

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 237**

51 Int. Cl.:

**C07C 269/06** (2006.01)

**C07C 269/08** (2006.01)

**C07C 271/24** (2006.01)

**C07D 513/04** (2006.01)

**C07B 53/00** (2006.01)

**C07B 55/00** (2006.01)

**C07B 61/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2010 E 10750859 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2407450**

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

30 Prioridad:

**13.03.2009 JP 2009061708**

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:

**KAWANAMI, KOUTAROU**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 542 237 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

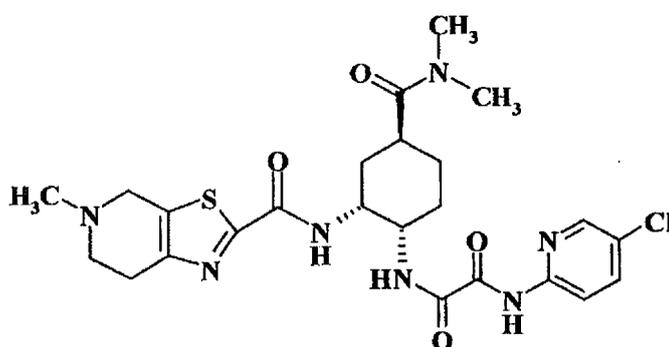
Procedimiento de producción de un derivado de diamina ópticamente activo

## 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) mostrado más adelante como un inhibidor de factor X (FXa) de coagulación sanguínea activado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo.

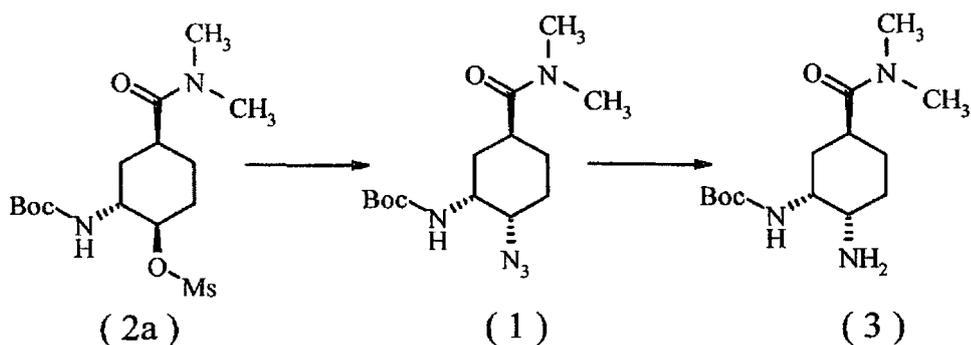
## Técnica anterior

- 10 El compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo es un compuesto que presenta un efecto inhibitor de FXa, según se divulga en la Literatura de Patentes 1 a 3 y es útil como fármaco preventivo y terapéutico para enfermedades trombóticas y embólicas.



(A)

- 15 El folleto de la Publicación Internacional N.º: WO 2007/032498 divulga un procedimiento de producción de un compuesto (A) usando un compuesto (1) derivado de azida y un derivado de diamina ópticamente activo (3) como intermedios de producción. Este folleto divulga un procedimiento que comprende tratar un compuesto (2a) con azida de sodio y cloruro de 1-dodecilmiridinio en un disolvente de amida tal como N,N-dimetilacetamida (DMAC) de producción del compuesto (1).



- 20 en los que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo; y Ms representa un grupo metanosulfonilo.

## Lista de citas

## Literatura de patentes

- Literatura de Patentes 1: Publicación Internacional Número: WO 2004/058715  
 Literatura de Patentes 2: Publicación Internacional Número: WO 2003/016302  
 25 Literatura de Patentes 3: Publicación Internacional Número: WO 2003/000680.  
 Literatura de Patentes 4: Publicación Internacional Número: WO 2007/032498.

El documento US6353096B1 divulga usar azida de tetrabutil- o tetraoctilamonio en el desplazamiento nucleofílico de

un grupo trifluorometilsulfoniloxi usando tolueno como disolvente y reducción subsiguiente del grupo azida, para formar un compuesto amino.

5 Takeishi M., et al., Die Makromolekulare Chemie, 167, 1973, p. 261-272 divulga preparación de azida de laurilpiridinio por medio de una reacción de intercambio de hierro entre cloruro de laurilpiridinio y azida de sodio en tetrahidrofurano y uso de la azida de laurilpiridinio en la sustitución nucleofílica de poli(cloruro de vinilo) usando tetrahidrofurano como disolvente.

### Sumario de la invención

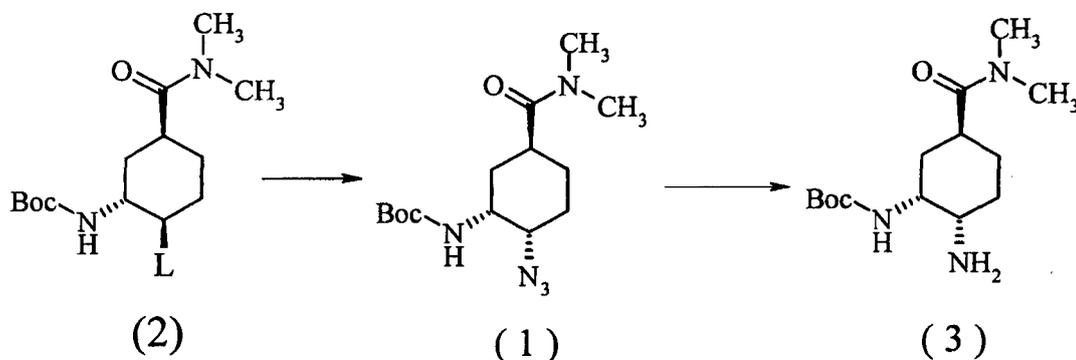
#### Problema técnico

10 El procedimiento de producción del compuesto (1), un derivado de azida ópticamente activo, divulgado en el folleto de la Publicación Internacional N.º: WO 2007/032498 da como resultado rendimientos tan bajos como del 30 % o menos. Este procedimiento aunque usando una cantidad reducida de un reactivo peligroso, la sal de azida de metal, puede estar disponible en una escala industrial siempre que su rendimiento pueda mejorarse. Además, el disolvente amida altamente polar usado como un disolvente de reacción en el procedimiento convencional es probablemente responsable de la reducción en rendimiento causado por la pérdida de producción del compuesto (1) durante la extracción.

15 Así, un objeto de la presente invención es resolver estos problemas y proporcionar un procedimiento novedoso de producción de industrialmente el compuesto (1) que es un intermedio de síntesis para la producción del compuesto (A).

Los inventores presentes han llevado a cabo estudios diligentes a lo largo de los años con el objetivo de mejorar el rendimiento del compuesto (1).

20 Como un resultado, los inventores presentes han completado la presente invención hallando que el rendimiento de compuesto (1) se mejora drásticamente disolviendo una sal de amonio cuaternario y una sal de azida de metal en agua para preparar una solución acuosa de un complejo reactivo de azidificación que comprende sal de amonio cuaternario-sal de azida de metal, sometiendo subsiguientemente la solución acuosa del complejo reactivo de azidificación a deshidratación azeotrópica usando un disolvente hidrocarburo aromático para preparar una solución mezclada del complejo reactivo de azidificación y el disolvente hidrocarburo aromático con un contenido en agua del 0,2 % o menos y tratando esta solución mezclada con un compuesto (2).

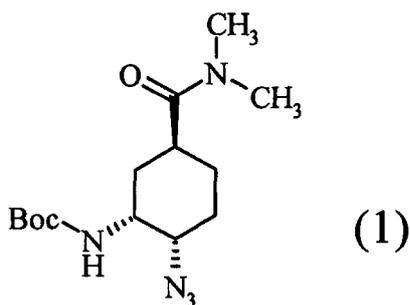


30 en las que Boc es según se define anteriormente; y L representa un grupo saliente en el que el grupo saliente representa un grupo (alquil C1 a C2)sulfoniloxi (en el que el grupo alquilo C1 a C2 puede tener uno o más grupos halógeno idénticos o diferentes como sustituyentes) o un grupo bencenosulfoniloxi (en el que el anillo de benceno puede tener uno o más grupos idénticos o diferentes como sustituyentes seleccionados a partir de un grupo halógeno, un grupo metilo y un grupo nitro).

#### Solución al problema

La presente invención proporciona puntos (1) a (20) mostrados a continuación.

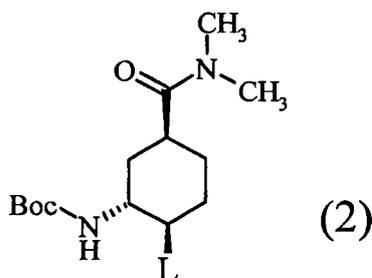
35 (1) Un procedimiento de producción de un compuesto (1) representado por la siguiente fórmula:



en la que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo, comprendiendo el procedimiento:

5 [Etapa 1]: añadir una sal de amonio cuaternario y una sal de azida de metal a agua para preparar una solución acuosa de un complejo reactivo de azidificación que comprende sal de amonio cuaternario-sal de azida metálica y deshidratar subsiguientemente la solución acuosa usando un disolvente hidrocarburo aromático para formar una solución mezclada del complejo reactivo de azidificación que comprende sal de amonio cuaternario-sal de azida metálica y el disolvente hidrocarburo aromático con un contenido en agua del 0,2 o menos; y

[Etapa 2]: añadir, a la solución mezclada preparada en la [Etapa 1], un compuesto (2) representado por la siguiente fórmula:



10 en la que Boc es según se define anteriormente; y L representa un grupo saliente en el que el grupo saliente representa un grupo (alquil C1 a C2)sulfoniloxi (en el que el grupo alquilo C1 a C2 puede tener uno o más grupos halógeno idénticos o diferentes como sustituyentes) o un grupo bencenosulfoniloxi (en el que el anillo de benceno puede tener uno o más grupos idénticos o diferentes como sustituyentes seleccionados a partir de un grupo halógeno, un grupo metilo y un grupo nitro).

15 (2) El procedimiento de producción de acuerdo con (1), en el que L es un grupo metilsulfoniloxi o un grupo etanosulfoniloxi.

(3) El procedimiento de producción de acuerdo con (1), en el que L es un grupo metanosulfoniloxi.

20 (4) El procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), en el que la sal de amonio cuaternario es una sal de piridinio.

(5) El procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), en el que la sal de amonio cuaternario es una sal de 1-(alquil C1 a C20)piridinio.

(6) El procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), en el que la sal de amonio cuaternario es una sal de 1-dodecylpiridinio.

25 (7) El procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), en el que la sal de amonio cuaternario es cloruro de 1-dodecylpiridinio.

(8) El procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (7), en el que la cantidad de la sal de amonio cuaternario usada está estequiométricamente en el intervalo de 0,45 a 0,55 equivalentes molares con respecto a compuesto (2).

30 (9) El procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (8), en el que la sal de azida metálica es azida de sodio o azida de litio.

(10) El procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9), en el que la cantidad de la sal de azida metálica usada está estequiométricamente en el intervalo de 1,8 a 2,2 equivalentes molares con respecto a compuesto (2).

(11) El procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (10), en el que el disolvente hidrocarburo aromático es uno seleccionado de benceno, tolueno, xileno, clorobenceno y diclorobenceno o un disolvente mezclado de dos o más de los mismos.

5 (12) El procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (10), en el que el disolvente hidrocarburo aromático es tolueno.

(13) El procedimiento de producción de acuerdo con (1), en el que la preparación de la solución acuosa del complejo reactivo de azidificación se lleva a cabo añadiendo una sal de amonio cuaternario y una sal de azida de metal a agua y después agitando la mezcla a una temperatura interna de 20 a 40 °C.

10 (14) El procedimiento de producción de acuerdo con (13), en el que la agitación se lleva a cabo durante 0,5 horas o más.

(15) El procedimiento de producción de acuerdo con (1), en el que la deshidratación es deshidratación azeotrópica usando el disolvente hidrocarburo aromático.

15 (16) El procedimiento de producción de acuerdo con (15), en el que la deshidratación azeotrópica se lleva a cabo añadiendo gota a gota la solución acuosa del complejo reactivo de azidificación al disolvente hidrocarburo aromático con calentamiento.

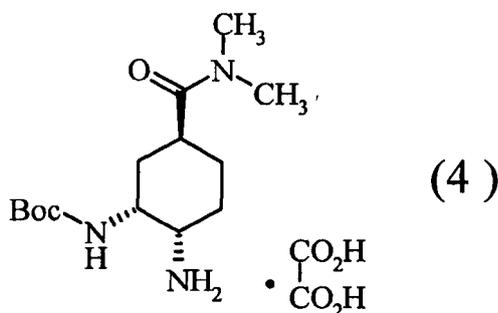
(17) El procedimiento de producción de acuerdo con (1), en el que la [Etapa 1] comprende

añadir la sal de amonio cuaternario y la sal de azida de metal a agua y agitar la mezcla a una temperatura interna de 20 a 40 °C durante 0,5 horas o más tiempo para preparar la solución acuosa del complejo de reactivos de azidificación que comprende amonio cuaternario-sal de azida de metal y

20 subsiguientemente llevar a cabo deshidratación azeotrópica añadiendo gota a gota la solución acuosa al disolvente hidrocarburo aromático con calentamiento

para preparar una solución mezclada del complejo reactivo de azidificación y el disolvente hidrocarburo aromático con un contenido en agua del 0,2 % o menos.

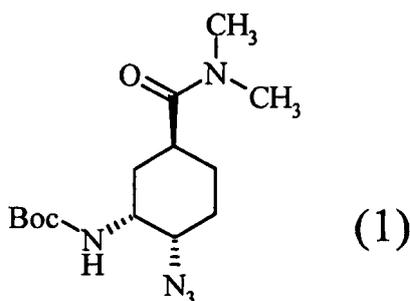
(18) Un procedimiento de producción de un compuesto (4) representado por la siguiente fórmula:



25

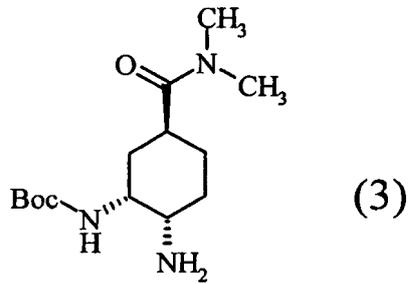
el procedimiento comprende las etapas de:

producir compuesto (1) por el procedimiento de producción de acuerdo con (1):



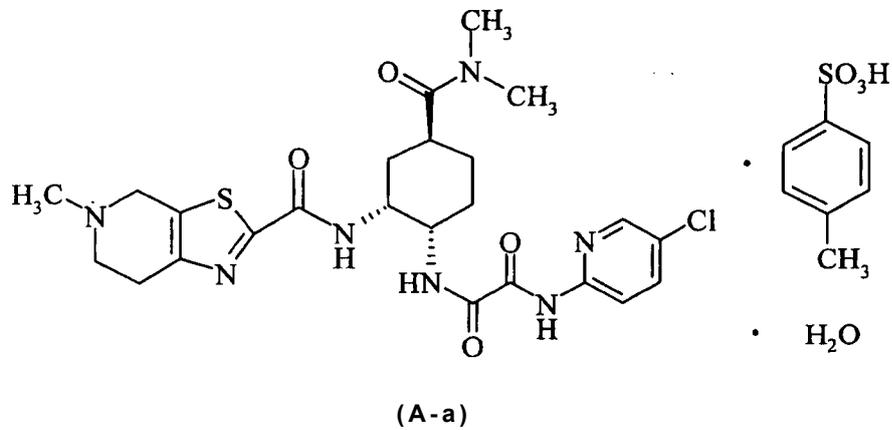
en el que Boc es según se define anteriormente.

30 reducir compuesto (1) para obtener un compuesto (3) representado por la siguiente fórmula o una sal del mismo:



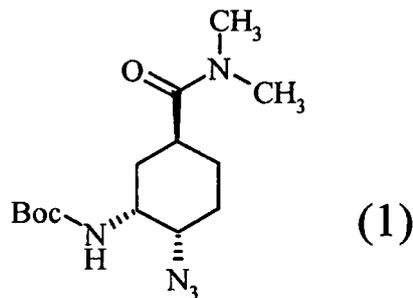
o un solvato del mismo; en los que Boc es según se define anteriormente y tratar compuesto (3) con ácido oxálico para obtener compuesto (4).

(18) Un procedimiento de producción de un compuesto (A-a) representado por la siguiente fórmula



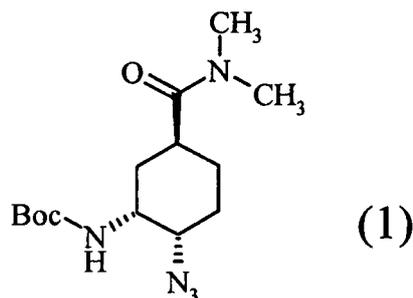
5

que comprende producir compuesto (1) por el procedimiento de producción de acuerdo con (1):



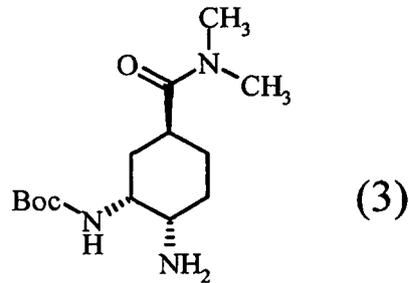
10 en la que Boc es según se define anteriormente y usar compuesto (1) como un intermedio de síntesis para obtener compuesto (A-a). (20) Un procedimiento de acuerdo con (19) que comprende:

producir compuesto (1) por el procedimiento de producción de acuerdo con (1):



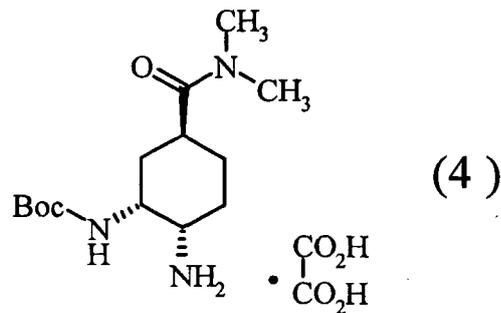
en el que Boc es según se define anteriormente.

reducir compuesto (1) para obtener un compuesto (3) representado por la siguiente fórmula o una sal del mismo, o un solvato del mismo:



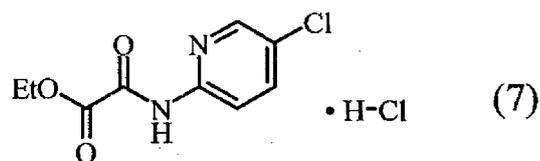
5 en el que Boc es según se define anteriormente.

tratar compuesto (3) o la sal del mismo, o el solvato del mismo con ácido oxálico para obtener el solvato del mismo con ácido oxálico para obtener un compuesto (4) representado por la siguiente fórmula:

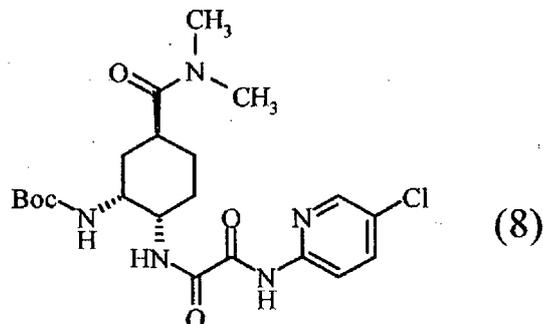


en el que Boc es según se define anteriormente.

10 tratar compuesto (4) con un compuesto (7) representado por la siguiente fórmula:

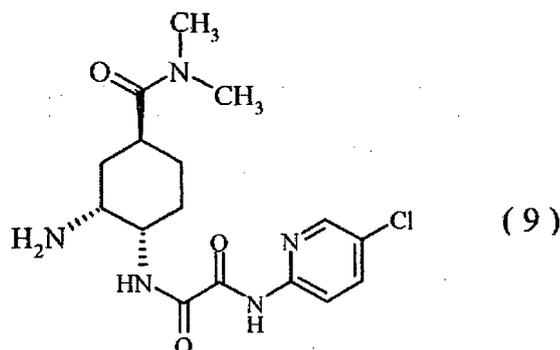


en presencia de una base para obtener un compuesto (8) representado por la siguiente fórmula:

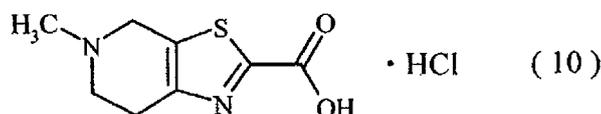


en el que Boc es según se define anteriormente.

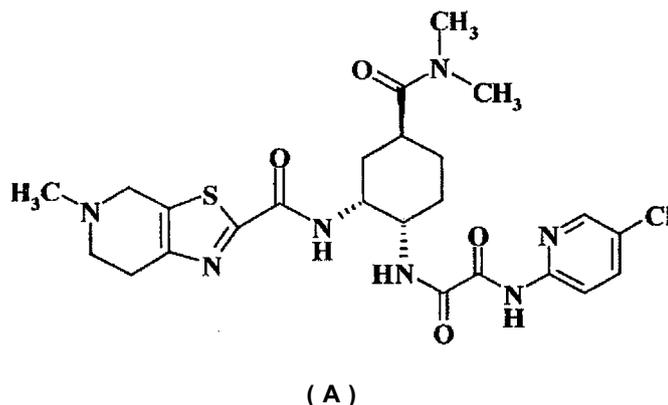
15 desproteger un grupo Boc en compuesto (8) para obtener un compuesto (9) representado por la siguiente fórmula o una sal de la misma:



condensar el compuesto (9) o la sal del mismo con un compuesto (10) representado por la siguiente fórmula:



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



5

y

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

#### Efectos ventajosos de la invención

- 10 La presente invención es útil debido a que se puede obtener compuesto (1) derivado de azida ópticamente activo que es un intermedio para la producción de compuesto (A) conocido como un inhibidor FXa a un rendimiento del 71 al 75 %. Específicamente, el procedimiento de producción de la presente invención es útil debido a que el rendimiento puede mejorarse drásticamente comparado con el procedimiento convencional. Así, el procedimiento de producción de la presente invención es útil como un procedimiento de producción de compuesto (A) útil como un inhibidor de FXa.

#### 15 **Descripción de las realizaciones**

A continuación, el presente documento se describirá en detalle.

Un grupo halógeno de acuerdo con la presente invención quiere decir un grupo fluoro, cloro o bromo.

- 20 Un grupo alquilo C1 a C20 de acuerdo con la presente invención quiere decir un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 20 átomos de carbono. Ejemplos del mismo puede incluir grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo e icosilo.

Un inhibidor de 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 de la misma o puede ser una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la sal.

Ejemplos de la sal de compuesto (A) incluyen clorhidrato, sulfato, bromhidrato, yodhidrato, fosfato, nitrato, benzoato, metanosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, p-toluenosulfonato, acetato, propanoato, oxalato, malonato, succinato, glutarato, adipato, tartrato, maleato, fumarato, malato y mandelato.

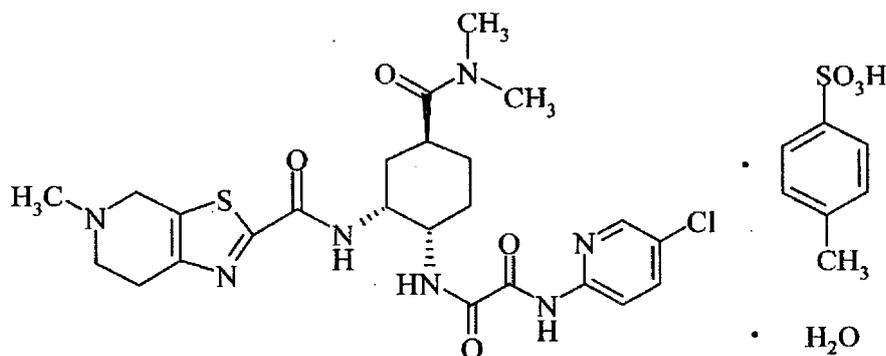
5 La sal del compuesto (A) es preferentemente clorhidrato o p-toluenosulfonato, particularmente preferentemente p-toluenosulfonato.

El compuesto (A) o una sal del mismo, o un hidrato del mismo es preferentemente clorhidrato de N<sup>1</sup>-{5-cloropiridin-2-il)-N<sup>2</sup>-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclo-

hexil)etanodiamida;

10 N<sup>1</sup>-(5-cloropiridin-2-il)-N<sup>2</sup>-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamida; mono-p-toluenosulfonato N<sup>1</sup>-(5-cloropiridin-2-il)-N<sup>2</sup>-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamida ; o

15 mono-p-toluenosulfonato monohidrato de N<sup>1</sup>-(5-cloropiridin-2-il)-N<sup>2</sup>-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-O-amino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamida, particularmente preferentemente mono-p-toluenosulfonato monohidrato de N<sup>1</sup>-(5-cloropiridin-2-il)-N<sup>2</sup>-((1S,2R,4S)-4-[(dimetil-amino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamida (A-a).

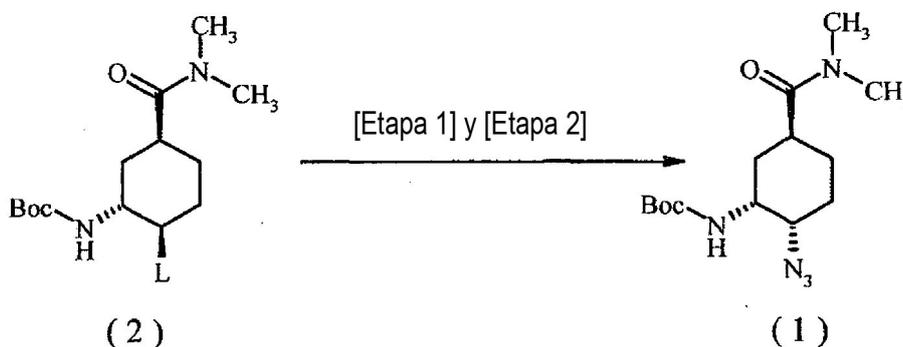


20

(A-a)

A continuación, el procedimiento de producción de la presente invención se describirá en detalle.

El compuesto derivado de azida ópticamente activo (1) de la presente invención puede producirse a partir de compuesto (2) por las siguientes [Etapa 1] y [Etapa 2]:



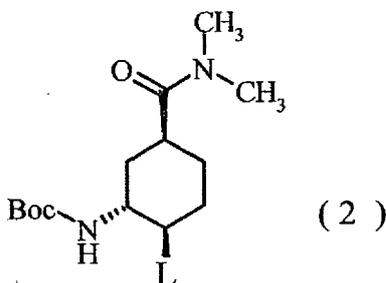
25 en las que Boc y L son según se definen anteriormente.

El procedimiento de producción de la presente invención comprende:

[Etapa 1]: añadir una sal de amonio cuaternario u una sal de azida de metal a agua para preparar una solución acuosa de complejo reactivo de azidificación que comprende sal de amonio cuaternario-sal de azida de metal y subsiguientemente deshidratar la solución acuosa usando un disolvente hidrocarburo aromático

30 para formar una solución mezclada del complejo de reactivo de azidificación que comprende sal de amonio cuaternario-sal de azida de metal y el disolvente hidrocarburo aromático con un contenido en agua del 0,2 % o menos;

y [Etapa 2]: añadir,la la solución mezclada preparada en la [Etapa 1], un compuesto (2):



5 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción de la [Etapa 2] se trata con una solución alcalina acuosa según un procedimiento de puesta a punto usual, seguido por extracción con un disolvente hidrocarburo aromático y con lavado de los extractos con agua para obtener compuesto (1).

10 El grupo saliente representado por L en compuesto (2) de acuerdo con la presente invención es preferentemente un grupo (alquil C1 a C2)sulfoniloxi (en el que el grupo alquilo C1 a C2 puede tener uno o más grupos halógeno idénticos o diferentes como sustituyentes) y un grupo bencenosulfonilo (en el que el anillo benceno puede tener uno o más grupos idénticos o diferentes como sustituyentes seleccionados de un grupo halógeno, un grupo metilo y un grupo nitro), más preferentemente un grupo metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, 2-cloroetanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, 4-clorobencenosulfoniloxi, 2-clorobencenosulfoniloxi, 4-nitrobencenosulfoniloxi, o 2-nitrobencenosulfoniloxi.

L es incluso más preferentemente un grupo metanosulfoniloxi o etanosulfoniloxi, de forma particularmente preferible un grupo metanosulfoniloxi.

15 Ejemplos preferidos de la sal de amonio cuaternario de acuerdo con la presente invención pueden incluir sales de amonio cuaternario de alquilaminas y sales de piridinio. En este contexto, ejemplos de las sales de amonio cuaternario de alquilaminas incluyen cloruro de tetrametilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de triocilmetilamonio, cloruro de benciltrimetilamonio y cloruro de benciltributilamonio y aquellos en los que los iones cloruro en estas sales están sustituidos por otros aniones (por ejemplo, iones bromuro, yoduro y bisulfato). Ejemplos de las sales de piridinio pueden incluir: cloruros de N-alquillpiridinio tales como cloruro de N-butilpiridinio, cloruro de N-hexilpiridinio, cloruro de N-octilpiridinio, cloruro de N-dodecilpiridinio (cloruro de N-laurilpiridinio) y cloruro de N-cetilpiridinio; cloruros de N-alquillpicolinio tales como cloruro de N-lauril-2-picolinio, cloruro de N-cetil-2-picolinio, cloruro de N-lauril-3-picolinio, cloruro de N-cetil-3-picolinio, cloruro de N-lauril-4-picolinio y cloruro de N-cetil-4-picolinio; cloruros de N-alquil-4-fenilpropilpiridinio tales como cloruros de N-butil-4-fenilpropilpiridinio, cloruro de N-hexil-4-fenilpropilpiridinio, cloruro de N-octil-4-fenilpropilpiridinio y cloruro de N-lauril-4-fenilpropilpiridinio; y aquellos en los que los iones cloruro en estas sales están sustituidos por otros aniones (por ejemplo, iones bromuro, yoduro y bisulfato).

La sal de amonio cuaternario de acuerdo con la presente invención es preferentemente una sal piridinio, más preferentemente una sal 1-(alquil C4 a C20)piridinio.

La sal 1-(alquil C4 a C20)piridinio es preferentemente una sal 1-dodecilpiridinio,

30 más preferentemente un haluro de 1-(alquil C4 a C20)piridinio, particularmente preferentemente cloruro de 1-dodecilpiridinio (también conocido como cloruro de 1-laurilpiridinio).

35 La cantidad de sal de amonio cuaternario usada en la [Etapa 1] de la presente invención es preferentemente 0,45 a 0,55 equivalentes molares con respecto al compuesto (2). La sal de amonio cuaternario se puede usar en una cantidad de 0,55 equivalentes molares o más con respecto al compuesto (2). Dado que la sal de amonio cuaternario es un catalizador de transferencia de fases, puede tener lugar una posible pérdida durante los procedimientos de extracción. Así, la cantidad de la sal de amonio cuaternario usada es más preferentemente aproximadamente 0,5 equivalentes molares con respecto al compuesto (2).

La sal de azida metálica usada en la [Etapa 1] de la presente invención es preferentemente una sal de azida de metal alcalino, más preferentemente azida de sodio o azida de litio, particularmente preferentemente azida de sodio.

40 La cantidad de la sal de azida metálica usada está preferentemente en el intervalo de 1,8 a 2,2 equivalentes molares, más preferentemente aproximadamente 2,0 equivalentes molares, con respecto a compuesto (2), aunque la cantidad no está limitada a este intervalo en modo alguno.

45 La cantidad de agua usada para preparar un complejo reactivo de azidificación a partir de la sal de amonio cuaternario y la sal de azida de metal está preferentemente en el intervalo de 1 a 2 partes en volumen [1 a 2 (v/p)], más preferentemente aproximadamente 1,0 partes en volumen [1,0 (v/p)], con respecto a 1 parte en peso del compuesto (2), aunque la cantidad no está limitada a este intervalo en modo alguno. El agua usada como un disolvente se usa

preferentemente en una cantidad pequeña para retirarse por el procedimiento de deshidratación azeotrópico subsiguiente, siempre que no afecte la preparación del complejo reactivo de azidificación.

5 La temperatura para preparar el complejo reactivo de azidificación en [Etapa 1] puede ser temperatura ambiente y está preferentemente en el intervalo de 20 a 40 °C. El tiempo para preparar el complejo reactivo de azidificación en [Etapa 1] es preferentemente 0,5 horas o más largo, más preferentemente está en el intervalo de 0,5 a 1,5 horas, aunque el tiempo de agitación no está limitado a este intervalo en modo alguno.

La deshidratación en la [Etapa 1] quiere decir deshidratación azeotrópica usando un disolvente orgánico para azeotropía de agua y es preferentemente deshidratación azeotrópica usando un disolvente hidrocarburo aromático.

10 Deshidratación en la presente invención significa deshidratación azeotrópica usando un disolvente orgánico para azeotropía de agua y es preferentemente deshidratación azeotrópica usando un disolvente hidrocarburo aromático. En la deshidratación azeotrópica, se puede usar aparato de eliminación de agua. Ejemplos de aparato de eliminación de agua pueden incluir, pero no se limitan en modo alguno a, una trampa de agua de Dean-Stark.

15 La deshidratación azeotrópica en la presente invención puede llevarse a cabo retirando agua en la solución mezclada de la solución acuosa del complejo reactivo de azidificación y el disolvente hidrocarburo aromático por azeotropía y puede llevarse a cabo añadiendo gradualmente gota a gota la solución acuosa del complejo reactivo de acidificación al disolvente hidrocarburo aromático en calentamiento.

20 En este contexto, la temperatura para llevar a cabo la deshidratación azeotrópica debe ser una temperatura igual a o mayor que el punto de ebullición del disolvente hidrocarburo aromático usado, a presión normal. En la deshidratación azeotrópica, un disolvente de alto punto de ebullición generalmente ofrece un efecto de deshidratación pero sin embargo, requiere evitar descomposición del complejo de reactivos de azidificación preparado. Alternativamente, la deshidratación azeotrópica a presión reducida puede llevarse a cabo a una temperatura igual a o menor que el punto de ebullición del disolvente hidrocarburo aromático usado. Dado que el complejo reactivo de azidificación es una mezcla de sales, esto se prefiere para evitar la formación de espuma similar a sopa en el disolvente orgánico. El disolvente hidrocarburo aromático se elimina por destilación conjuntamente con agua por esta deshidratación azeotrópica, disminuyendo el disolvente en el sistema de reacción. Sin embargo, el sistema de reacción puede reponerse apropiadamente con disolvente hidrocarburo aromático.

El disolvente hidrocarburo aromático de acuerdo con la presente invención es preferentemente benceno, tolueno, xileno, clorobenceno o diclorobenceno. Estos disolventes se pueden usar solos (uno de ellos) o como un disolvente mezclado con uno o más de los mismos. El disolvente hidrocarburo aromático es más preferentemente tolueno.

30 La cantidad del disolvente hidrocarburo aromático usada es preferentemente aproximadamente 5 partes por volumen con respecto a 1 parte en peso de compuesto (2) [5 (v/p)], aunque la cantidad no se limita a ello en modo alguno. En la [Etapa 1], el contenido en agua está preferentemente ajustado al 0,2 % o menos, más preferentemente al 0,1 % o menos.

35 La deshidratación azeotrópica en la [Etapa 1] se lleva a cabo preferentemente añadiendo gradualmente gota a gota la solución acuosa del complejo reactivo de azidificación al disolvente hidrocarburo aromático en calentamiento, más preferentemente a presión reducida, para evitar formación de espuma.

A continuación, se describirá una realización preferida de la [Etapa 1] en la presente invención.

40 Una sal de amonio cuaternario de 0,5 equivalentes molares con respecto al compuesto (2) y una sal azida de metal a 2 equivalentes molares con respecto a compuesto (2) se añadieron a agua a 1 parte en volumen con respecto a 1 parte en peso de compuesto (2) [1 (v/p)] y la mezcla se agita durante 1 hora para preparar una solución acuosa de un complejo reactivo de azidificación.

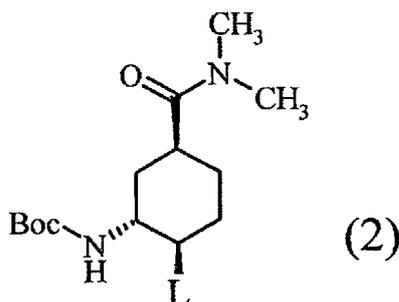
45 Subsiguientemente, la solución acuosa del complejo reactivo de azidificación se añade gota a gotas, con cuidado para evitar formación de espuma, en tolueno a 5 partes en volumen con respecto a 1 parte en peso de compuesto (2) [5 (v/p)] (el tolueno se calienta con antelación a una temperatura interna de 40 a 60 °C). El agua se deshidrata por azeotropía a presión reducida.

En la deshidratación azeotrópica, se puede usar apropiadamente una trampa de agua de Dean-Stark o similar.

Después de la finalización de la adición gota a gota de la solución acuosa del complejo reactivo de azidificación, el contenido de agua en la solución mezclada se confirma que es el 0,2 % o menos, preferentemente el 0,1 % o menos y después, se añade tolueno a ello a 5 partes por volumen con respecto a 1 parte en peso de compuesto (2) [5 (v/p)].

50 La solución mezclada así preparada del complejo reactivo de azidificación y el disolvente hidrocarburo aromático con un contenido en agua del 0,2 % o menos ya se ha confirmado que tiene un riesgo pequeño de explosión.

La [Etapa 2] en la presente invención es la etapa de añadir un compuesto representado por la fórmula (2) siguiente:



en la que L y Boc son según se definen anteriormente,

a la solución mezclada preparada en la [Etapa 1] y tratar la mezcla en calentamiento.

5 La temperatura y el tiempo de agitación en la [Etapa 2] son preferentemente 69 a 71 °C en términos de la temperatura interna de la mezcla de reacción y en el plazo de 18 horas.

El procedimiento convencional requiere ajustar la temperatura de reacción a 60 a 63 °C en términos de la temperatura interna, para evitar que el compuesto (2) se descomponga debido a agua en el disolvente de reacción. Sin embargo, a esta temperatura, aproximadamente 36 horas son necesarias como un tiempo de reacción.

10 En la presente invención, se demostró que incluso a una temperatura de reacción elevada a 69 a 71 °C en términos de temperatura interna, la descomposición del compuesto (2) se puede evitar ajustando el contenido de agua en la solución mezclada del complejo reactivo de acidificación y el disolvente hidrocarburo aromático al 0,2 % o menos, más preferentemente al 0,1 % o menos.

El criterio para determinar el punto final de la reacción es preferentemente una tasa residual del 2 % o menos de compuesto (2) en términos de una proporción de área obtenida usando HPLC.

15 El procedimiento de puesta a punto después de finalización de la reacción en la presente invención es preferentemente un tratamiento de solución alcalina acuosa de la solución mezclada obtenida en la [Etapa 2].

20 La solución alcalina acuosa de acuerdo con la presente invención quiere decir una solución acuosa del hidróxido, carbonato, o bicarbonato, o similares de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo. Cualquiera de estas soluciones alcalinas se puede usar como soluciones acuosas siempre que ni descompongan productos o similares ni perjudiquen procedimientos tales como procedimientos de extracción. La solución alcalina acuosa de acuerdo con la presente invención es preferentemente una solución de hidróxido de sodio acuosa, una solución de hidróxido de potasio acuosa, una solución de carbonato de sodio acuosa, una solución de carbonato de potasio acuosa, una solución de bicarbonato de sodio acuosa, o una solución de bicarbonato de potasio acuosa, más preferentemente una solución de bicarbonato de sodio acuosa o una solución de bicarbonato de potasio acuosa.

25 Después de finalización de la [Etapa 2] en la presente invención, la mezcla de reacción se deja enfriar preferentemente y se lava con una solución alcalina acuosa, seguida por extracción con un disolvente hidrocarburo aromático en calentamiento. En este contexto, la frase "se dejó enfriar" quiere decir que la solución de reacción después de la finalización se enfrió a temperatura ambiente en términos de su temperatura interna. La solución alcalina acuosa ejemplificada anteriormente se puede usar como la solución alcalina acuosa. Ejemplos preferidos de la solución alcalina acuosa pueden incluir soluciones de bicarbonato acuosas al 5 %. La cantidad de la solución alcalina acuosa usada es preferentemente 5 partes en volumen con respecto a 1 parte en peso de compuesto (2) [5 (v/p)]. El lavado se lleva a cabo añadiendo la solución alcalina acuosa al mismo, agitando después la solución mezclada y separando la fase acuosa como la fase inferior que permanece en reposo. La extracción con tolueno en calentamiento es el procedimiento de añadir tolueno a la fase acuosa separada y separar la fase de tolueno como la capa superior. Este procedimiento de extracción se puede repetir. La temperatura de calentamiento en el procedimiento de extracción es preferentemente aproximadamente 40 °C. La cantidad de tolueno usada en la extracción es preferentemente aproximadamente 2 partes en volumen con respecto a 1 parte en peso de compuesto (2) [2 (v/p)]. La fase separada por el lavado anterior con la solución alcalina y el tolueno extraído se combinan y se usan como extractos de tolueno de compuesto (2).

40 Los extractos de tolueno se pueden lavar con agua para preparar una solución de compuesto (1) en el disolvente hidrocarburo aromático. En este contexto, la cantidad de agua usada en el lavado con agua es preferentemente aproximadamente 1,5 partes por volumen con respecto a 1 parte en peso de compuesto (2) [1,5 (v/p)]. La temperatura de lavado con agua es preferentemente aproximadamente 40 °C. La fase de tolueno se separa y se usa como una solución de compuesto (1) en tolueno.

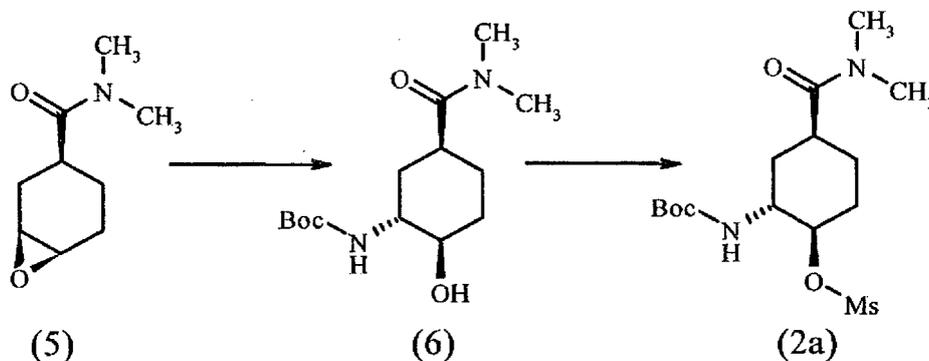
45 El compuesto (2a) en el que el grupo saliente L en compuesto (2) usado en la [Etapa 2] es un grupo metanosulfonilo se puede producir, por ejemplo, como se muestra en el [Esquema 1] mostrado más adelante. Ejemplos específicos de

la producción pueden incluir un procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 1.

Específicamente, el compuesto (2a) se puede producir produciendo un compuesto (6) a partir de un compuesto (5) y metanosulfonylándolo este compuesto (6). El compuesto (5) se puede producir por un procedimiento descrito en el documento WO 2007/032498.

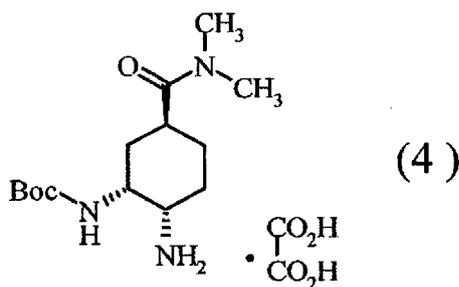
5

[Esquema 1]



en el que Boc y Ms son según se definen anteriormente.

La presente invención también proporciona un procedimiento de producción de un compuesto (4) representado por la siguiente fórmula:

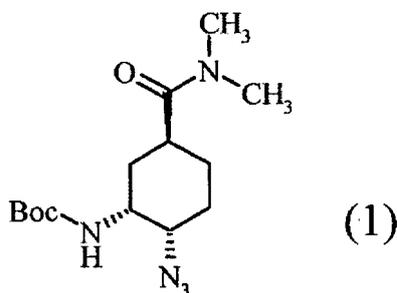


10

en la que Boc es según se define anteriormente,

comprendiendo el procedimiento las etapas de:

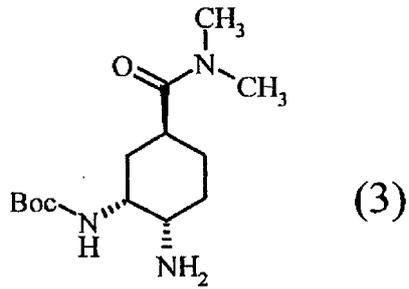
concentrar el disolvente hidrocarburo aromático en la solución de disolvente del compuesto (1) representado por la fórmula siguiente:



15

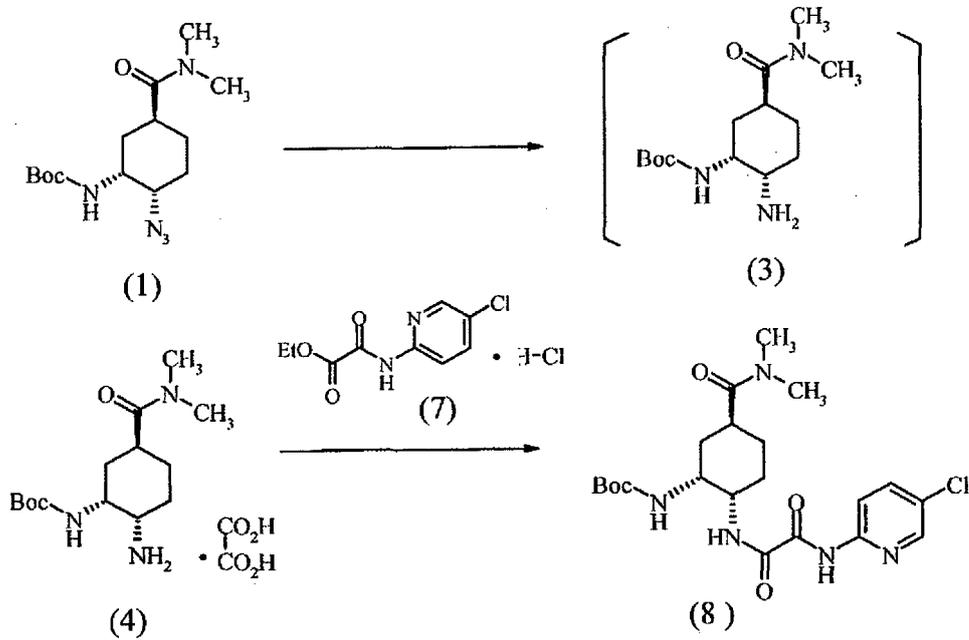
en la que Boc es según se define anteriormente,

obtenida en la presente invención, disolviendo el residuo obtenido en un disolvente alcohólico y después llevando a cabo una reacción de reducción del grupo azida para obtener un compuesto (3) representado por la fórmula siguiente o una sal del mismo, o un solvato del mismo:

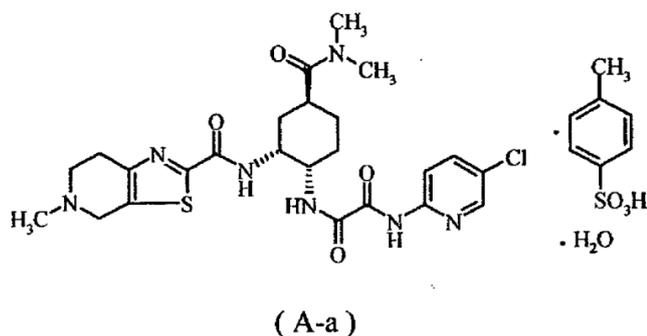
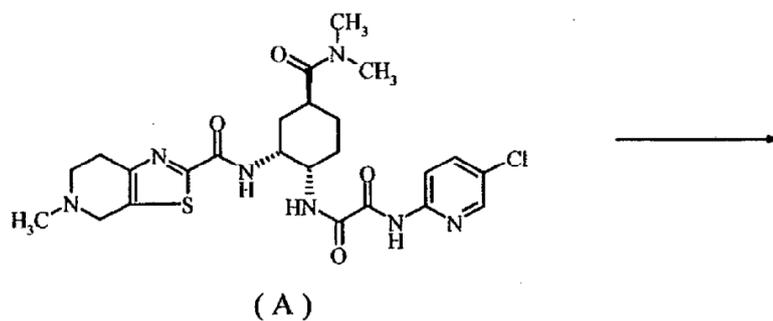
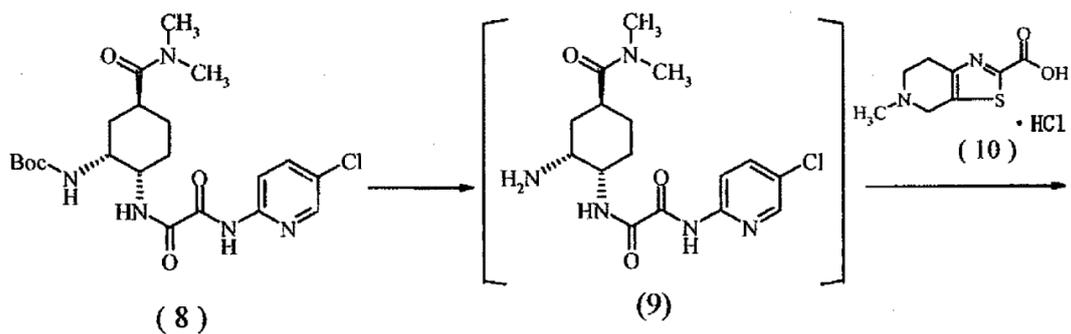


en la que Boc es según se define anteriormente; y

5 tratar compuesto (3) o la sal del mismo, o el solvato del mismo con ácido oxálico para obtener compuesto (4). Ejemplos de procedimientos de producción de un inhibidor FXa (A-a) de la misma manera que en los procedimientos de producción divulgados en la Literatura de Patentes 1 o 3 usando compuesto (1) de la presente invención puede incluir procedimientos mostrados en los siguientes esquemas como Ejemplos de Referencia:



en los que Boc es según se define anteriormente.

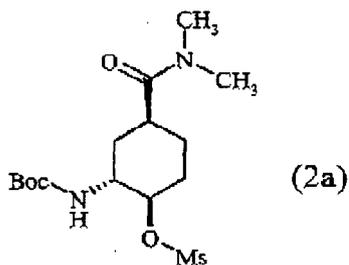


### Ejemplos

A continuación, la presente invención se describirá en detalle con referencia a los Ejemplos de Referencia y a los Ejemplos.

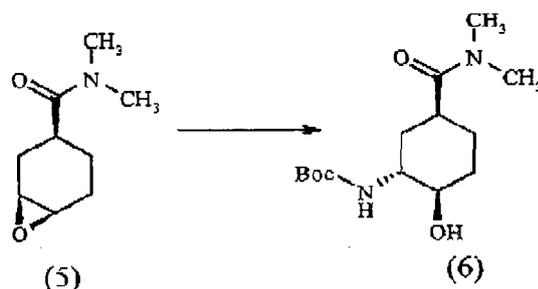
- 5 Se usó tetrametilsilano como el estándar interno para los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN). Las abreviaturas que muestran multiplicidad representan s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuartetete, m = multiplete y sa = singlete ancho.

**(Ejemplo de Referencia 1)** (1R,2R,4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexilmetanosulfonato (2a)



en el que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo; y Ms representa un grupo metanosulfonilo.

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

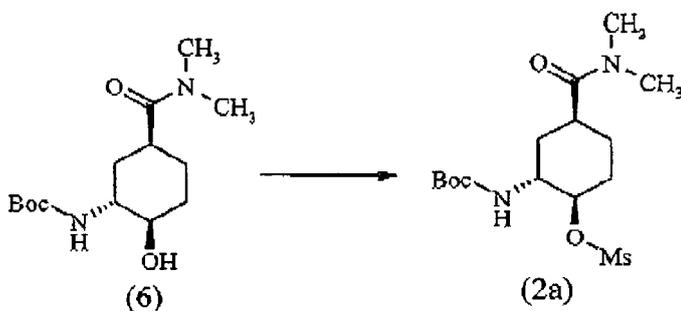


en el que Boc es según se define anteriormente.

Una solución de amonio acuoso al 28 % (5 ml) se añadió a (1S,3S,6R)-N,N-dimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxamida (5) (1 g) a temperatura ambiente. La solución mezclada se agitó a 40 °C durante horas y después, el disolvente se concentró a presión reducida para obtener (1S,3R,4R)-3-amino-4-hidroxi-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (1,18 g).

La (1S,3R,4R)-3-amino-4-hidroxi-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida obtenida (1,18 g) se disolvió en agua (5 ml). A la solución, dicarbonato de di-terc-butilo (1,93 g) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 10 N (1,5 ml) se añadieron después a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas y después se sometió a extracción con 4-metil-2-pentanona (MIBK) (5 ml) tres veces y el disolvente en los extractos se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo, se añadió 4-metil-2-pentanona (MIBK) (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para obtener el compuesto del título (6) (1,26 g). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).

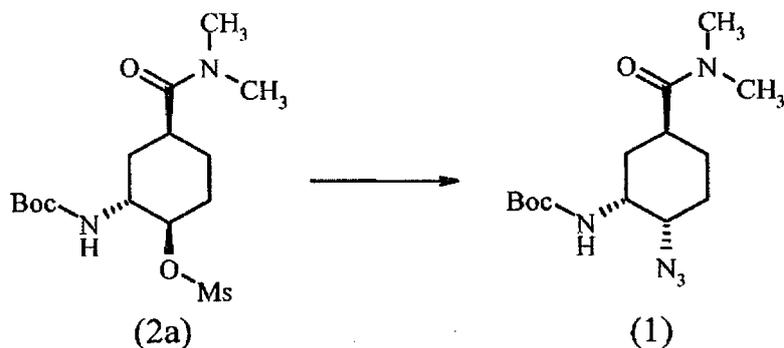
[Etapa 2] Síntesis de (1R,2R,4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexilmetanosulfonato (2a)



en el que Boc y Ms son según se definen anteriormente.

Cloruro de metanosulfonilo (159,07 g) se añadió a una solución de {(1R,2R,5S)-5-[(dimetilamino)carbonil]-2-hidroxiciclohexil}carbamato de terc-butilo (6) (214,59 g) en 4-metil-2-pentanona (MIBK) (1875 ml) con agitación a temperatura ambiente. A la solución mezclada, trietilamina (170,62 g) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se añadió 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. Al residuo concentrado, se añadió después 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 (6) (242,57 g). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).

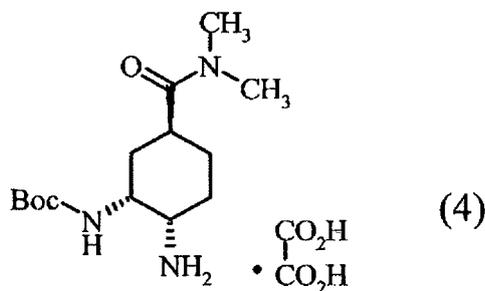
**(Ejemplo de Referencia 2)** {(1R,2R,5S)-2-azido-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (1) (procedimiento de producción del documento WO 2007/032498)



en el que Boc y Ms son según se definen anteriormente.

Se añadieron azida de sodio (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 (2a) (20,0 g) en N,N-dimetilacetamida (DMAC) (40 ml) a temperatura ambiente. La solución de mezcla se agitó a 60 °C durante 72 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la solución de reacción, se añadió agua, seguida por extracción con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua y después, el disolvente se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado, se añadió un disolvente mezclado de n-hexano-acetato de etilo (5:1) (300 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. El procedimiento de adición de un disolvente mezclado de n-hexano-acetato de etilo (5:1) (300 ml) a los cristales obtenidos, seguido por agitación y recogida de cristales por filtración se repitió dos veces para obtener el compuesto del título (1) (4,6 g, al 26,9 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).

(Ejemplo de Referencia 3) {(1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}carbamato oxalato de terc-butilo (4)



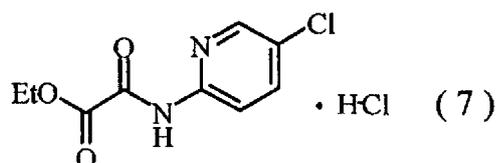
en el que Boc es según se define anteriormente.

Se añadieron azida de sodio (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 (2a) (20,0 g) en tolueno (100 ml) a temperatura ambiente. La solución de mezcla se agitó a 60 °C durante 72 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la solución de reacción, se añadió agua y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua y después, el disolvente se destiló aparte. Al residuo, se añadieron metanol y después Pd-C al 7,5 % y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. Pd-C se eliminó por filtración y después, el disolvente se concentró a presión reducida. A este residuo, se 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 precipitados se recogieron por filtración. Los cristales obtenidos se añadieron a acetonitrilo (200 ml) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 24 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para obtener el compuesto del título (4) (12,7 g).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 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). Anal.:  $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7$ .

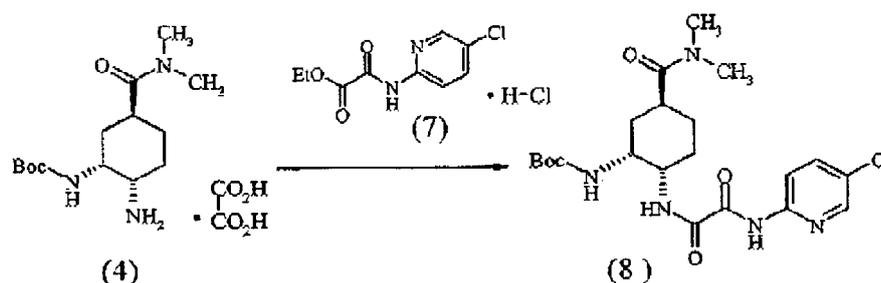
Teórico: C = 50,70 %, H = 7,75 %, N = 10,96 %. Obtenido: C = 51,19%, H = 7,79%, N = 11,19%.

(Ejemplo de Referencia 4) 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetato monoclóhidrato (7)



Se añadió cloruro de etilo oxalilo (11,7 g) a una suspensión de 2-amino-5-cloropiridina (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 (7) (19,7 g).

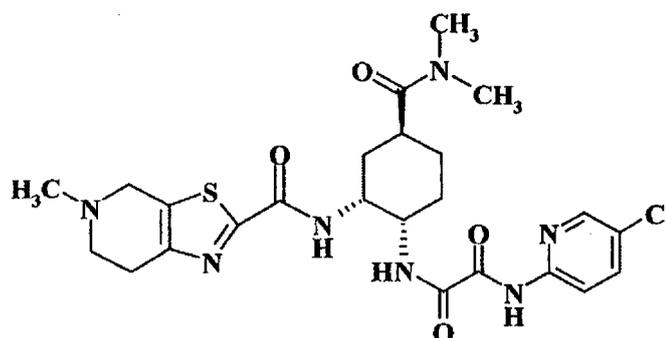
**(Ejemplo de Referencia 5)** (1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil)amino)-5-(dimetilamino-carbonil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (8)



en el que Boc es según se define anteriormente.

Se añadió trietilamina (169 ml) a una suspensión de (1R,2S,5S)-2-amino-5-(dimetilaminocarbonil)ciclohexilcarbamato monooxalato de terc-butilo (4) (100,1 g) en acetonitrilo (550 ml) a 60 °C. Se añadió 2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetato monoclhidrato (7) (84,2 g) a ello 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 se añadió agua y se agitó la mezcla a 10 °C durante 1,5 horas. Después, los cristales se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (8) (106,6 g). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).

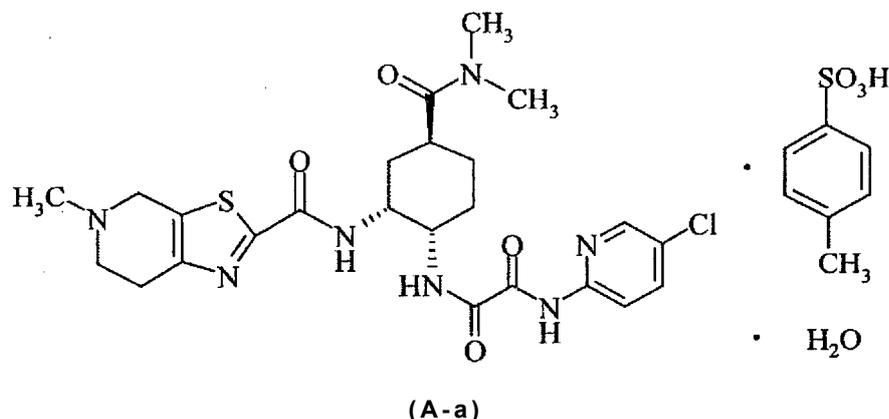
**(Ejemplo de Referencia 6)**  $\text{N}^1$ -(5-cloropiridin-2-il)- $\text{N}^2$ -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexil]etanodiamida (A)



Se añadió ácido metanosulfónico (66 ml) a una suspensión de [(1R,2S,5S)-2-((5-cloropiridin-2-il)amino)(oxo)acetil]amino)-5-(dimetilaminocarbonil)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (8) (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 añadieron trietilamina (155 ml), clorhidrato de ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxílico (10) (52,5 g), 1-hidroxibenzotriazol (33,0 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (46,8 g) se añadieron en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron a ella trietilamina y agua y la mezcla se agitó durante 1 hora en enfriamiento con hielo. Después, los cristales se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (A) (103,2 g). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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 (ESI) m/z: 548 (M+H)+.

5 **(Ejemplo de Referencia 7)** N<sup>1</sup>-(5-cloropiridin-2-il)-N<sup>2</sup>-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida mono-p-toluenosulfonato monohidrato (A-a)



10 N<sup>1</sup>-(5-cloropiridin-2-il)-N<sup>2</sup>-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida (A) (6,2 g) se disolvió en cloruro de metileno (120 ml). A la solución, se añadió una solución de 1 mol/l de ácido p-toluenosulfónico en etanol (11,28 ml) y el disolvente se eliminó por destilación. Al residuo, se añadió etanol hidratado al 15 % (95 ml) y la mezcla se disolvió por agitación 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 por etanol y después se secaron a presión reducida a temperatura ambiente durante 2 horas para obtener el compuesto del título (A-a) (7,4 g).

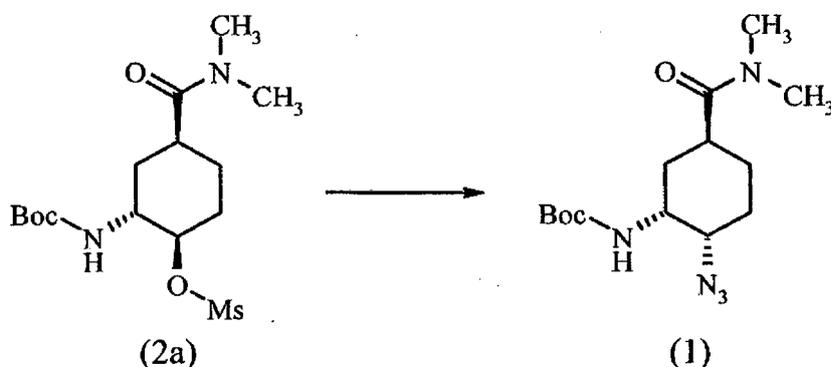
15 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,45-1,54 (1H, m), 1,66-1,78 (3H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,79 (3H, s), 2,91-3,02 (1H, m), 2,93 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,13-3,24 (2H, m), 3,46-3,82 (2H, m), 3,98-4,04 (1H, m), 4,43-4,80 (3H, m), 7,11 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,2 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 (ESI) m/z: 548 (M+H)+.

20 Anal.: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>SC<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S·H<sub>2</sub>O

Teórico: C; 50,43; H; 5,46; N; 13,28; Cl; 4,80; S; 8,69.

Obtenido: C; 50,25; H; 5,36; N; 13,32; S; 4,93; F; 8,79; p.f.: (dec.) : 245-248 °C.

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



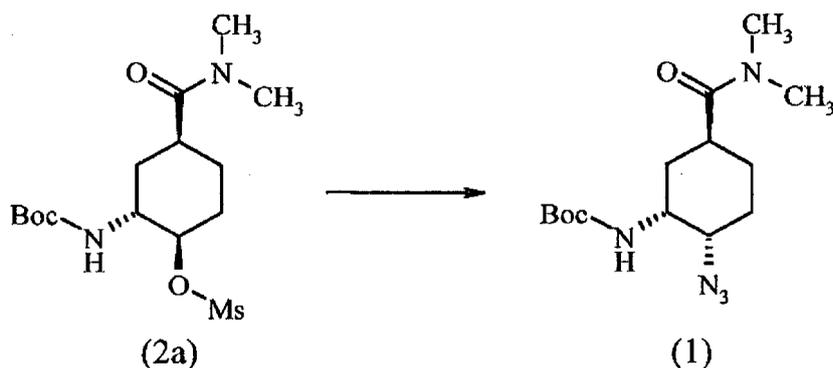
25 en el que Boc es según se define anteriormente.

Se añadieron azida de sodio (32,82 g) [2 equivalentes molares con respecto a compuesto (2a)] y cloruro de dodecilmiridinio (DPC) (35,83 g) [0,5 equivalentes molares con respecto a compuesto (2a)] a agua (92 ml) [1 parte en volumen (v/v) con respecto al compuesto (2a)]. Se confirmó la disolución y después, la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora. El tolueno (460 ml) [5 partes por volumen (v/v) con respecto a compuesto (2a)] se situó en

un matraz y una solución acuosa del complejo reactivo de azidificación preparada a partir de azida de sodio y cloruro de dodecilmiridinio (DPC) se añadió gradualmente gota a gota a la misma a reflujo a presión reducida (temperatura interna: aproximadamente 40 a 60 °C) con cuidado para evitar formación de espuma. Al mismo tiempo, el agua se separó y se retiró a partir del destilado usando un aparato Dean-Stark. Varias horas después de la finalización de la adición gota a gota, la solución de tolueno se confirmó para tener un contenido de agua del 0,1 % o menos y después, la presión reducida se suprime. Se añadió a ello (1R,2R,4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexilmetanosulfonato (2a) (92 g) y la mezcla se agitó a una temperatura interna de 70 °C durante aproximadamente 18 horas. Se confirmó un residuo del 2 % o menos de compuesto (2a) y después, se enfrió la mezcla de reacción. Se añadió a ello una solución de NaHCO<sub>3</sub> acuosa al 5 % (460 ml) [5 partes por volumen (v/p) con respecto a compuesto (2a)] y la mezcla se separó en fases orgánica y acuosa agitando a una temperatura interna de aproximadamente 40 °C, extracción y dejando en reposo. A la fase acuosa separada, se añadió tolueno (184 ml) [2 partes por volumen (v/p) con respecto a compuesto (2a)], seguido por re-extracción a una temperatura interna de aproximadamente 40 °C (esto se repitió a un total de tres veces). Estas fases de tolueno se mezclaron y se añadió agua a ellas (138 ml) [1,5 veces (v/p) con respecto a compuesto (2a)], seguido por lavar con agua a una temperatura interna de aproximadamente 40 °C (esto se repitió a un total de dos veces) para obtener una solución del compuesto del título en tolueno (rendimiento: 71 al 75 %).

### (Ejemplo de prueba 1)

(Condición 1) a (Condición 7) mostradas más adelante se estudiaron como condiciones de producción de compuesto (1) a partir de compuesto (2a). Los resultados de examinar la pérdida de compuesto (1) durante la extracción después de la finalización de la reacción sometida a cada una de la (Condición 1) a la (Condición 7) y el rendimiento del compuesto (1) se muestran en la Tabla 1.



en el que Boc y Ms son según se definen anteriormente.

(Condición 1) (Ejemplo Comparativo): La condición optimizada del procedimiento convencional (documento WO 2007/032498) libre a partir de ajuste de agua. Se suspendieron azida de sodio [1 equivalente molar con respecto a compuesto (2a)] y cloruro de dodecilmiridinio [0,5 equivalentes molares con respecto a compuesto (2a)] en tolueno (5 partes por volumen con respecto a compuesto (2a)) y esta suspensión se agitó a 60 °C durante 24 horas. Después, el compuesto (2a) se añadió a ello y la mezcla se agitó a 60 a 63 °C durante 60 a 72 horas.

(Condición 2) (Ejemplo 2): Se agitaron azida de sodio (1 equivalente molar) y cloruro de dodecilmiridinio (0,5 equivalentes molares) se disolvieron en agua (1 v/p) y la solución se agitó 60 °C durante 30 minutos. Después, se añadió tolueno a la misma y el contenido en agua de la solución mezclada se ajustó a 0,03 % por deshidratación azeotrópica usando trampa de agua de Dean-Stark. Se añadió tolueno para ajustar la cantidad de tolueno en la solución mezclada a (5 v/p). Después, el compuesto (2a) se añadió a ello y la mezcla se agitó a 60 a 63 °C durante 47 horas. El valor numérico dentro del paréntesis representa la cantidad con respecto a compuesto (2a).

(Condición 3) (Ejemplo 3): Se agitaron azida de sodio (1 equivalente molar) y cloruro de dodecilmiridinio (0,75 equivalentes molares) se disolvieron en agua (1 v/p) y la solución se agitó 60 °C durante 1 hora. Después, se añadió tolueno a la misma y el contenido en agua de la solución mezclada se ajustó a 0,12% por procedimientos de deshidratación azeotrópica usando trampa de agua de Dean-Stark. Se añadió tolueno para ajustar la cantidad de tolueno en la solución mezclada a (5 v/p). Después, el compuesto (2a) se añadió a ello y la mezcla se agitó a 60 a 63 °C durante 22,5 horas. El valor numérico dentro del paréntesis representa la cantidad con respecto a compuesto (2a).

(Condición 4) (Ejemplo Comparativo): Se suspendieron azida de sodio (1 equivalente molar) y cloruro de dodecilmiridinio (0,5 equivalentes molares) en tolueno (5 v/p) y la suspensión se agitó 60 °C durante 1 hora. Después, el contenido en agua de la solución mezclada se ajustó a 0,023 % por procedimientos de deshidratación azeotrópica usando una trampa de agua de Dean-Stark. Se añadió tolueno para ajustar la cantidad de tolueno en la solución mezclada a (5 v/p). Después, el compuesto (2a) se añadió a ello y la mezcla se agitó a 60 a 63 °C durante 45 horas. El

valor numérico dentro del paréntesis representa la cantidad con respecto a compuesto (2a).

5 (Condición 5) (Ejemplo Comparativo): Se suspendieron azida de sodio (1 equivalente molar) y cloruro de dodecilpiridinio (0,5 equivalentes molares) en tolueno (5 v/p) y la suspensión se agitó 60 °C durante 1 hora. Después, el contenido en agua de la solución mezclada se ajustó a 0,052 % por procedimientos de deshidratación azeotrópica usando una trampa de agua de Dean-Stark. Se añadió tolueno para ajustar la cantidad de tolueno en la solución mezclada a (5 v/p). Después, el compuesto (2a) (150 g, experimento de aumento de escala) se añadió a ello y la mezcla se agitó a 60 a 63 °C durante 63 horas. El valor numérico dentro del paréntesis representa la cantidad con respecto a compuesto (2a).

10 (Condición 6) (Ejemplo 4): Se agitaron azida de sodio (1 equivalente molar) y cloruro de dodecilpiridinio (0,75 equivalentes molares) se disolvieron en agua (2 v/p) y la solución se agitó 60 °C durante 3 horas. Después, se añadió tolueno a la misma y el contenido en agua de la solución mezclada se ajustó a 0,062% por procedimientos de deshidratación azeotrópica usando trampa de agua de Dean-Stark. Se añadió tolueno para ajustar la cantidad de tolueno en la solución mezclada a (5 v/p). Después, el compuesto (2a) (100 g, experimento de aumento de escala) se añadió a ello y la mezcla se agitó a 60 a 63 °C durante 35 horas. El valor numérico dentro del paréntesis representa la cantidad con respecto a compuesto (2a).

15 (Condición 7) (Ejemplo Comparativo): Se suspendió cloruro de dodecilpiridinio (0,5 equivalente molares) en tolueno (5 v/p). Después, el contenido en agua de la solución mezclada se ajustó a 0,033% por procedimientos de deshidratación azeotrópica usando una trampa de agua de Dean-Stark. Se añadió tolueno para ajustar la cantidad de tolueno en la solución mezclada a (5 v/p). Se añadió azida de sodio (1 equivalente molar) y se agitó la mezcla a 60 °C durante 1 hora. El compuesto (2a) se añadió a ello y la mezcla se agitó a 60 a 63 °C durante 60 horas. El valor numérico dentro de los paréntesis representa cantidad de equivalentes molares, partes por peso, o partes por volumen con respecto al compuesto (2a).

[Tabla 1]

Condición	Pérdida durante extracción	Rendimiento de compuesto (1)
1 (Ejemplo Comparativo)	2-4 %	27-55 %
2 (Ejemplo 2)	1-6 %	76,7 %
3 (Ejemplo 3)	4,7 %	72,6 %
4 (Ejemplo Comparativo)	3,12 %	74,1 %
5 (Ejemplo Comparativo)	-	64,2 %
4 (Ejemplo 4)	2,34 %	73,5 %
4 (Ejemplo Comparativo)	2,88 %	46,9 %

## 25 <Resultados de la prueba>

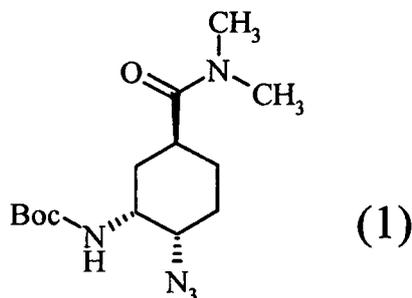
Se observaron rendimientos mejorados y un tiempo de reacción reducido destilando eliminando por destilación agua en cloruro de dodecilpiridinio (Condición 1 frente a Condición 2). Además, la cantidad incrementada de cloruro de dodecilpiridinio usado no contribuyó a un incremento en rendimiento, debido a una pérdida mayor en la fase acuosa durante la separación en fases orgánicas y acuosas, aunque se observó una reducción en el tiempo de reacción (comparación entre Condiciones 3 y 2). La importancia del procedimiento de agitación de dodecilpiridinio y azida de sodio en agua se estudió (comparación entre Condiciones 4, 5 y 6). En el experimento a pequeña escala, el rendimiento equivalente al obtenido usando agua como un disolvente se obtuvo incluso usando una suspensión en tolueno (Condición 4). Por contraste, el rendimiento se redujo debido al aumento de escala (Condición 5). Esto demostró la importancia del procedimiento de agitación de cloruro de dodecilpiridinio y azida de sodio en una solución acuosa (Condición 6). Así, la reacción en agua es adecuada para la producción a gran escala. La deshidratación sometida a Condición 7 usando solo cloruro de dodecilpiridinio incrementó impurezas y redujo rendimientos.

### Aplicabilidad industrial

40 El procedimiento de producción de la presente invención se puede usar como un procedimiento novedoso para producir industrialmente compuesto (A) útil como un inhibidor de FXa o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo.

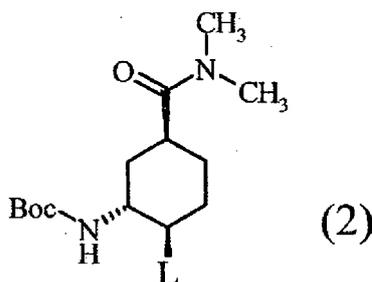
## REIVINDICACIONES

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



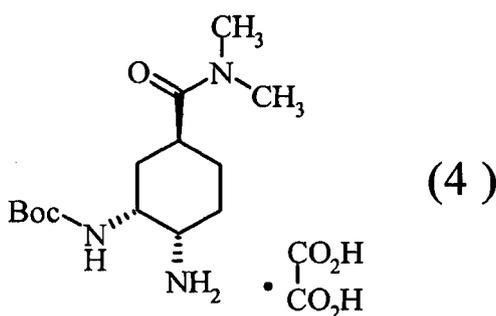
en la que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo, comprendiendo el procedimiento:

- 5 [Etapa 1]: añadir una sal de amonio cuaternario y una sal de azida de metal a agua para preparar una solución acuosa de un complejo reactivo de azidificación que comprende sal de amonio cuaternario-sal de azida metálica y deshidratar subsiguientemente la solución acuosa usando un disolvente hidrocarburo aromático, para formar una solución mezclada del complejo reactivo de azidificación que comprende sal de amonio cuaternario-sal de azida metálica y el disolvente hidrocarburo aromático con un contenido en agua del 0,2 o menor; y
- 10 [Etapa 2]: añadir, a la solución mezclada preparada en la [Etapa 1], un compuesto (2) representado por la siguiente fórmula:



- 15 en la que Boc es según se define anteriormente; y L representa un grupo saliente en el que el grupo saliente representa un grupo (alquil C1 a C2)sulfoniloxi (en el que el grupo alquilo C1 a C2 puede tener uno o más grupos halógeno idénticos o diferentes como sustituyentes) o un grupo bencenosulfoniloxi (en el que el anillo de benceno puede tener uno o más grupos idénticos o diferentes como sustituyentes seleccionados a partir de un grupo halógeno, un grupo metilo y un grupo nitro).
2. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L es un grupo metanosulfoniloxi o un grupo etanosulfoniloxi.
- 20 3. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L es un grupo metanosulfoniloxi.
4. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la sal de amonio cuaternario es una sal de piridinio.
5. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la sal de amonio cuaternario es una sal de 1-(alquil C1 a C20)piridinio.
- 25 6. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la sal de amonio cuaternario es una sal de 1-dodecilpiridinio.
7. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la sal de amonio cuaternario es cloruro de 1-dodecilpiridinio.
- 30 8. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la cantidad de la sal de amonio cuaternario usada está estequiométricamente en el intervalo de 0,45 a 0,55 equivalentes molares con respecto a compuesto (2).

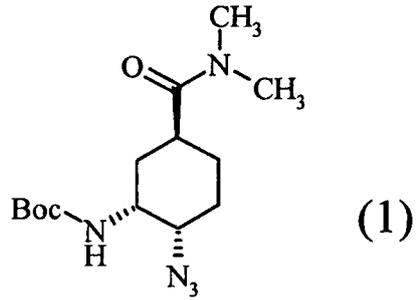
9. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la sal de azida metálica es azida de sodio o de litio.
- 5 10. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la cantidad de la sal de azida metálica usada está estequiométricamente en el intervalo de 1,8 a 2,2 equivalentes molares con respecto a compuesto (2).
11. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el disolvente hidrocarburo aromático es uno seleccionado de benceno, tolueno, xileno, clorobenceno y diclorobenceno o un disolvente mezclado de dos o más de los mismos.
- 10 12. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el disolvente hidrocarburo aromático es tolueno.
13. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la preparación de la solución acuosa del complejo reactivo de acidificación se lleva a cabo añadiendo una sal de amonio cuaternario y una sal de azida de metal a agua y después agitando la mezcla a una temperatura interna de 20 a 40 °C.
- 15 14. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la agitación se lleva a cabo durante 0,5 horas o más.
15. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la deshidratación es deshidratación azeotrópica usando el disolvente hidrocarburo aromático.
16. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la deshidratación azeotrópica se lleva a cabo añadiendo gota a gota la solución acuosa del complejo reactivo de azidificación al disolvente hidrocarburo aromático con calentamiento.
- 20 17. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la [Etapas 1] comprende añadir la sal de amonio cuaternario y la sal de azida de metal a agua y agitar la mezcla a una temperatura interna de 20 a 40 °C durante 0,5 horas o más para preparar la solución acuosa del complejo de reactivos de azidificación que comprende amonio cuaternario-sal de azida de metal y
- 25 subsiguientemente llevar a cabo deshidratación azeotrópica añadiendo gota a gota la solución acuosa al disolvente hidrocarburo aromático con calentamiento para preparar una solución mezclada del complejo reactivo de azidificación y el disolvente hidrocarburo aromático con un contenido en agua del 0,2 % o menor.
18. Un procedimiento de producción de un compuesto (4) representado por la siguiente fórmula:



30

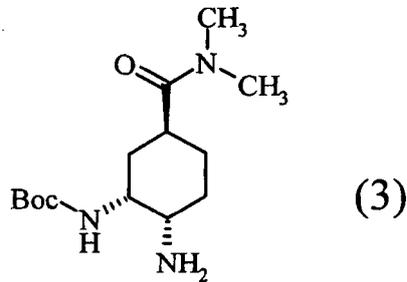
el procedimiento comprende las etapas de:

producir compuesto (1) por el procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1:



en el que Boc es según se define anteriormente,

reducir compuesto (1) para obtener un compuesto (3) representado por la siguiente fórmula o una sal del mismo, o un solvato del mismo:

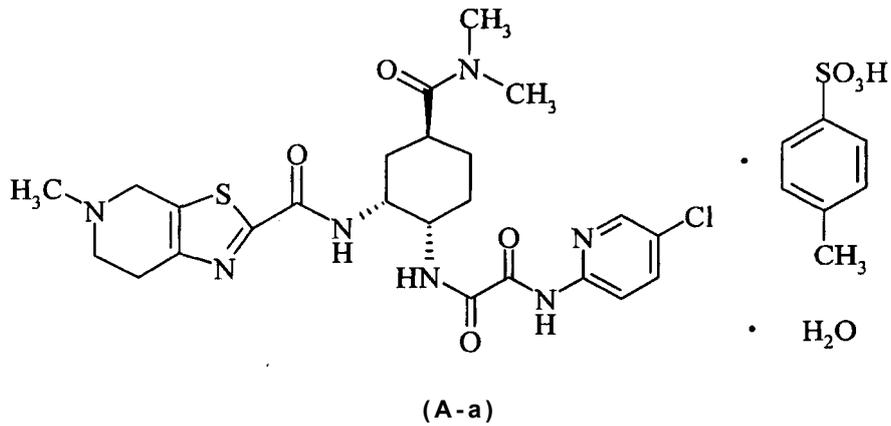


5

en la que Boc es según se define anteriormente; y

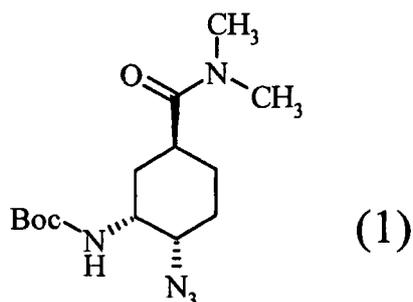
tratar compuesto (3) con ácido oxálico para obtener compuesto (4).

19. Un procedimiento de producción de un compuesto (A-a) representado por la siguiente fórmula:



10

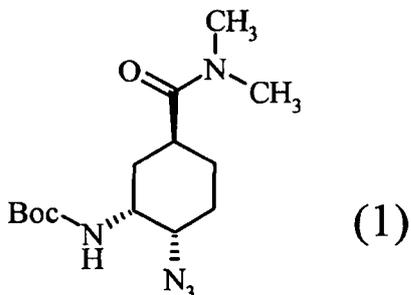
que comprende producir compuesto (1) por el procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1:



en la que Boc es según se define anteriormente y usar compuesto (1) como un intermedio de síntesis para obtener compuesto (A-a).

20. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19 que comprende:

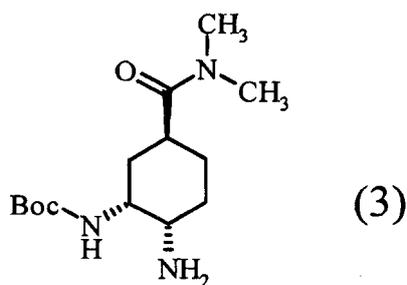
producir el compuesto (1) por el procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1:



5

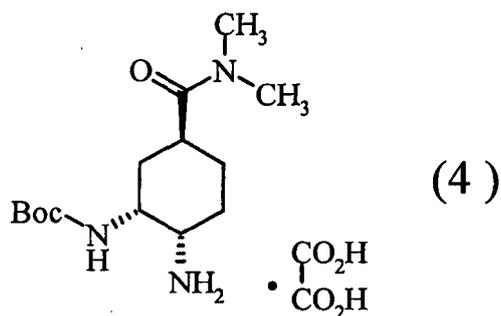
en la que Boc es según se define anteriormente;

reducir compuesto (1) para obtener un compuesto (3) representado por la siguiente fórmula o una sal del mismo, o un solvato del mismo:



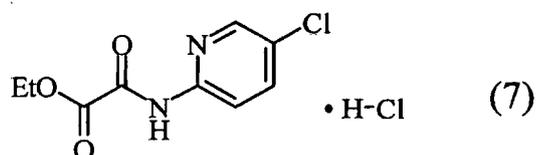
10 en la que Boc es según se define anteriormente;

tratar compuesto (3) o la sal del mismo, o el solvato del mismo con ácido oxálico para obtener un compuesto (4) representado por la siguiente fórmula:

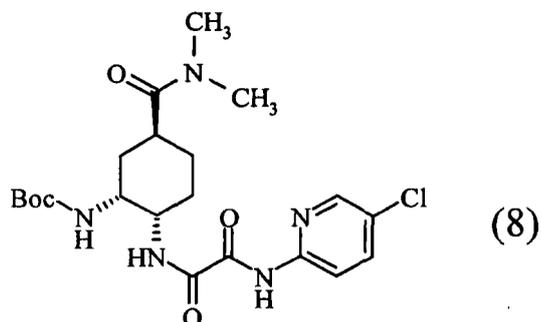


en la que Boc es según se define anteriormente;

15 tratar el compuesto (4) con un compuesto (7) representado por la siguiente fórmula:

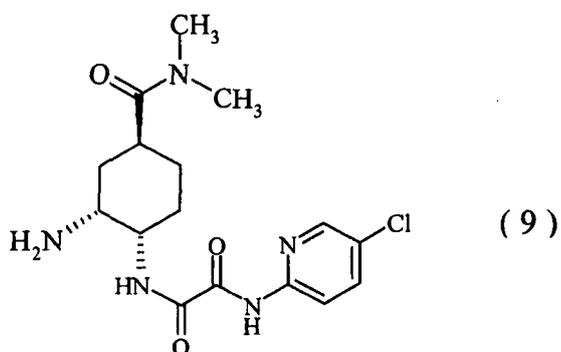


en presencia de una base para obtener un compuesto (8) representado por la siguiente fórmula:

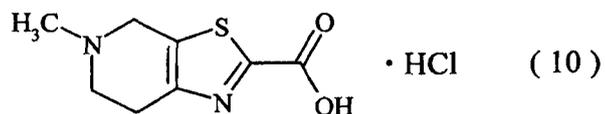


en la que Boc es según se define anteriormente;

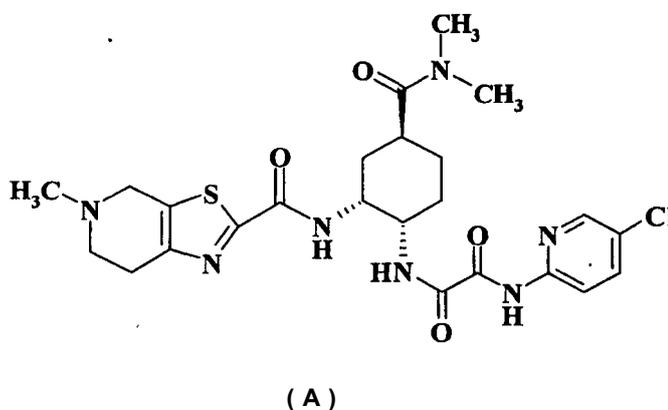
- 5 desproteger un grupo Boc en compuesto (8) para obtener un compuesto (9) representado por la siguiente fórmula o una sal de la misma:



condensar el compuesto (9) o la sal del mismo con un compuesto (10) representado por la siguiente fórmula:



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



10

y

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