 2	Fuertemente solidificada antes de la adición del compuesto (2)	0,9	0,5
Condición 3	Solidificada después de la adición del compuesto (2)	0,99	0,1

Condiciones de HPLC; Columna: Shiseido CAPCELL PAK CN UG120 (4,6x250 mm); Detección: UV 254 nm; Temperatura de columna: 40 °C; Caudal: 1,0 ml/min.; Fase móvil: tampón acetonitrilo/fosfato 0,02 M (pH=7,0)=3/7.

5 <Resultados del ensayo>

En el sistema solidificado antes de la adición de compuesto (2) (Condición 2), se observaron la reducción de la velocidad de formación del compuesto (1) y el aumento de formación de Impurezas X basadas en una agitación pobre. En el sistema solidificado después de la finalización de la adición de compuesto (2) (Condición 3), tal solidificación tuvo poca influencia en el rendimiento del compuesto (1) y la velocidad de formación de Impureza X.

10 (Ejemplo de Ensayo 2)

Los resultados del Ejemplo de Ensayo 1 demostraron que el procedimiento convencional, que involucraba inicialmente la adición del compuesto (3), tiene el riesgo de causar una reducción en la calidad del compuesto (1) (Condición 2 del Ejemplo de Ensayo 1). Las velocidades de formación del compuesto (1) e Impureza X se determinaron en la Condición 1 del Ejemplo de Ensayo 1 así como en la (Condición 4) o (Condición 5) mostrados a continuación para el fin de confirmar la influencia del cambio en el orden en el que se añadieron el compuesto (3), el compuesto (2) y la trietilamina, en el rendimiento y la calidad del compuesto (1). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

(Condición 4): El compuesto (3) (500 mg) y el compuesto (2) (0,425 g) se suspendieron en acetonitrilo (2,5 ml). A la suspensión, se le añadió trietilamina (0,7 g) con la temperatura interna de la solución mixta establecida en 60 °C.

Después, la temperatura interna de la mezcla de reacción se elevó a 75 °C y la mezcla se agitó durante 7 horas.

(Condición 5): El compuesto (2) (0,425 g) se suspendió en acetonitrilo (2,5 ml). A la suspensión, se le añadió trietilamina (0,7 g) con la temperatura interna de la solución mixta establecida en 60 °C. Después, se añadió el compuesto (3) (500 mg) a la misma. La temperatura interna de la mezcla de reacción se elevó a 75 °C y la mezcla se agitó durante 7 horas (Ejemplo 2).

[Tabla 2]

Condición	Velocidad de formación del compuesto (1) Condición 1: 1.0	Velocidad de formación de la Impureza X (%)
Condición 1	1,0	0,1
Condición 4	0,75	15,9
Condición 5	1,0	<0,1

El valor de medición de HPLC de una solución diluida de la cantidad total después de la reacción; evaluado con el % de área del compuesto (3) en las condiciones actuales definidas como 100 %; Condiciones de HPLC; Columna: Shiseido CAPCELL PAK CN UG120 (4,6x250 mm); Detección: UV 254 nm; Temperatura de columna: 40 °C; Caudal: 1,0 ml/min.; Fase móvil: tampón acetonitrilo/fosfato 0,02 M (pH=7,0)=3/7.

<Resultados del ensayo>

Cuando el compuesto (3) y el compuesto (2) se mezclaron inicial y posteriormente, se añadió trietilamina a la misma como se muestra en la (Condición 4), la velocidad de formación de la Impureza X se incrementó drásticamente. Esto puede ser debido a la eliminación del grupo Boc en el compuesto (3). Por otro lado, (Condición 5) dio como resultado altos rendimientos del compuesto (1) y una velocidad de formación inferior de la Impureza X (Ejemplo 2), aunque se observaron algunas desventajas: se observó una porción amorfa del compuesto (3) debido al vapor de la trietilamina añadida; y sucedió desprendimiento de humo junto con la formación de clorhidrato de trietilamina e hizo al compuesto (3) difícil de añadir. Estos resultados del ensayo demostraron que un rendimiento favorable y la calidad del compuesto (1) se obtienen cuando se añade inicialmente el compuesto (2).

(Ejemplo de Ensayo 3)

La influencia del intervalo de la finalización de la adición de trietilamina (TEA) a la iniciación de la adición del compuesto (3) se investigó con detalle en la Condición 5 (Ejemplo 2) del Ejemplo de Ensayo 2. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

- 5 Del mismo modo que en la Condición 5 (Ejemplo 2) del Ejemplo de Ensayo 2, el compuesto (2) (0,425 g) se suspendió en acetonitrilo (2,5 ml). A la suspensión, se le añadió trietilamina (0,7 g) con la temperatura interna de la solución mixta establecida en 60 °C. A la solución mixta, se le añadió el compuesto (3) (500 mg) en las Condiciones 5-1 a 5-5 (Ejemplos 3 a 7) mostradas en la Tabla 3. La temperatura interna de la mezcla de reacción se elevó adicionalmente a 75 °C y la mezcla se agitó durante 7 horas. Después, se determinaron las velocidades de formación del compuesto (1) y de la Impureza X.

[Tabla 3]

Condición	Adición del compuesto (1) después de la adición de TEA	Velocidad de formación del compuesto (1) (%)	Impureza X (%)
5-1	Inmediatamente después de la adición de TEA	100	<0,1
5-2	Aproximadamente 15 minutos después de la adición de TEA	99	<0,1
5-3	Aproximadamente 30 minutos después de la adición de TEA	98	<0,1
5-4	Aproximadamente 60 minutos después de la adición de TEA	95	<0,1
5-5	Simultáneamente (tiempo después del cual se completó la adición de 1/4 de TEA)	100	<0,1

- 15 El valor de medición de HPLC de una solución diluida de la cantidad total después de la reacción; evaluado con el % de área del compuesto (1) en las condiciones actuales definidas como 100 %; Condiciones de HPLC; Columna: Shiseido CAPCELL PAK CN UG120 (4,6x250 mm); Detección: UV 254 nm; Temperatura de columna: 40 °C; Caudal: 1,0 ml/min.; Fase móvil: tampón acetonitrilo/fosfato 0,02 M (pH=7,0)=3/7.

<Resultados del ensayo>

Cuanto mayor fue el intervalo de la finalización de la adición de trietilamina a la iniciación de la adición del compuesto (3), se redujo más ampliamente la velocidad de formación del compuesto (1).

(Ejemplo de Ensayo 4)

Se probó 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetato (2a) (forma libre del compuesto (2)) para su estabilidad. Al compuesto (2), se le añadió trietilamina a 4,3 equivalentes molares con respecto al compuesto (2), y después, la velocidad residual dependiente del tiempo del compuesto (2a) se determinó a 45 °C, 55 °C, 65 °C y 75 °C. Los resultados se muestran en la Figura 1.

- 25 <Resultados del ensayo>

Como se muestra en la Figura 1, en presencia de un gran exceso de trietilamina, la velocidad residual del compuesto (2a) se redujo con un incremento de temperatura. Este resultado sugiere que la descomposición del compuesto (2a) está influenciado por la presencia de una cantidad excesiva de trietilamina y de la temperatura.

(Ejemplo de Ensayo 5)

- 30 Basándose en los resultados del Ejemplo del Ensayo 4 que muestran que la presencia de un gran exceso de trietilamina promovió la descomposición del compuesto (2a), se evaluó el compuesto (2a) por su estabilidad al disminuir la cantidad de la trietilamina añadida.

- 35 Al compuesto (2) (500 mg), se le añadió acetonitrilo (3 ml), y se añadió a la misma trietilamina en un intervalo de 1 a 2 equivalentes molares estequiométricamente con respecto al compuesto (2). La velocidad residual del compuesto (2a) se determinó a 60 °C. Los resultados se muestran en la Figura 2.

<Resultados de los ensayos>

Quando se añadió trietilamina a 1,5 equivalentes molares, solo se descompuso aproximadamente el 0,3 % del compuesto (2a) en 1 hora. Esto demostró que la descomposición del compuesto (2a) vista en el Ejemplo de Ensayo 4 puede evitarse disminuyendo la cantidad de trietilamina añadida.

5 **(Ejemplo de Ensayo 6)**

Se demostró que la descomposición del compuesto (2a) puede evitarse por la cantidad de trietilamina añadida. A continuación, si el sistema se solidificó mediante la adición de trietilamina de 1,07 a 1,15 equivalentes molares al compuesto (2) y la adición adicional del compuesto (3) se evaluó en las Condiciones 6 y 7 (Ejemplos 8 y 9) y la Condición 8 (Ejemplo Comparativo).

- 10 El compuesto (2) (8,5 g) se añadió a acetonitrilo (50 ml), y la trietilamina mostrada en la Tabla 4 se añadió a la misma con agitación a 10 °C. Después de la finalización de la adición, el compuesto (3) (10 g) se añadió a la misma, y la fluidez del sistema se probó por observación visual.

[Tabla 4]

Condición	Primera cantidad de trietilamina añadida (vs. molar equivalente de compuesto (2))	Fluidez en agitación
6	1,07 partes por peso molar	O
7	1,10 partes por peso molar	Δ
8	1,15 partes por peso molar	X

15 <Resultados del ensayo>

Los resultados demostraron que mientras se añade 1,10 equivalentes molares de trietilamina o menos, el sistema no se solidifica incluso después de la adición del compuesto (3) y puede agitarse sin problemas. Por otra parte, cuando se añadió trietilamina a baja temperaturas, solo apareció una ligera formación de humos y se observó una porción no amorfa atribuida al vapor de la trietilamina en el compuesto (3).

20 **(Ejemplo de Ensayo 7)**

Las velocidades de formación del compuesto (1) y la Impureza X obtenida mediante la adición de trietilamina en porciones divididas y la presencia o ausencia de humo pesado causado mediante la adición de trietilamina se probaron en la Condición 9 (Ejemplo Comparativo) y las Condiciones 10 a 12 (Ejemplos 10 a 12).

- 25 El compuesto (2) (8,5 g) se añadió a acetonitrilo (50 ml), y se añadió trietilamina a la misma, en una primera cantidad mostrada en la Tabla 5 con agitación a 10 °C. Después de la finalización de la adición, el compuesto (3) (10 g) se añadió a la misma, y después, se añadió trietilamina en una segunda cantidad a 60 °C (cantidad total de trietilaminas: 5,2 equivalentes molares con respecto al compuesto (2)).

[Tabla 5]

Condición	Primera cantidad de TEA (frente a equivalente molar del compuesto (2))	Cantidad total de TEA (frente a equivalente molar del compuesto (2))	Rendimiento del compuesto (1) (%)	Impureza X (%)	Humo pesado causado mediante la adición de TEA
9	Nada	5,2	93,8	0,02	Presente
10	0,87	5,2	94,7	0,04	Ausente
11	0,98	5,2	93,5	0,02	Ausente
12	1,08	5,2	94,6	0,02	Ausente

<Resultados del ensayo>

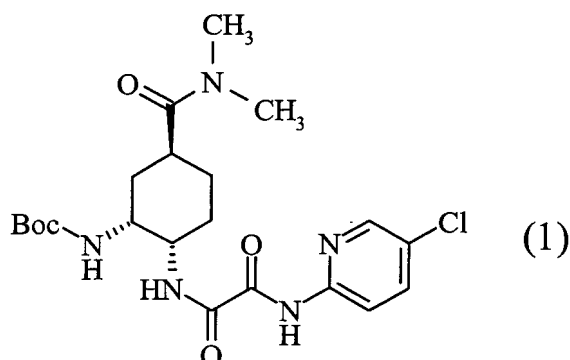
- 30 Incluso cuando se añadió trietilamina en porciones divididas, el rendimiento y la calidad del compuesto (1) fueron favorables.

Aplicabilidad industrial

- 35 El procedimiento de producción de la presente invención puede usarse como un procedimiento novedoso para la producción industrial del compuesto (A) útil como un inhibidor FXa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo.

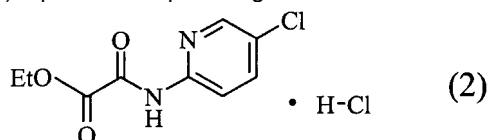
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de un compuesto (1) representado por la siguiente fórmula:



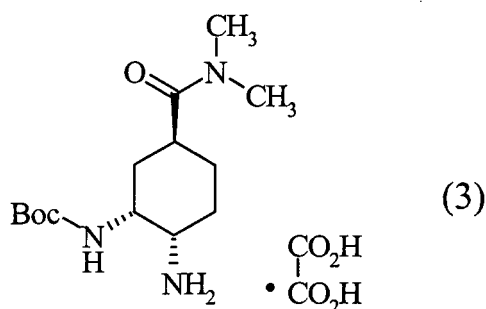
en la que Boc representa un grupo *tert*-butoxicarbonilo, procedimiento que comprende:

5 [Etapa 1]: tratar un compuesto (2) representado por la siguiente fórmula:



con trietilamina de 0,87 a 1,08 equivalentes molares estequiométricamente con respecto al compuesto (2) en acetonitrilo;

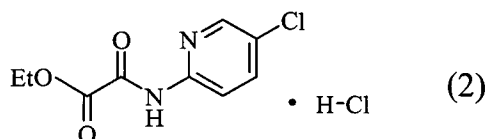
10 [Etapa 2]: después, añadir a la solución mixta de la [Etapa 1], un compuesto (3) representado por la siguiente fórmula:



en la que Boc es como se ha definido anteriormente, después añadir una amina terciaria adicional de 3,02 a 4,53 equivalentes molares estequiométricamente con respecto al compuesto (2) de 50 a 65 °C y agitar la mezcla de reacción de 60 a 80 °C durante 6 horas o más.

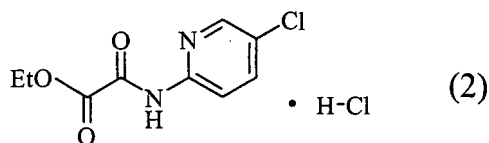
15 2. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad del compuesto (2) es de 1,10 a 1,27 equivalentes molares estequiométricamente con respecto al compuesto (3).

3. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la [Etapa 1] comprende añadir el compuesto (2) representado por la siguiente fórmula:

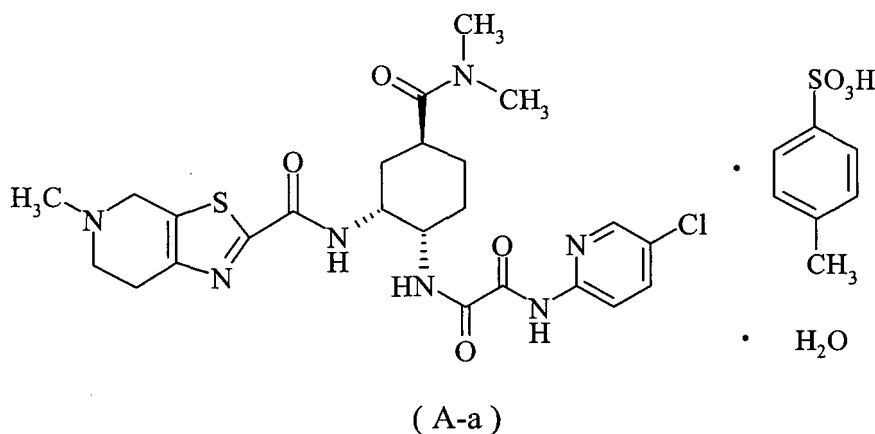


20 en un disolvente de acetonitrilo y posteriormente añadir la trietilamina a la misma.

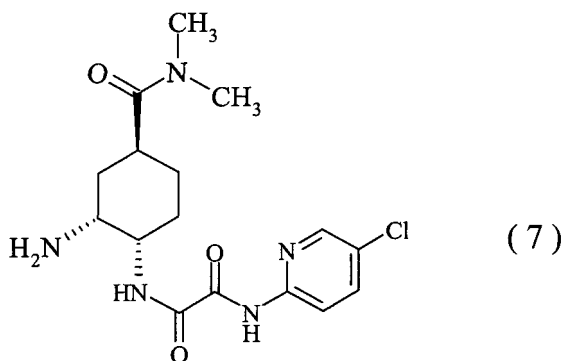
4. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la [Etapa 1] comprende añadir la trietilamina en el disolvente de acetonitrilo y posteriormente añadir a la misma el compuesto (2) representado por la siguiente fórmula:



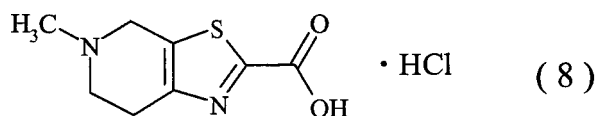
5. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en el que la adición del compuesto (2) o la trietilamina se realiza a 45 °C o inferior.
6. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en el que la adición del compuesto (2) o la trietilamina se realiza en el intervalo de 0 a 35 °C.
7. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tiempo de agitación está en el intervalo de 6 a 24 horas.
8. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la amina terciaria se añade de 3,23 a 4,32 equivalentes molares estequiométricamente con respecto al compuesto (2).
- 10 9. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto (1) producido, se usa como un intermedio sintético para obtener un compuesto (A-a) representado por la siguiente fórmula:



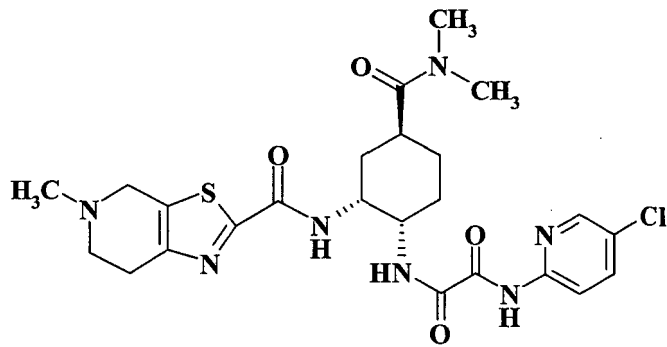
10. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto (1) producido, se usa mediante:
- 15 desprotección de un grupo Boc en el compuesto (1) para obtener un compuesto (7) representado por la siguiente fórmula o una sal del mismo:



condensación del compuesto (7) con un compuesto (8) representado por la siguiente fórmula:



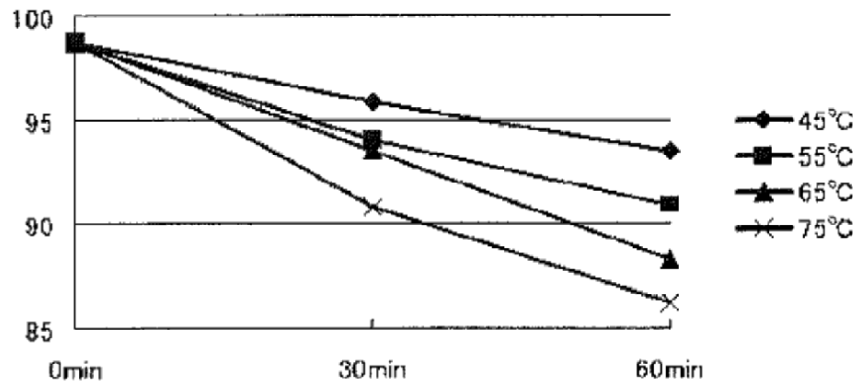
- 20 para obtener un compuesto (A) representado por la siguiente fórmula:



(A)

y
tratar el compuesto (A) con ácido p-toluenosulfónico o un hidrato del mismo para obtener el compuesto (A-a).

[Figura 1]



[Figura 2]

