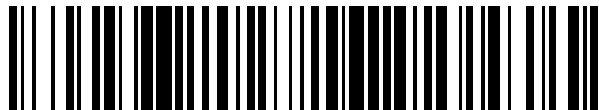


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 145**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2010 PCT/US2010/060572**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2011 WO11084519**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2010 E 10801495 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2513058**

54 Título: **Procedimientos de síntesis de inhibidores del factor Xa**

30 Prioridad:

17.12.2009 US 287680 P

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

26.04.2017

73 Titular/es:

**MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)
40 Landsdowne Street
Cambridge, MA 02139, US y
PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**PANDEY, ANJALI;
LEITAO, EMILIA, P., T.;
RATO, JOSE y
SONG, ZHIGUO, JAKE**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 610 145 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

Procedimientos de síntesis de inhibidores del factor Xa

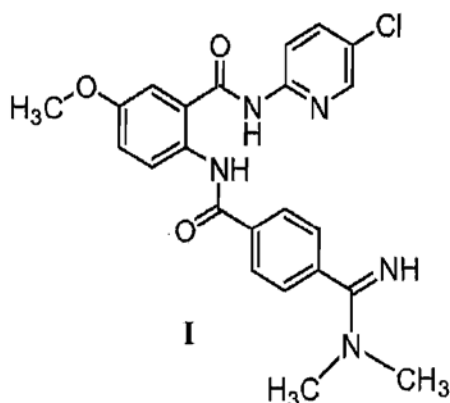
5 Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

Esta invención está dirigida a procedimientos para sintetizar inhibidores del factor Xa, así como a la síntesis de intermedios y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se describen también en la presente memoria composiciones que comprenden base libre de betrixabán o sal maleato de betrixabán sustancialmente pura.

Estado de la técnica

15 El factor Xa, una serinproteasa, desempeña un papel importante en la ruta de coagulación sanguínea. La inhibición directa del factor Xa se ha considerado que es una estrategia anticoagulante eficiente en el tratamiento de enfermedades tromboticas.

La patente de EE.UU. nº 6.376.515 B2 divulga un clase de compuestos basados en benzamida como inhibidores específicos de factor Xa. En particular, la patente de EE.UU. nº 6.376.515 B2 describe un compuesto identificado como el Ejemplo 206, que se divulga también en la patente de EE.UU. nº 6.835.739 B2 como Ejemplo 206 y se identifica en la presente memoria como betrixabán, que tiene la fórmula química de Fórmula I:

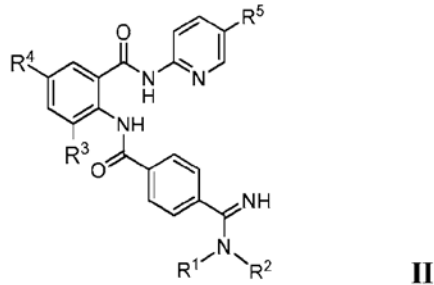


25 A la vista de la relevancia de los compuestos de benzamida en el tratamiento de enfermedades tromboticas, existe la necesidad de un procedimiento eficiente de elaboración de los compuestos y sus intermedios.

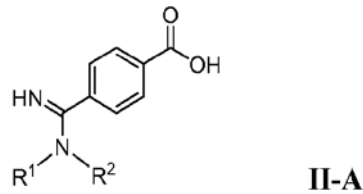
Resumen de la invención

30 Esta invención está dirigida a procedimientos de preparación y recuperación de un compuesto de Fórmula II, por ejemplo base libre de betrixabán o una sal del mismo. Los procedimientos incluyen también la preparación de compuestos intermedios de Fórmula II y la recuperación de los mismos.

35 En un aspecto, esta invención está dirigida a un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula II o una sal del mismo



que comprende
poner en contacto un compuesto de Fórmula II-A:
5



con un compuesto de Fórmula II-B:

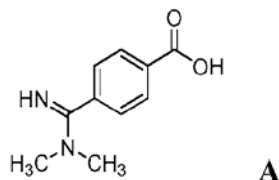


10

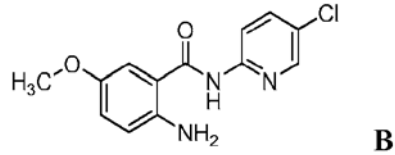
en condiciones de reacción, formando el compuesto de Fórmula II o la sal del mismo;
donde

- 15 R^1 y R^2 son independientemente alquilo C_{1-6} ;
 R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de entre el grupo consistente en hidrógeno, flúoro, cloro, bromo y metoxi; y
 R^5 se selecciona de entre el grupo consistente en flúoro, cloro, bromo y metoxi.

En una realización, la invención proporciona un procedimiento de preparación de betrixabán o una sal del mismo que
20 comprende:
poner en contacto un compuesto de Fórmula A:



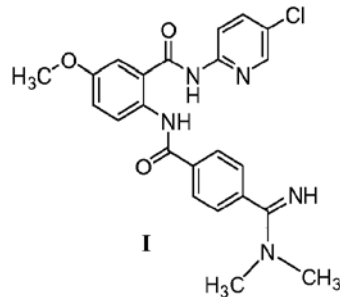
25 con un compuesto de Fórmula B:



en condiciones de reacción, formando betrixabán o la sal del mismo.

5 En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además recuperar la base de libre de betrixabán añadiendo base.

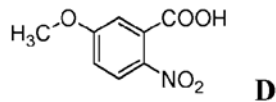
En otra realización, esta invención proporciona un procedimiento de preparación de betrixabán o una sal del mismo:



10

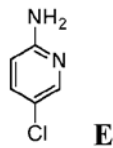
que comprende:

a) poner en contacto un compuesto de Fórmula D:



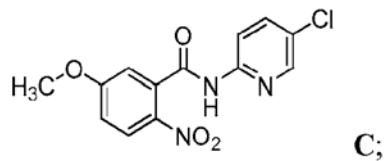
15

con un compuesto de Fórmula E:



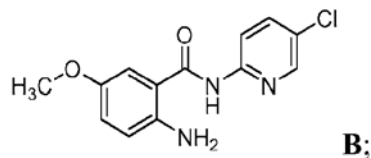
20

en condiciones de reacción que comprenden opcionalmente acetonitrilo como disolvente, formando un compuesto de Fórmula C:

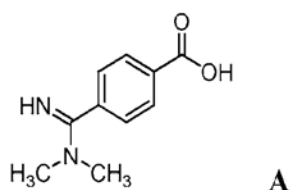


25

b) exponer el compuesto de Fórmula C a condiciones de reacción, formando un compuesto de Fórmula B:



5 c) poner en contacto el compuesto de Fórmula B con un compuesto de Fórmula A:

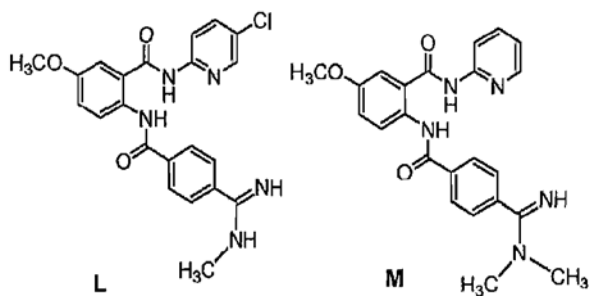


10 en condiciones de reacción, formando betrixabán o la sal del mismo.

En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además poner en contacto el compuesto de Fórmula II o la sal del mismo con un ácido, dando una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula II. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además recuperar la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula II. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable de betrixabán es una sal maleato. En otra realización, el procedimiento comprende poner en contacto betrixabán o una sal del mismo con al menos un equivalente molar de ácido maleico en una mezcla de disolventes de alcohol C₁₋₄ y agua a una temperatura de entre 10 y 40 °C en condiciones de reacción, formando la sal maleato de betrixabán.

20 En otra realización, esta invención proporciona un procedimiento de preparación de betrixabán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a gran escala, tal como a escala de gramo o kilogramo.

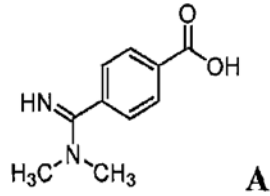
Se describe también en la presente memoria base libre de betrixabán o sal maleato de betrixabán sustancialmente pura. En algunas realizaciones, la divulgación está dirigida a composiciones que comprenden base libre de betrixabán o sal maleato de betrixabán sustancialmente pura. En una realización divulgada, la composición comprende al menos un 99,3 % de base libre de betrixabán. En todavía otra realización divulgada, la composición comprende al menos un 99,7 % de sal maleato de betrixabán. Se describe también una composición que comprende base libre o sal maleato de betrixabán que está sustancialmente exenta de compuesto L y/o Compuesto M:



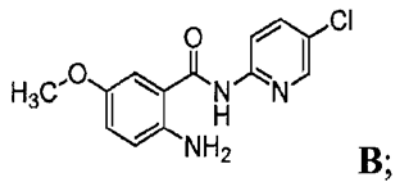
30

Se describe también en la presente memoria una composición que comprende al menos un 99,3 % de base libre de betrixabán, siendo obtenible dicha composición

(1) poniendo en contacto un compuesto de Fórmula A



5 con un compuesto de Fórmula B

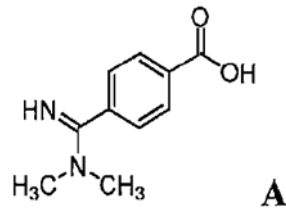


en condiciones de reacción, formando la base libre de betrixabán;

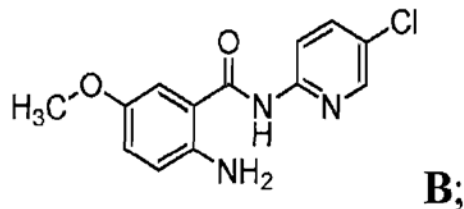
10 (2) recuperar la base libre de betrixabán obtenida en (1) con una pureza mayor o igual a un 99,3 %.

Se describe también en la presente memoria una composición que comprende al menos un 99,7 % de sal maleato de betrixabán, siendo obtenible dicha composición

15 (1) poniendo en contacto un compuesto de Fórmula A



20 con un compuesto de Fórmula B



en condiciones de reacción, formando betrixabán o una sal del mismo;

25 (2) poniendo en contacto betrixabán o la sal del mismo obtenido en (1) con ácido maleico en condiciones formadoras de sal, formando sal maleato de betrixabán, y

(3) recuperar la sal maleato de betrixabán obtenida en (2) con una pureza mayor o igual a un 99,7 %.

Se contempla que la pureza sea consistente incluso cuando se efectúen los procedimientos anteriores a mayores

escalas.

Breve descripción de los dibujos

- 5 La **Figura 1** proporciona un cromatograma de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de sal maleato de betrixabán obtenida mediante el procedimiento descrito en el Esquema 1.
 La **Figura 2** proporciona un cromatograma de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de sal maleato de betrixabán obtenida mediante el procedimiento de esta invención.
 La **Figura 3** proporciona un espectro infrarrojo (IR) de sal maleato de betrixabán obtenida mediante el procedimiento de esta invención.
 10 La **Figura 4** proporciona una calorimetría de barrido diferencial (DSC) de sal maleato de betrixabán obtenida mediante el procedimiento de esta invención.
 La **Figura 5** proporciona una superposición de los patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de sal maleato de betrixabán obtenida mediante el procedimiento de esta invención y del patrón de referencia obtenido mediante el
 15 procedimiento descrito en el Esquema 1.

Descripción detallada de la invención

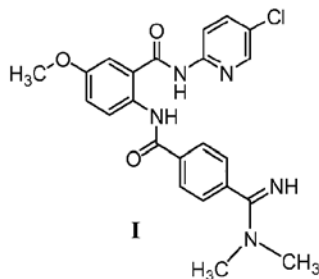
- Como se discute en la patente de EE.UU. nº 6.376.515 que es una continuación en parte de la patente de EE.UU. nº
 20 6.844.367 (la patente 367), una clase de compuestos de benzamida, incluyendo betrixabán, son potentes inhibidores de Xa. La presente invención implica una síntesis novedosa de compuestos de Fórmula II, por ejemplo betrixabán. La presente invención implica también la conversión del compuesto de Fórmula II en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo una sal maleato de betrixabán. La sal maleato de betrixabán tiene una excelente cristalinidad, estabilidad térmica e hidrolítica y pureza. La presente invención implica la síntesis de un compuesto de
 25 Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a escala de gramo así como de kilogramo.

I. Definiciones

- Como se usan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen las
 30 referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

- Como se usa en la presente memoria, el término “comprende” pretende significar que las composiciones y procedimientos incluyen los elementos enumerados, pero no excluyen otros. “Consiste esencialmente en”, cuando se usa para definir composiciones y procedimientos, significará excluir otros elementos de cualquier significación
 35 esencial para la combinación. Por ejemplo, una composición que consiste esencialmente en los elementos definidos en la presente memoria no excluiría elementos que no alteren materialmente las características novedosas de la invención reivindicada. “Consiste en” significará excluir más de una cantidad traza de otros ingredientes y etapas de procedimiento sustanciales enumeradas. Las realizaciones definidas por cada uno de estos términos de transición están dentro del alcance de esta invención.
 40

Como se usa en la presente memoria, “betrixabán” hace referencia al compuesto químico que tiene la fórmula química de Fórmula I:



- 45 En algunas realizaciones, se hace referencia a betrixabán como la “base libre”, lo que significa que el compuesto es capaz de aceptar uno o más protones o donar uno o más pares de electrones. En otras palabras, los grupos amino están desprotonados.

Como se usa en la presente memoria, el término "alcohol C₁₋₄" hace referencia a compuestos hidrocarburos alifáticos saturados monovalentes que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y que tienen uno de los átomos de hidrógeno sustituidos por un grupo hidroxilo (OH). Los ejemplos de alcohol C₁₋₄ incluyen metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, *sec*-butanol y *terc*-butanol.

5

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo C₁₋₆" hace referencia a grupos hidrocarburos alifáticos saturados monovalentes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Este término incluyen, a modo de ejemplo, grupos hidrocarburos lineales y ramificados tales como metilo (CH₃-), etilo (CH₃CH₂-), n-propilo (CH₃CH₂CH₂-), isopropilo ((CH₃)₂CH-), n-butilo (CH₃CH₂CH₂CH₂-), isobutilo ((CH₃)₂CHCH₂-), *sec*-butilo ((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), *terc*-butilo ((CH₃)₃C-) y n-pentilo (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-).

10

Como se usa en la presente memoria, el término "disolvente" hace referencia a un líquido que disuelve un soluto sólido, líquido o gaseoso formando una solución. Los disolventes comunes son bien conocidos en la materia e incluyen, pero sin limitación, agua; hidrocarburos alifáticos saturados tales como pentano, hexano, heptanos y otros derivados ligeros del petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, etc.; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, etc.; alcoholes alifáticos tales como metanol, etanol, propanol, etc.; éteres tales como dietiléter, dipropiléter, dibutiléter, tetrahydrofurano, dioxano, etc.; cetonas tales como acetona, etilmetilcetona, etc.; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, etc.; disolventes que contienen nitrógeno tales como dimetilacetamida, formamida, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, piridina, N-metilpirrolidona, quinolina, nitrobenzoceno, etc.; disolventes que contienen azufre tales como disulfuro de carbono, dimetilsulfóxido, sulfolano, etc.; disolventes que contienen fósforo tales como triamida hexametilfosfórica, etc. El término disolvente incluye una combinación de dos o más disolventes a menos que se indique claramente otra cosa. La elección particular del disolvente adecuado dependerá de muchos factores, incluyendo la naturaleza del disolvente y del soluto para disolver y del uso pretendido, por ejemplo, de cuáles reacciones químicas ocurrirán en la solución, y es generalmente conocido en la materia.

15

Como se usa en la presente memoria, el término "poner en contacto" hace referencia a poner dos o más moléculas químicas en estrecha proximidad de modo que pueda ocurrir una reacción entre las dos o más moléculas químicas. Por ejemplo, poner en contacto puede comprender mezclar y opcionalmente mezclar continuamente los productos químicos. La puesta en contacto puede realizarse disolviendo o suspendiendo total o parcialmente dos o más productos químicos en uno o más disolventes, mezclando un producto químico en un disolvente con otro producto químico en fase sólida y/o gaseosa o enlazado sobre un soporte sólido, tal como una resina, o mezclando dos o más productos químicos en fase gaseosa o sólida y/o sobre un soporte sólido, lo que es generalmente conocido por los especialistas en la materia.

30

Como se usa en la presente memoria, el término "condiciones de reacción" hace referencia a los detalles bajo los que procede una reacción química. Los ejemplos de condiciones de reacción incluyen, pero sin limitación, uno o más de los siguientes: temperatura de reacción, disolvente, pH, presión, tiempo de reacción, relación molar de reactantes, la presencia de una base o ácido o catalizador, etc. Las condiciones de reacción pueden nombrarse según la reacción química particular en que se empleen las condiciones, tales como condiciones de acoplamiento, condiciones de hidrogenación, condiciones de acilación, condiciones de reducción, condiciones formadoras de sal, etc. Las condiciones de reacción para reacciones conocidas son generalmente conocidas por los especialistas en la materia.

40

El término "ácido" pretende hacer referencia a especies químicas que pueden donar un protón o aceptar un par de electrones de otra especie. Los ejemplos de ácidos incluyen ácidos orgánicos tales como ácidos carboxílicos (p.ej., ácido maleico, ácido láctico, ácido acético, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido úrico, etc.) y ácidos sulfónicos (p.ej., ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico); ácidos minerales (p.ej., ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bórico, ácido fluorhídrico, ácido bromhídrico) y ácidos de Lewis. El término "ácido de Lewis" usado en la presente memoria hace referencia a una especie deficiente en electrones que es capaz de aceptar un par de electrones. Son ejemplos de ácidos de Lewis que pueden usarse en la presente invención cationes de metales y sus complejos, donde dichos metales incluyen magnesio, calcio, aluminio, cinc, titanio, cromo, cobre, boro, estaño, mercurio, hierro, manganeso, cadmio, galio y bario. El complejo metálico puede incluir uno o más iones incluyendo, pero sin limitación, hidróxidos, alquilos, alcóxidos, haluros y ligandos de ácido orgánico tales como acetatos.

50

Como se usa en la presente memoria, el término "base" hace referencia en general a compuestos químicos que pueden aceptar iones de hidrógeno. El término "base inorgánica" hace referencia a un compuesto inorgánico que puede actuar como una base. Los ejemplos de base inorgánica incluyen, pero sin limitación, carbonato de sodio,

hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de bario ($\text{Ba}(\text{OH})_2$), hidróxido de cesio (CsOH), hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de estroncio ($\text{Sr}(\text{OH})_2$), hidróxido de calcio ($\text{Ca}(\text{OH})_2$), hidróxido de litio (LiOH), hidróxido de rubidio (RbOH) e hidróxido de magnesio ($\text{Mg}(\text{OH})_2$). El término “base orgánica” hace referencia a un compuesto orgánico que puede actuar como una base. Los ejemplos de base inorgánica incluyen, pero sin limitación, trietilamina, N-metil morfolina, diisopropil etilamina, piridina y 4-dimetilaminopiridina (DMAP).

Como se usa en la presente memoria, el término “condiciones de formación de sal” o “condiciones formadoras de sal” hace referencia en general a las condiciones usadas para formar una sal entre, por ejemplo, un compuesto que tiene un grupo básico, tal como betrixabán, con un ácido orgánico o inorgánico. Las condiciones formadoras de sal pueden incluir mezclar la molécula que tiene el grupo básico y el ácido en un disolvente o mezcla de disolventes durante un periodo de tiempo bajo cierta temperatura, lo que sería en general conocido por un especialista en la materia. Como alternativa, el compuesto puede pasarse por una resina de intercambio iónico para formar la sal deseada o puede convertirse en una forma salina del producto en otra usando el mismo proceso general. La primera sal puede convertirse entonces en una segunda sal tal como una sal maleato. Las condiciones formadoras de sal pueden ser también condiciones donde el ácido es un subproducto de una reacción formadora del compuesto cuya sal se forma.

Como se usa en la presente memoria, el término “condiciones de acoplamiento” hace referencia en general a las condiciones usadas en reacciones de acoplamiento donde se conectan dos entidades químicas para formar una entidad química mediante un reactivo de acoplamiento. En algunos casos, la reacción de acoplamiento hace referencia a la reacción que conecta un compuesto portador de un grupo ácido carboxílico con un compuesto portador de un grupo amino para formar un compuesto que tiene un enlace amida, a lo que puede hacerse referencia como “reacción de acoplamiento de amida”. Las condiciones de acoplamiento incluyen en general un reactivo de acoplamiento, tal como un reactivo de acoplamiento de amida en una reacción de acoplamiento de amida. Los reactivos de acoplamiento de amida comunes incluyen, pero sin limitación, oxiclورو de fósforo (POCl_3), anhídrido del ácido 2-propanofosfónico (T3P), carbonildiimidazol (CDI), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,2,5-triazina (CDMT), carbodiimidas tales como N-N'-dicitclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) y 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida o N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC). Las carbodiimidas pueden usarse junto con aditivos tales como dimetilaminopiridina (DMAP) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). Los reactivos de acoplamiento de amida incluyen también reactivos basados en aminio y fosfonio tales como N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-1-ilmetil]-N-metilmetanaminio (HATU) y N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(1H-benzotriazol-1-il)(dimetilamino)metil]-N-metilmetanaminio (HBTU) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-N-oxitris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP). Las condiciones de acoplamiento de amida pueden incluir un disolvente tal como dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), acetona, dimetilacetamida (DMA), acetato de etilo (AcOEt), acetonitrilo o mezclas de los mismos, y pueden incluir también una base orgánica tal como piridina, trietilamina (TEA), diisopropil etilamina (DIEA), dimetilaminopiridina (DMAP), N-metil morfolina (NMM) o mezclas de los mismos. Las condiciones de acoplamiento pueden incluir una temperatura de entre -10 °C a temperatura ambiente.

Como se usa en la presente memoria, el término “condiciones de hidrogenación” hace referencia en general a las condiciones usadas en reacciones donde el gas hidrógeno reacciona con un compuesto, por ejemplo un compuesto nitro, formando un nuevo compuesto tal como un compuesto amino. Las condiciones de hidrogenación pueden incluir gas hidrógeno, un catalizador tal como paladio, platino o platino sulfurado, un disolvente o una mezcla de disolventes y una temperatura adecuada.

Como se usa en la presente memoria, el término “catalizador” hace referencia a una sustancia química que, cuando se usa en ciertas reacciones químicas, aumenta la tasa de la reacción química o hace proceder de manera práctica las reacciones químicas. El catalizador mismo no se consume en la reacción. Son conocidos en general muchos catalizadores adecuados para muchas reacciones. Por ejemplo, los catalizadores para una reacción de hidrogenación incluyen, sin limitación, platino, paladio, rodio, hierro y rutenio, o compuestos o composiciones de los mismos, por ejemplo paladio depositado sobre carbono, sulfato de bario o carbonato de calcio. Es un ejemplo de catalizadores usados en una reacción de hidrogenación el sulfuro de platino sobre carbono activado. Con el avance de la ciencia química, han ido surgiendo nuevos catalizadores para reacciones conocidas o para nuevas reacciones. Como se usa en la presente memoria, están englobados todos los catalizadores adecuados a menos que se indique específicamente otra cosa. En algunas realizaciones, el catalizador es platino sulfurado sobre carbono.

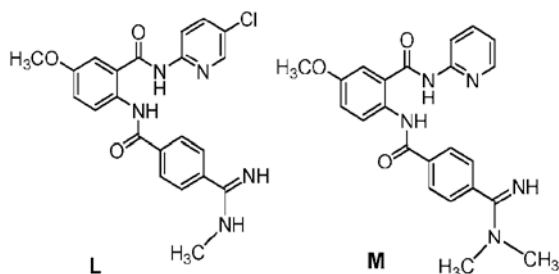
Como se usa en la presente memoria, el término “sal farmacéuticamente aceptable” hace referencia a una sal de un compuesto que deriva de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos fisiológicamente aceptables. Dichos contraiones son bien conocidos en la materia e incluyen, solo a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio,

aluminio, litio y amonio, por ejemplo tetraalquilamonio y similares, cuando la molécula contiene una funcionalidad ácida; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos tales como clorhidrato, sulfato, fosfato, difosfato, nitrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, malato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, pamoato, salicilato, estearato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato y oxalato y similares.

- 5 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen también aquellas listadas en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17ª edición, pág. 1418 (1985) y P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), "Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use"; 2002. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen aquellas formadas a partir de ácidos tales como ácidos yodhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y con ácidos orgánicos tales como ácidos algínico, ascórbico, antranílico, benzoico, canfosulfónico, cítrico, embónico
- 10 (pamoico), etanosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, gentísico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, isonicotínico, isotiónico, láctico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, pantoténico, fenilacético, propiónico, sacárico, salicílico, esteárico, succínico, sulfínico, trifluoroacético y arilsulfónico, por ejemplo benenosulfónico y p-toluenosulfónico. Los ejemplos de sales de adición de base formadas con metales alcalinos y metales alcalinotérreos y bases orgánicas incluyen de cloroprocaína, colina, N,N-dibenciletilendiamina,
- 15 dietanolamina, etilendiamina, lisina, meglumina, (N-metilglucamina) y procaína, así como sales formadas internamente. Las sales que tienen un anión o catión fisiológicamente no aceptable están dentro del alcance de la invención como intermedios útiles para la preparación de sales fisiológicamente aceptables y/o para uso en situaciones no terapéuticas, por ejemplo *in vitro*.
- 20 El término "obtenible" significa que una composición de material puede obtenerse mediante un procedimiento particular enumerado, pero puede obtenerse también mediante otro procedimiento o procedimientos no enumerados.

El término "sustancialmente puro" hace referencia a base libre o sal maleato de betrixabán que es al menos aproximadamente un 99,3 % pura, o 99,5 % pura, o 99,7 % pura, o 99,9 % pura, o es 100 % pura. La pureza puede

25 medirse mediante cualquier procedimiento apropiado, tal como por ejemplo cromatografía en columna, análisis de HPLC, etc. En algunas realizaciones, el término "sustancialmente puro" hace referencia a composiciones que están sustancialmente exentas de productos secundarios tales como, solo a modo de ejemplo, productos secundarios que tienen la fórmula química L y M:



30

El término "sustancialmente exento" cuando se usa antes de un compuesto significa que una composición comprende menos de un 0,7 %, o menos de un 0,15 %, o menos de un 0,1 % o menos de un 0,04 %, o menos de un 0,03 % del compuesto.

35

Ha de entenderse que cuando se enumera un valor para una condición o un rendimiento, el valor puede variar dentro de un intervalo razonable tal como $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ y $\pm 1\%$. De forma similar, el término "aproximadamente", cuando se usa antes de un valor numérico, indica que el valor puede variar dentro de un intervalo razonable tal como $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ y $\pm 1\%$.

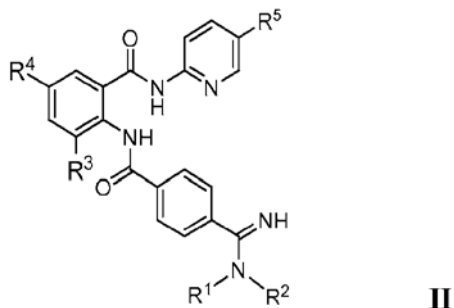
40

II. Procedimientos sintéticos

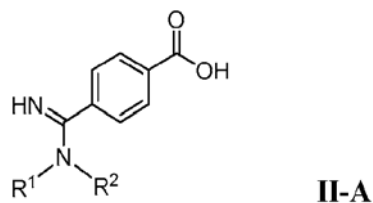
Esta invención está dirigida a procedimientos de preparación de un compuesto de Fórmula II, por ejemplo betrixabán, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula II, e intermedios del mismo. Los

45 procedimientos incluyen también la recuperación de los productos.

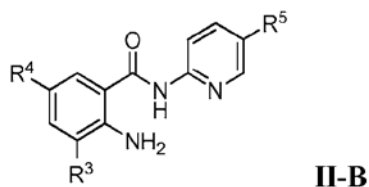
En un aspecto, esta invención está dirigida a un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula II o una sal del mismo



- que comprende
5 poner en contacto un compuesto de Fórmula II-A:



- 10 con un compuesto de Fórmula II-B:



- en condiciones de reacción, formando el compuesto de Fórmula II o la sal del mismo;
donde
- 15 R^1 y R^2 son independientemente alquilo C_{1-6} ;
 R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo y metoxi; y
 R^5 se selecciona de entre el grupo consistente en fluoro, cloro, bromo y metoxi.
- 20 En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son el mismo alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son ambos metilo.
- En algunas realizaciones, uno de R^3 y R^4 es hidrógeno, el otro de R^3 y R^4 se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo y metoxi. En algunas realizaciones, R^3 es hidrógeno y R^4 se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo y metoxi. En algunas realizaciones, R^3 es
- 25 hidrógeno y R^4 es metoxi.
- En algunas realizaciones, R^5 es cloro o bromo. En algunas realizaciones, R^5 es cloro.
- 30 En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden un reactivo de acoplamiento de amida. En algunas realizaciones, el reactivo de acoplamiento de amida se selecciona de entre el grupo consistente en anhídrido del ácido 2-propanofosfónico (T3P), carbonildiimidazol (CDI), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

(EDC) y combinaciones de los mismos, opcionalmente en combinación con hidroxibenzotriazol (HOBt). En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento se selecciona de entre el grupo consistente en N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), opcionalmente en combinación con hidroxibenzotriazol (HOBt). En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento es N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y está en combinación con hidroxibenzotriazol. En algunas realizaciones, la EDC está en forma de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC·HCl). En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento es EDC·HCl y está en combinación con hidroxibenzotriazol. En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento es EDC·HCl y está en combinación con HCl, por ejemplo, aproximadamente 1 equivalente de HCl.

10

En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden un disolvente. El disolvente puede seleccionarse de entre el grupo consistente en dimetilformamida (DMF), acetato de etilo (AcOEt), diclorometano (DCM), dimetilacetamida (DMA), acetona, N-metilpirrolidona (NMP), acetonitrilo, tetrahidrofurano (THF) y mezclas de los mismos. Pueden usarse otros disolventes adecuados solos o en combinación con los disolventes listados anteriormente. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden dimetilformamida y/o dimetilacetamida como disolvente.

15

En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de formación de un compuesto de Fórmula II o una sal del mismo comprenden además una base adecuada. En algunas realizaciones, la base se selecciona de entre el grupo consistente en N-metilmorfolina (NMM), trietilamina, diisopropiletilamina (DIEA) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y combinaciones de las mismas.

20

En algunas realizaciones, el procedimiento se efectúa a una temperatura de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 30 °C. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II o sales del mismo, incluyendo betrixabán y sales del mismo, se facilita con un rendimiento de al menos un 65 %. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II o sales del mismo se facilita con un rendimiento de al menos un 75 %.

25

En general, el Compuesto II-A y el Compuesto II-B tienen los mismos equivalentes molares o uno del Compuesto II-A o el Compuesto II-B está en exceso del otro compuesto. En algunas realizaciones, el Compuesto II-A es de aproximadamente 1 a 2 equivalentes del Compuesto II-B, o de 1 a 1,5 equivalentes o de 1 a 1,2 equivalentes del Compuesto II-B, o de 1 a 1,1 equivalentes del Compuesto II-B. En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento y HOBt opcional, si está presente, son de aproximadamente 1 a 2 equivalentes del Compuesto II-B, o de 1 a 1,5 equivalentes del Compuesto II-B, o de 1 a 1,2 equivalentes del Compuesto II-B.

30

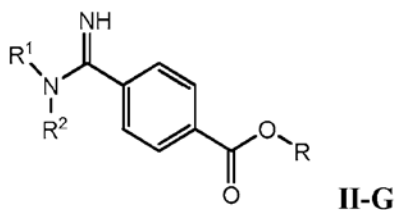
En algunas realizaciones, la base libre del Compuesto II, por ejemplo betrixabán, puede recuperarse después de la etapa de acoplamiento añadiendo una cantidad suficiente de base tal como, p.ej., carbonato de sodio. En algunas realizaciones, se añade al menos un equivalente molar de base. En algunas realizaciones, se añade la base en exceso, tal como por ejemplo aproximadamente al menos un exceso 2 molar o aproximadamente un exceso 3 molar. En algunos aspectos, la base puede añadirse mientras se está enfriando el lote en cualquier punto de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 °C. Opcionalmente, puede añadirse agua. La base libre resultante puede obtenerse filtrando y lavando entonces opcionalmente con agua y acetona.

40

En algunas realizaciones, esta invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula II, betrixabán, la base libre o una sal del mismo a partir de un compuesto de Fórmula II-A a escala de kilogramo.

45

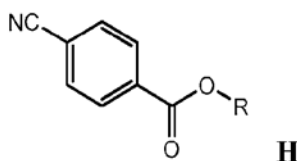
En algunas realizaciones, se prepara el compuesto de Fórmula II-A exponiendo un compuesto de Fórmula II-G:



50 a condiciones de reacción, formando el compuesto de Fórmula II-A; donde R¹ y R² son como se definen anteriormente y R es alquilo C₁₋₆ o bencilo.

En algunas realizaciones, R es metilo o etilo. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden condiciones de hidrólisis, por ejemplo una base tal como hidróxido de litio (LiOH), hidróxido de sodio (NaOH) o hidróxido de potasio (KOH), agua y un codisolvente opcional tal como THF, acetonitrilo, metanol, etanol u otros disolventes adecuados. En algunas realizaciones, R es *tert*-butilo. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden un ácido, tal como ácido clorhídrico (HCl) o ácido trifluoroacético (TFA), y un disolvente adecuado. En algunas realizaciones, R es bencilo. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden gas hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono. Son generalmente conocidas en la materia otras condiciones adecuadas de transformación del compuesto de Fórmula II-G en el compuesto de Fórmula II-A, y pueden usarse también.

En algunas realizaciones, se prepara el compuesto de Fórmula II-G exponiendo el compuesto de Fórmula H:



15

a condiciones de reacción, formando el compuesto de Fórmula II-G; donde R es alquilo C₁₋₆ o bencilo.

En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden una amina NHR¹R², donde R¹ y R² son como se definen anteriormente, LiR⁶ (donde R⁶ es alquilo C₁₋₆) y un disolvente adecuado. En algunas realizaciones, LiR⁶ es hexil-litio. En algunas realizaciones, el disolvente es una combinación de tetrahidrofurano y hexano.

En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de formación del compuesto de Fórmula G comprenden:

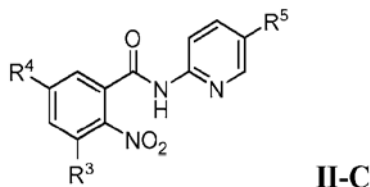
(a) poner en contacto el compuesto de Fórmula H con un alcohol, tal como metanol o etanol, en presencia de un ácido, tal como HCl, preferiblemente a 0 °C a temperatura ambiente;

(b) poner en contacto el intermedio obtenido en la etapa (a) con HNR¹R², formando el compuesto de Fórmula II-G, preferiblemente en condiciones de reflujo.

Son generalmente conocidas en la materia otras condiciones adecuadas de conversión de un grupo ciano (-CN) en un grupo dialquilamidina (-C(=NH)NR¹R²).

El compuesto H puede obtenerse a partir de ácido 4-cianobenzoico, que está comercialmente disponible a partir de reacciones de formación de éster comúnmente conocidas.

35 En algunas realizaciones, se prepara el compuesto de Fórmula II-B exponiendo el compuesto de Fórmula II-C:



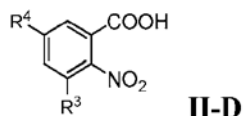
a condiciones de reducción, formando el compuesto de Fórmula II-B; donde R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones, las condiciones de reducción comprenden gas hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono. En algunas realizaciones, el catalizador es platino sulfurado al 5 % sobre carbono. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden una temperatura de entre 19 y 31 °C o entre 21 y 31 °C o entre 21 y 28 °C y una presión de hidrógeno de 20 a 40 psi (1,38 a 2,76 bar), preferiblemente 30 psi (2,07 bar). En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden un disolvente seleccionado de entre el

grupo consistente en cloruro de metileno, etanol, metanol y acetato de etilo. En algunas realizaciones, las condiciones comprenden cloruro de metileno como disolvente. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II-B se facilita con un rendimiento de al menos un 80 %. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II-B se facilita con un rendimiento de al menos un 85 %.

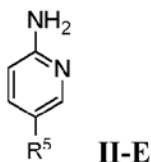
5

En algunas realizaciones, se prepara el compuesto de fórmula II-C poniendo en contacto un compuesto de Fórmula II-D:



10

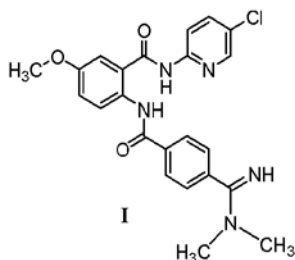
con un compuesto de Fórmula II-E:



15 en condiciones de reacción, formando el compuesto de Fórmula II-C; donde R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones, esta invención proporciona un procedimiento de preparación de bexetabán que es de Fórmula I, o una sal del mismo:

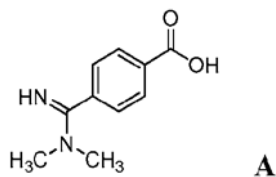
20



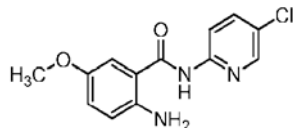
que comprende:

poner en contacto un compuesto de Fórmula A:

25



con un compuesto de Fórmula B:

**B**

en condiciones de acoplamiento, formando betrixabán o la sal del mismo.

5

En algunas realizaciones, las condiciones de acoplamiento comprenden un reactivo de acoplamiento de amida. En algunas realizaciones, el reactivo de acoplamiento de amida se selecciona de entre el grupo consistente en anhídrido del ácido 2-propanofosfónico (T3P), carbonildiimidazol (CDI), 2-cloro-4,6-dimethoxi-1,3,5-triazina (CDMT), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) y combinaciones de los mismos, opcionalmente en combinación con hidroxibenzotriazol (HOBt). En algunas realizaciones, se selecciona el agente de acoplamiento del grupo consistente en N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), opcionalmente en combinación con hidroxibenzotriazol (HOBt). En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento es etilcarbodiimida en combinación con hidroxibenzotriazol. En algunas realizaciones, la EDC está en forma de clorhidrato de etilcarbodiimida (EDC·HCl). En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento es EDC·HCl y está en combinación con HCl, por ejemplo aproximadamente 1 equivalente de HCl.

En algunas realizaciones, las condiciones de acoplamiento comprenden un disolvente tal como dimetilformamida (DMF), acetato de etilo (AcOEt), diclorometano (DCM), dimetilacetamida (DMA), acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano (THF) y mezclas de los mismos. Pueden usarse también otros disolventes adecuados solos o en combinación con cualquiera de los disolventes anteriores. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden dimetilformamida y/o dimetilacetamida como disolvente.

En algunas realizaciones, las condiciones de acoplamiento de formación de betrixabán o una sal del mismo comprenden además una base adecuada. En algunas realizaciones, la base se selecciona de entre el grupo consistente en N-metilmorfolina (NMM), DIEA, trietilamina y 4-dimetilaminopiridina (DMAP), y combinaciones de las mismas.

En algunas realizaciones, puede recuperarse la base libre de betrixabán después de la etapa de acoplamiento añadiendo una cantidad suficiente de base tal como, p.ej., carbonato de sodio. En algunas realizaciones, la base se añade en exceso, tal como por ejemplo al menos un exceso de aproximadamente 2 molar o aproximadamente 3 molar. En algunos aspectos, puede añadirse la base mientras se está enfriando el lote en cualquier punto de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 °C. Opcionalmente, puede añadirse agua. La base libre resultante puede obtenerse filtrando y lavando entonces opcionalmente con agua y acetona.

35

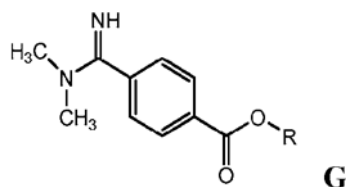
En algunas realizaciones, se efectúa el procedimiento a entre 0 y aproximadamente 30 °C. En algunas realizaciones, se facilita betrixabán o sal del mismo con un rendimiento de al menos un 65 %. En algunas realizaciones, se facilita betrixabán o sal del mismo con un rendimiento de al menos un 75 %.

En general, el Compuesto A y el Compuesto B tienen los mismos equivalentes molares o uno del Compuesto A o el Compuesto B está en exceso del otro compuesto. En algunas realizaciones, el Compuesto A es de aproximadamente 1 a 2 equivalentes del Compuesto B, o de 1 a 1,5 equivalentes, o de 1 a 1,1 equivalentes del Compuesto B. En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento y el HOBt opcional, si está presente, son de aproximadamente 1 a 2 equivalentes del Compuesto B, o de 1 a 1,5 equivalentes del Compuesto B, o de 1 a 1,2 equivalentes del Compuesto B.

En algunas realizaciones, esta invención proporciona un procedimiento de preparación de base libre de betrixabán o una sal del mismo a partir de un compuesto de Fórmula A a escala de kilogramo.

En algunas realizaciones, se prepara el compuesto de Fórmula A exponiendo un compuesto de Fórmula G:

50

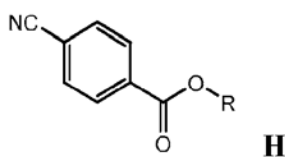


a condiciones de reacción, formando el compuesto de Fórmula A; donde R es alquilo C₁₋₆ o bencilo.

- 5 En algunas realizaciones, R es metilo o etilo. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden condiciones de hidrólisis, por ejemplo una base inorgánica tal como LiOH, NaOH o KOH, agua y un codisolvente opcional tal como THF, acetonitrilo, alcohol u otros disolventes adecuados. En algunas realizaciones, R es *terc*-butilo. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado. En algunas realizaciones, R es bencilo. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden gas hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono. Pueden usarse también otras condiciones adecuadas de transformación del compuesto de Fórmula G en el compuesto de Fórmula A.

En algunas realizaciones, se prepara el compuesto de Fórmula G exponiendo el compuesto de Fórmula H:

15



a condiciones de reacción, formando el compuesto de Fórmula G; donde R es alquilo C₁₋₆ o bencilo.

- 20 En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden dietilamina, LiR⁶ (donde R⁶ es alquilo C₁₋₆) y un disolvente. En algunas realizaciones, LiR⁶ es hexil-litio. En algunas realizaciones, el disolvente es una combinación de tetrahidrofurano y hexano.

En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de formación del compuesto de Fórmula G comprenden:

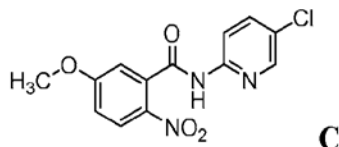
- 25 (a) poner en contacto el compuesto de Fórmula H con un alcohol tal como metanol o etanol, en presencia de un ácido tal como HCl, preferiblemente a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y temperatura ambiente;
- (b) poner en contacto el intermedio obtenido en la etapa (a) con dimetilamina, formando el compuesto de Fórmula G, preferiblemente en condiciones de reflujo.

30

Son generalmente conocidas en la materia otras condiciones adecuadas de transformación de un grupo ciano (-CN) en un grupo dimetilamidina (-C(=NH)N(CH₃)₂) y pueden usarse.

En algunas realizaciones, se prepara el compuesto de Fórmula B exponiendo el compuesto de Fórmula C:

35

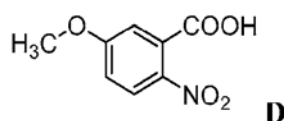


a condiciones de reacción, formando el compuesto de Fórmula B.

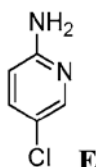
- 40 En algunas realizaciones, las condiciones de reducción comprenden gas hidrógeno en presencia de un catalizador.

En algunas realizaciones, el catalizador es platino sulfurado al 5 % sobre carbono. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden una temperatura de entre 19 y 31 °C o de entre 21 y 31 °C o de entre 21 y 28 °C, y una presión de hidrógeno de 20 a 40 psi (1,38 a 2,76 bar), preferiblemente 30 psi (2,07 bar). En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden un disolvente seleccionado del grupo consistente en cloruro de metileno, etanol, metanol y acetato de etilo. En algunas realizaciones, las condiciones comprenden cloruro de metileno como disolvente. En algunas realizaciones, se facilita el compuesto de Fórmula B con un rendimiento de al menos un 80 %. En algunas realizaciones, se facilita el compuesto de Fórmula B con un rendimiento de al menos un 85 %.

10 En algunas realizaciones, se prepara el compuesto de Fórmula C poniendo en contacto un compuesto de Fórmula D:



15 con un compuesto de Fórmula E:



en condiciones de reacción que comprenden formar el compuesto de Fórmula C.

20

En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de formación de un compuesto de Fórmula II-C por ejemplo el compuesto de Fórmula C, comprenden una temperatura de entre 19 y 31 °C o de entre 21 y 31 °C o de entre 21-28 °C. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden acetonitrilo como disolvente. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción pueden comprender además otros disolventes apróticos en una pequeña

25 cantidad. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden oxiclorigenato de fósforo y piridina. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden de aproximadamente 1 a 1,9 equivalentes de oxiclorigenato de fósforo, donde los equivalentes están basados en el compuesto de Fórmula D. En una realización preferida, la cantidad de oxiclorigenato de fósforo es menor de 1,5 equivalentes. En algunas realizaciones, la cantidad de oxiclorigenato de fósforo es de 1,2 equivalentes. En algunas realizaciones, se facilita el compuesto de Fórmula C con un
30 rendimiento de al menos un 84 %. En algunas realizaciones, se facilita el compuesto de Fórmula C con un rendimiento de al menos un 88 %.

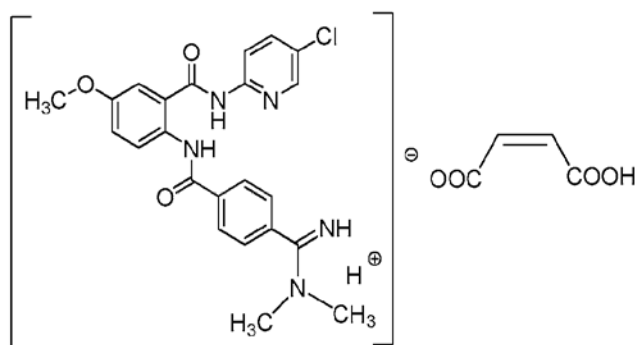
En algunas realizaciones, la sal de la Fórmula I o II es una sal farmacéuticamente aceptable.

35 En algunas realizaciones, el procedimiento de esta invención comprende además poner en contacto el compuesto de Fórmula I o II o la sal del mismo con un ácido en condiciones formadoras de sal, dando una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula I o II. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además recuperar la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula I o II.

40 En algunas realizaciones, las condiciones formadoras de sal comprenden poner en contacto un compuesto de Fórmula II, por ejemplo betrixabán, con un ácido en un disolvente. Los compuestos de Fórmula II, por ejemplo betrixabán, pueden formar diversas sales con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Algunos ejemplos de sales incluyen, pero sin limitación, sal de ácido clorhídrico, lactato, maleato, acetato, fenoxiacetato, propionato, succinato, adipato, ascorbato, canforato, gluconato, fosfato, tartrato, citrato, mesilato, fumarato, glicolato, naftaleno-1,5-
45 disulfonato, gentsato, bencenosulfonato, canfosulfonato, α -hidroxipropionato, benzoato, glucuronato, cetoglutarato, malato, malonato, mandelato, piroglutamato, sulfato y trans-cinamato. Un especialista en la materia reconocerá que pueden usarse otros ácidos para elaborar sales de los compuestos de Fórmula II usando los procedimientos de la presente invención. La primera sal puede convertirse entonces en una segunda sal tal como una sal maleato.

Son útiles una serie de procedimientos para la preparación de las sales descritas anteriormente y son conocidos por los especialistas en la materia. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula II, tales como betrixabán, pueden reaccionar con uno o más equivalentes del ácido deseado en un disolvente o una mezcla de disolventes en que la sal sea insoluble, o en un disolvente donde se retire el disolvente por evaporación, destilación o liofilización. Como alternativa, los compuestos de Fórmula II, tales como betrixabán, pueden pasarse sobre una resina de intercambio iónico formando la sal deseada, o puede convertirse una forma de sal del producto en otra usando el mismo proceso general.

10 En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es sal maleato. En una realización, la sal maleato de betrixabán se representa por la siguiente estructura:



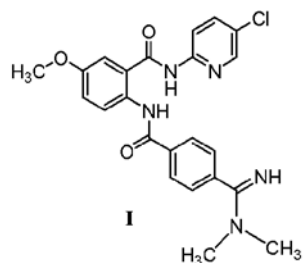
15 En algunas realizaciones, las condiciones formadoras de sal comprenden poner en contacto betrixabán con al menos un equivalente molar de ácido maleico en una mezcla de disolventes de alcohol C₁₋₄ y agua a una temperatura de entre 10 y 40 °C, formando la sal maleato de betrixabán.

En algunas realizaciones, la temperatura es de entre 19 y 25 °C. En una realización, la mezcla de disolventes es una mezcla de metanol y agua. En algunas realizaciones, la mezcla de disolventes es una mezcla de etanol y agua. En algunas realizaciones, la mezcla de disolventes es una mezcla de metanol, etanol y agua. En algunas realizaciones, la mezcla de disolventes de etanol y agua está a una relación de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 8:1. En algunas realizaciones, la mezcla de disolventes de etanol y agua está a una relación de aproximadamente 3,5:1 a aproximadamente 4,5:1. En algunas realizaciones, la mezcla de disolventes de etanol y agua está a una relación de aproximadamente 1:1 a 0:1.

En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además recuperar la sal farmacéuticamente aceptable de betrixabán, por ejemplo la sal maleato de betrixabán. En una realización, la sal maleato se recupera de una mezcla de disolventes de etanol y agua a una relación de aproximadamente 1:1 a 0:1. En algunas realizaciones, se recupera la sal maleato de un disolvente que comprende un contenido de etanol y un contenido de sal maleato de betrixabán a una relación que es menor o igual a 6.

En algunas realizaciones, se facilita la sal maleato de betrixabán con un rendimiento de al menos un 65 %. En una realización preferida, se facilita la sal maleato de betrixabán con un rendimiento de al menos un 75 %. En otra realización preferida, se facilita la sal maleato de betrixabán con un rendimiento de al menos un 85 %. En otra realización, esta invención proporciona un procedimiento de preparación de una sal maleato de betrixabán a partir de betrixabán a escala de kilogramo.

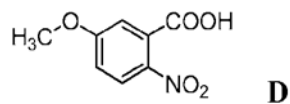
En algunas realizaciones, esta invención proporciona un procedimiento de preparación de betrixabán que es de Fórmula I, o una sal maleato del mismo:



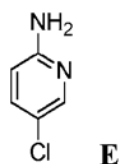
que comprende

- a) poner en contacto un compuesto de Fórmula D:

5

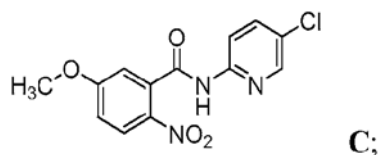


con un compuesto de Fórmula E:



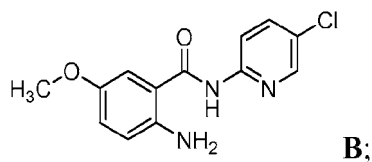
10

en condiciones de reacción que comprenden opcionalmente acetonitrilo como disolvente, formando un compuesto de Fórmula C:



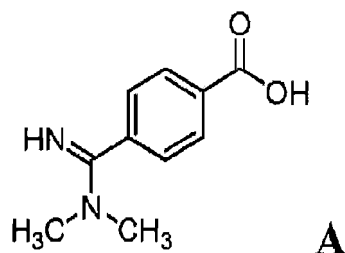
15

- b) exponer el compuesto de Fórmula C a condiciones de reducción que comprenden gas hidrógeno en presencia de un catalizador, formando un compuesto de Fórmula B:



20

- c) poner en contacto el compuesto de Fórmula B con un compuesto de Fórmula A:



en condiciones de reacción que comprenden clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y opcionalmente hidroxibenzotriazol, formando betrixabán o la sal del mismo; y opcionalmente

- 5 d) poner en contacto betrixabán o la sal del mismo con al menos un equivalente molar de ácido maleico es una mezcla de disolventes de alcohol C₁₋₄ y agua a una temperatura de entre 10 y 40 °C en condiciones de reacción, formando la sal maleato de betrixabán.

Los compuestos empleados en los procedimientos de esta invención pueden prepararse a partir de materiales de 10 partida fácilmente disponibles. Se apreciará que cuando se dan las condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactantes, disolventes, presiones, etc.), pueden usarse también otras condiciones de proceso a menos que se afirme otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes o disolvente particular usados, pero dichas condiciones pueden determinarse por un especialista en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios.

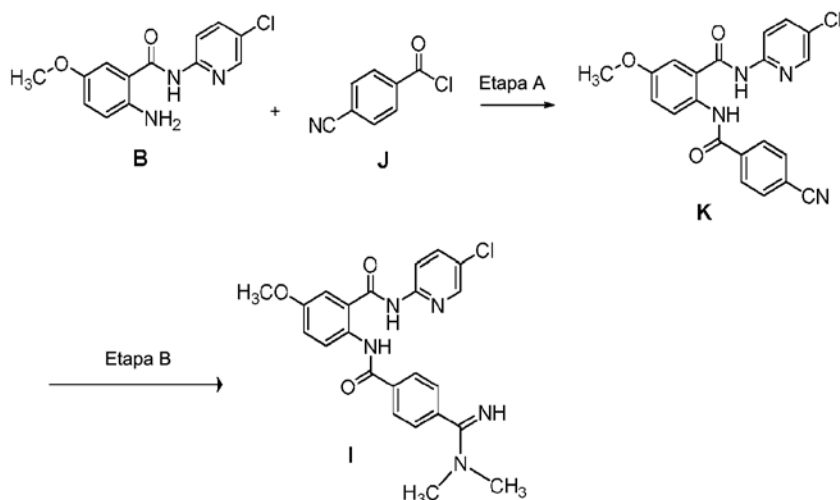
15 Adicionalmente, como resultará evidente para los especialistas en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones indeseadas. Los grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales, así como las condiciones adecuadas para protección y desprotección de grupos funcionales particulares, son bien conocidos en la materia. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en T. W. Greene y G. M. Wuts (1999) "Protecting Groups in Organic 20 Synthesis", 3ª edición, Wiley, Nueva York, y la referencias citadas en el mismo.

Además, los compuestos preparados mediante los procedimientos de esta invención pueden contener uno o más 25 centros quirales. Por consiguiente, si se desea, dichos compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales o como mezclas enriquecidas en estereoisómero. Todos dichos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) pueden producirse mediante los procedimientos de esta invención, a menos que se indique otra cosa. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) pueden prepararse usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la materia. Como alternativa, pueden separarse mezclas racémicas de dichos 30 compuestos usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quiral y similares.

Los materiales de partida para las siguientes reacciones son generalmente compuestos conocidos o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los 35 materiales de partida están disponibles de suministradores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.), Bachem (Torrance, California, EE.UU.), Emka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, EE.UU.). Otros pueden prepararse mediante procedimientos, o modificaciones obvias de los mismos, descritos en textos de referencia estándares tales como "Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis", volúmenes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", volúmenes 1-5 y "Supplementals" (Elsevier Science Publishers, 1989), "Organic Reactions", volúmenes 1-40 (John Wiley, and Sons, 40 1991), "March's Advanced Organic Chemistry", (John Wiley, and Sons, 5ª edición, 2001) y "Larock's Comprehensive Organic Transformations" (VCH Publishers Inc., 1989).

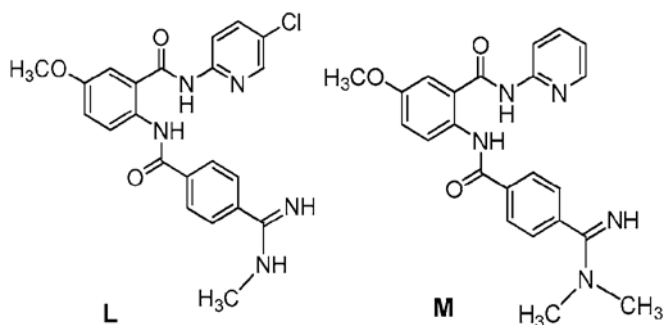
Los procedimientos novedosos divulgados en la presente memoria proporcionan procesos robustos y económicos de 45 preparación de betrixabán y su sal farmacéuticamente aceptable con alta pureza. Los procedimientos de preparación de betrixabán se han divulgado en la patente de EE.UU. nº 6.376.515 y el documento WO 2008/057972. Esos procedimientos, aunque difieren significativamente en los tipos y condiciones de reacción, poseen el rasgo común de formar un compuesto ciano de Fórmula K (Etapa A) que se convierte entonces en el compuesto de amidina betrixabán (Fórmula I) (Etapa B) como se resume en el Esquema 1.

Esquema 1



- 5 En la patente de EE.UU. nº 6.376.515, reaccionan el Compuesto B y el Compuesto J en presencia de una base tal como piridina y un disolvente tal como diclorometano, formando el Compuesto K en la Etapa A. En la Etapa B, se convierte entonces el Compuesto K en bexetabán mediante un proceso de dos etapas que incluye convertir el Compuesto K en un intermedio imidato en metanol saturado con HCl gaseoso altamente corrosivo y haciendo reaccionar el intermedio imidato secado con dimetilamina en metanol en condiciones de reflujo, dando bexetabán.
- 10 Este proceso implica el uso de productos químicos corrosivos y condiciones duras.

- La publicación PCT WO 2008/057972 describe un proceso mejorado de preparación de bexetabán de acuerdo con el Esquema 1. Es una mejora significativa el uso de un proceso de una etapa que usa dimetilamido de litio (formado mediante reacción de dimetilamina y hexil-litio), para reemplazar el proceso de dos etapas de la patente de EE.UU. 6.376.515 para convertir Compuesto K en bexetabán. Este es un proceso eficiente que produce bexetabán con alta pureza a gran escala en condiciones suaves. Sin embargo, tienden a formarse dos impurezas, los Compuestos L y M,
- 15



- 20 durante la etapa de formación de amidina. La **Figura 1** muestra el perfil de HPLC de una muestra de la sal maleato de bexetabán (tiempo de retención (TR) 20,858 minutos) obtenida mediante el proceso descrito en el documento WO 2008/057972 que tiene una pureza del 99,61 % y contiene un 0,15 % de Compuesto L (TR 18,728 minutos) y un 0,04 % de Compuesto M (TR 12,054 minutos). En otros experimentos, se obtuvieron purezas de 99,36 % y 99,41 %
- 25 (0,10 % de Compuesto L y 0,23 % de Compuesto M). En aún otros experimentos, se encontraron aproximadamente 0,06 % o 0,25 % de Compuesto M, y aproximadamente 0,17 % o aproximadamente 0,25 % de compuesto L. La formación de estos productos secundarios afecta a la pureza y rendimiento del producto deseado bexetabán y/o crea

la necesidad de una operación de purificación adicional. Además, el Compuesto L monometílico es un estrecho análogo del betrixabán y por tanto difícil de retirar del producto final. Esto afecta adversamente a la pureza del betrixabán, especialmente para preparaciones a gran escala tales como escala de kilogramos. Por lo tanto, las condiciones de reacción de la etapa de formación de amidina deben controlarse estrictamente para minimizar la formación de los dos productos secundarios, los Compuestos L y M.

Los procedimientos de esta invención eliminan la formación de Compuesto L y M sin requerir condiciones de reacción estrictamente controladas, como se muestra en la **Figura 2** y la **Tabla 1**, donde la muestra preparada mediante el procedimiento de esta invención tiene una pureza del 99,98 %. En otros experimentos, la pureza de la sal maleato de betrixabán obtenida mediante el procedimiento de esta invención oscila de 99,63 % a 99,72 %. Por lo tanto, los métodos de esta invención son más fiables y robustos en la producción de betrixabán con pureza mejorada y a escala mayor.

Tabla 1

	TR (minutos)	Nombre	Área	% de área	Altura (μ V)
1	21,386	Compuesto I	9700078	99,98	348203
2	51,201	Impureza	1612	0,02	179
Suma			9701689		

Se contempla además que, empleando los procedimientos de la invención, los Compuestos L y M estarán sustancialmente ausentes de la síntesis que produce la base libre. De hecho, los procedimientos de la invención han producido base libre de betrixabán que tiene una pureza de aproximadamente un 99,3 %.

Por tanto, en otro aspecto, esta invención proporciona procedimientos para producir base libre de betrixabán y sal maleato sustancialmente puras. Se describe en la presente memoria una composición que comprende base libre de betrixabán sustancialmente pura o sal maleato sustancialmente pura. Se describe también en la presente memoria una composición que comprende al menos aproximadamente un 99,3 % de base libre de betrixabán o un 99,5 % de base libre de betrixabán o un 99,7 % de base libre de betrixabán. Se describe también en la presente memoria una composición que comprende al menos un 99,7 % de sal maleato de betrixabán. Se describe también en la presente memoria una composición que comprende al menos un 99,8 % de sal maleato de betrixabán. Se describe también en la presente memoria una composición que comprende al menos un 99,9 % de sal maleato de betrixabán.

Se describe también en la presente memoria una composición que comprende base libre o sal maleato de betrixabán que está sustancialmente exenta de Compuesto L y/o Compuesto M. Se describe también en la presente memoria que es una composición que está exenta de Compuesto M y sustancialmente exenta de Compuesto L. Se describe también en la presente memoria una composición que está exenta de Compuesto L y sustancialmente exenta de Compuesto M. Se describe también en la presente memoria una composición que comprende base libre o sal maleato de betrixabán que está exenta de Compuesto L y/o Compuesto M.

Se describe también en la presente memoria una composición que comprende al menos un 99,3 % de base libre de betrixabán, siendo obtenible dicha composición mediante los procedimientos de esta invención. Por ejemplo, la composición que tiene al menos un 99,3 % de base libre de betrixabán es obtenible (1) poniendo en contacto un compuesto de Fórmula A con un compuesto de Fórmula B en condiciones de reacción, formando betrixabán o una sal del mismo y (2) recuperando la sal libre de betrixabán obtenida en (1) con una pureza mayor o igual a un 99,3 %. A veces, la composición comprende al menos un 99,5 % de base libre de betrixabán. A veces, la composición comprende al menos un 99,7 % de base libre de betrixabán.

Se describe también en la presente memoria una composición que comprende al menos un 99,7 % de sal maleato de betrixabán, siendo dicha composición obtenible mediante los procedimientos de esta invención. Por ejemplo, la composición que tiene al menos un 99,7 % de sal maleato de betrixabán es obtenible (1) poniendo en contacto un compuesto de Fórmula A con un compuesto de Fórmula B en condiciones de reacción, formando betrixabán o una sal del mismo; (2) poniendo en contacto betrixabán o la sal del mismo obtenida en (1) con ácido maleico en condiciones formadoras de sal, formando sal maleato de betrixabán y (3) recuperando la sal maleato de betrixabán obtenida en (2) con una pureza mayor o igual a un 99,7 %. A veces, la composición comprende al menos un 99,8 % de sal maleato de betrixabán. A veces, la composición comprende al menos un 99,9 % de sal maleato de betrixabán.

III. Uso de los compuestos

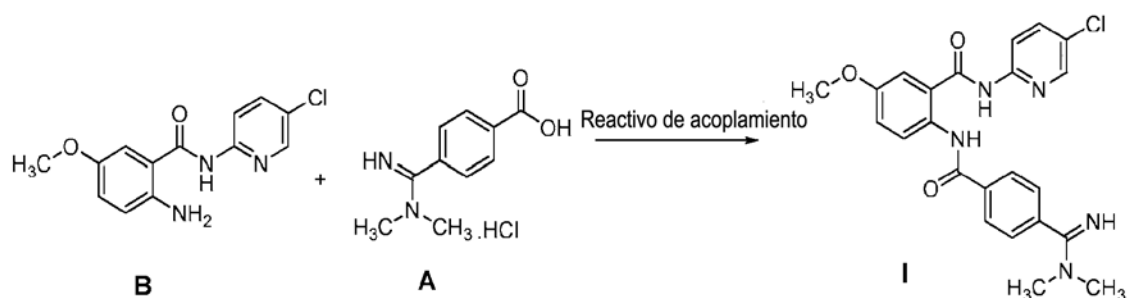
Los compuestos y/o sales preparados mediante la presente invención pueden usarse para síntesis comercial o para

- prevenir o tratar una afección en un mamífero caracterizada por trombosis indeseada mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula II, por ejemplo betrixabán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo la sal maleato de betrixabán. El compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse solo o junto con excipientes farmacéuticamente
- 5 aceptables para prevenir el inicio de una afección caracterizada por trombosis indeseada. Los compuestos y/o sales preparados mediante los procedimientos de la presente invención pueden usarse también solos o junto con excipientes farmacéuticamente aceptables como tratamiento profiláctico para pacientes donde la afección no se ha detectado suficientemente temprano para prevenir el inicio.
- 10 Los compuestos de Fórmula II, por ejemplo betrixabán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se caracterizan por su capacidad de inhibir la formación de trombos con efectos aceptables sobre las medidas clásicas de parámetros de coagulación, plaquetas y función plaquetaria y niveles aceptables de complicaciones hemorrágicas asociadas a su uso. Las afecciones caracterizadas por trombosis indeseada incluirían aquellas que implican los vasos arteriales y venosos.
- 15 Los compuestos y/o sales preparados por la presente invención son útiles en el tratamiento de trombosis y afecciones asociadas a trombosis. Los compuestos o sales preparados por la presente invención, seleccionados y usados como se divulga en la presente memoria, se cree que son útiles para prevenir o tratar una afección caracterizada por trombosis indeseada tal como (a) el tratamiento o la prevención de cualquier síndrome coronario agudo mediado tromboticamente, incluyendo infarto de miocardio, angina inestable, angina refractaria o trombo coronario oclusivo que ocurren después de terapia trombolítica o después de angioplastia coronaria, (b) el tratamiento o la prevención de cualquier síndrome cerebrovascular mediado tromboticamente, incluyendo apoplejía embólica, apoplejía trombotica o ataques isquémicos transitorios, (c) el tratamiento o la prevención de cualquier síndrome trombotico que ocurra en el sistema venoso, incluyendo trombosis venosa profunda o embolia pulmonar
- 20 que ocurre espontáneamente o en el entorno de malignidad, cirugía o traumatismo, (d) el tratamiento o la prevención de cualquier coagulopatía, incluyendo coagulación intravascular diseminada (incluyendo el entorno de choque séptico u otra infección, cirugía, embarazo, traumatismo o malignidad y si está asociada a insuficiencia multiorgánica o no), púrpura trombocitopénica trombotica, tromboangéititis obliterante o enfermedad trombotica asociada a trombocitopenia inducida por heparina, (e) el tratamiento o la prevención de complicaciones tromboticas asociadas a la circulación extracorpórea (p.ej., diálisis renal, derivación cardiopulmonar u otro procedimiento de oxigenación, plamaféresis), (f) el tratamiento o la prevención de complicaciones tromboticas asociadas a instrumentación (p.ej., cateterización cardiaca u otra intravascular, bomba de balón intraaórtico, endoprótesis vascular coronaria o válvula cardiaca) y (g) aquellas implicadas en el ajuste de dispositivos protésicos.
- 25 En algunas realizaciones, los compuestos y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos preparados por esta invención son útiles en: la prevención de apoplejía en pacientes de fibrilación auricular, la prevención de trombosis en pacientes médicamente enfermos, la prevención y el tratamiento de trombosis venosa profunda; la prevención de trombosis arterial en pacientes de síndrome coronario agudo y/o la prevención secundaria de infarto de miocardio, apoplejía u otros eventos tromboticos en pacientes que han tenido un evento previo.
- 40 El compuesto de Fórmula II, por ejemplo betrixabán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo la sal maleato de betrixabán, puede usarse también siempre que se requiera la inhibición de la coagulación sanguínea de tal modo que se prevenga la coagulación de sangre completa almacenada y se prevenga la coagulación en otras muestras biológicas para ensayo o almacenamiento. Por tanto, los inhibidores de la
- 45 coagulación preparados por esta invención pueden añadirse a o ponerse en contacto con sangre completa almacenada y cualquier medio que contenga o sea sospechoso de contener factores de coagulación plasmática y en que se desee inhibir la coagulación sanguínea, p.ej., cuando se pone en contacto la sangre de mamífero con material seleccionado de entre el grupo consistente en injertos vasculares, prótesis endovasculares, prótesis ortopédicas, prótesis cardíacas y sistemas de circulación extracorpórea.
- 50 Aparte de ser útiles para el tratamiento humano, estos compuestos y/o sales son también útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.
- 55 **IV. Ejemplos**

A menos que se afirme otra cosa, las abreviaturas usadas a lo largo de la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

A%	=	área porcentual total
ac.	=	acuoso
cm	=	centímetro
con	=	concentrado
d	=	doblete
DCM	=	diclorometano
EDC	=	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
EDTA	=	ácido etilendiaminotetraacético
eq.	=	equivalente
EtOH	=	etanol
g	=	gramo
HPLC	=	cromatografía líquida de alta resolución
h	=	hora
Hz	=	hercio
IR	=	infrarrojo
J	=	constante de acoplamiento
kg	=	kilogramo
l	=	litro
LDD	=	límite de detección
M	=	molar
m	=	multiplete
Me	=	metilo
MeO	=	metoxi
MeOH	=	metanol
mg	=	miligramo
min.	=	minuto
ml	=	mililitro
mm	=	milímetro
MTBE	=	metil- <i>terc</i> -butiléter
N	=	Normal
nM	=	nanomolar
RMN	=	resonancia magnética nuclear
psi	=	libras por pulgada cuadrada
s	=	singlete
SDT	=	sólidos disueltos totales
THF	=	tetrahidrofurano
v/p	=	volumen en peso
µM	=	micromolar

Ejemplo 1: Preparación de betrixabán

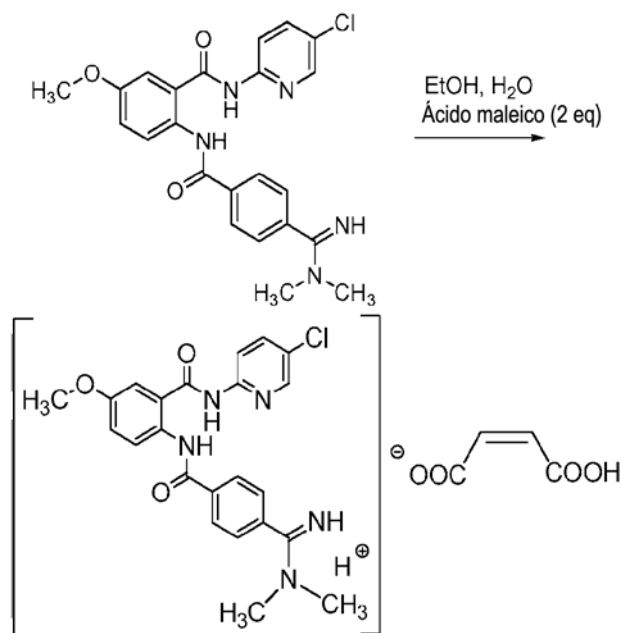


5 Se cargaron dimetilformamida (13 l) y clorhidrato (18 ml) en un reactor. Se añadió Compuesto **B** (1 kg) seguido de Compuesto **A** (0,88 kg). El Compuesto **A** está comercialmente disponible o, al igual que el Compuesto **B**, puede prepararse usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 4 y 5. Se enfrió la mezcla de reacción a entre 0 y -10 °C. Se añadió EDC (0,752 kg) manteniendo la temperatura a entre -10 y 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción hasta que el contenido del Compuesto **B** está por debajo de un 0,10 % en área por HPLC. Se agitó la mezcla de

reacción hasta que el betrixabán empezó a cristalizar. Se añadió entonces acetona (26 l) durante un periodo de al menos 1 h mientras se mantenía la temperatura a entre -10 y 0 °C. Se agitó entonces la suspensión durante 2 h adicionales a una temperatura de entre 0 y 10 °C. Se filtró la suspensión y se lavó con acetona fría, dando el producto húmedo betrixabán.

5

Ejemplo 2: Preparación de una sal maleato de betrixabán



- 10 Se hizo reaccionar el betrixabán húmedo obtenido anteriormente con ácido maleico (0,52 x peso de ácido maleico/peso de betrixabán seco) en etanol (22,4 x volumen de líquido/peso de betrixabán seco (v/p)) y agua purificada (5,7 x v/p), formando una sal maleato de betrixabán. Se filtró la solución de sal maleato de betrixabán y se concentró a vacío hasta un volumen final de 5,7 x v/p. Se añadió entonces agua (2 x v/p) y se volvió a concentrar la mezcla hasta el mismo volumen. Se llevó a cabo el procedimiento de adición de agua y destilación hasta un volumen
- 15 final de 5,7 x v/p hasta que la relación molar entre el contenido de etanol y el contenido de sal maleato de betrixabán en la mezcla era menor o igual a 6. La sal maleato de betrixabán cristalizó durante la retirada del etanol. Se enfrió la suspensión a una temperatura de entre 19 y 25 °C y se agitó durante no menos de 2 horas a este intervalo de temperatura. Se aisló la sal maleato de betrixabán por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío a una temperatura máxima de 40 °C hasta que el contenido de agua era menor o igual al 0,5 % p/p por Karl-Fisher. Se
- 20 determinó que la pureza de la sal maleato era mayor del 99 % por HPLC. El maleato de betrixabán aislado estaba en la forma cristalina A, lo que se concluyó basándose en los resultados de IR, DSC y XRPD obtenidos, véanse las **Figuras 3-5**, respectivamente. Se listan también los picos principales del patrón de XRPD de la forma cristalina A en la **Tabla 2**.

25

Tabla 2: Pico de XRPD de la forma A de betrixabán en °2-teta (2θ°)

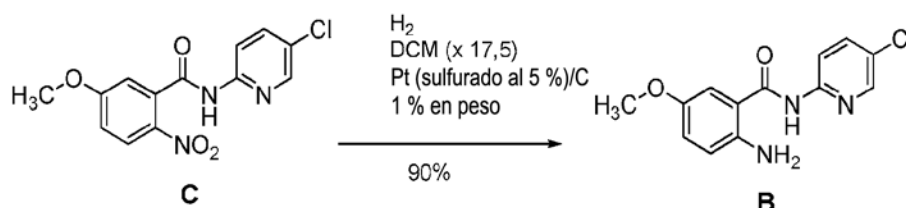
Ángulo (°2-teta)	Intensidad (%)
5,02	100,0
10,01	45
13,89	30
14,02	20
15,02	10
17,5	10

18,02	10
20,02	5
26,5	30

Ejemplo 3: Síntesis de 2-nitro-N-(5-cloropiridin-2-il)-5-metoxibenzamida (C)

5

Se cargaron ácido 5-metoxi-2-nitrobenzoico (**D**) (25,0 kg, 1,0 eq.), 2-amino-5-cloropiridina (**E**) (16,3 kg, 1,0 eq.) y acetonitrilo (87,5 kg) en un reactor revestido con vidrio de 380 l. Se ajustó la mezcla de reacción a 22 °C (19-25 °C) y se añadió piridina anhidra (30,0 kg, 3,0 eq.). Se aclararon directamente la bomba y las conducciones con acetonitrilo (22,5 kg) y se ajustaron los contenidos del reactor a una temperatura de 19-22 °C. Se cargó oxicluro de fósforo (23,3 kg, 1,20 eq.) en los contenidos del reactor mediante una bomba medidora manteniendo una temperatura de 25 °C (22-28 °C). Se aclararon directamente la bomba medidora y las conducciones con acetonitrilo (12,5 kg) manteniendo la temperatura a 25 °C (22-28 °C). La mezcla de reacción se volvió normalmente de una suspensión a una solución transparente después de la adición de aproximadamente 1/3 del POCl₃. Al final de la adición, se volvió turbia. Después de completar la adición, se removió la mezcla de reacción a 25 °C (22-28 °C) durante aprox. 1 h, en cuyo momento el análisis de HPLC confirmó la terminación de la reacción. Se enfrió la solución a 15 °C (12-18 °C) y se cargó agua (156,3 kg) lentamente manteniendo la temperatura de reacción a entre 12 y 30 °C. Se ajustó entonces la mezcla de reacción a 22 °C (19-25 °C) y se removió durante aprox. 5 h hasta que cesó la exotermia. Se confirmó visualmente la formación de una suspensión y se filtraron los contenidos del reactor en un filtro Nutsche a presión equipado con una tela de filtro. Se lavaron directamente el reactor, bombas y conducciones en el filtro Nutsche a presión con dos porciones de agua (62,5 kg). El filtrado tenía un valor de pH de 7. Se secó el producto (41,8 kg) a vacío con una temperatura máxima del baño de agua (para calentar la camisa secadora) de 50 °C. Después de aprox. 12 h, el análisis de LDD en proceso indicó un contenido de disolvente de un 0,72 %. Se descargó el producto seco (**C**) (34,4 kg) con un 88,2 % de rendimiento y un 99,1 % de pureza por HPLC.

25 Ejemplo 4. Síntesis de 2-amino-N-(5-cloropiridin-2-il)-5-metoxibenzamida (B)**Proceso A**

30

Se cargaron en un reactor Hastelloy de 780 l el Compuesto **C** (33 kg, 1,0 eq.), platino al 5 % sobre carbono (sulfurado, 0,33 kg) y diclorometano (578 kg). Se inició el removido y se ajustaron los contenidos del reactor a 22 °C (19-25 °C). Se puso a presión el reactor con aprox. 30 psi de hidrógeno y se calentó suavemente la mezcla de reacción a 28 °C (25-31 °C). Se efectuó la hidrogenación de los contenidos del reactor bajo aprox. 30 psi a 28 °C (25 a 31 °C; máximo 31 °C) hasta que la reacción se completó por HPLC. Después de 16,5 horas, se consideró completada la reacción después de confirmar la desaparición del material de partida (0,472 % de A). Se hicieron circular los contenidos del reactor a través de una almohadilla de Celite™ acondicionada (tierra de diatomeas; Celite Co., Santa Barbara, Ca.) (0,2-0,5 kg de Celite™ acondicionada con 20-55 kg de diclorometano) preparada en un

35

filtro Sparkler de 8 pulgadas para retirar el catalizador de platino. Se aclararon directamente el reactor y el lecho de Celite™ con dos porciones de diclorometano (83 kg). Se transfirió el filtrado y se concentró en un reactor revestido de vidrio de 570 l bajo presión atmosférica hasta aprox. 132 l. Se cargó etanol (69 kg) y se continuó la concentración bajo presión atmosférica hasta aprox. 99 l. La RMN en proceso indicó que el contenido de diclorometano era de un 5 %.

5 Se cargó de nuevo etanol (69 kg) y se continuó la concentración de nuevo hasta aprox. 99 l. La RMN en proceso indicó que el contenido de diclorometano era de un 5 %. Se ajustó entonces la mezcla de reacción a 3 °C (0 a 6 °C), se removió durante aprox. 1 h y se filtró la suspensión resultante en un filtro Nutsche a presión con camisa equipado con una tela de filtro. Se aclararon directamente reactor, bomba y conducciones con etanol frío [3 °C (0-6 °C)] (26 kg). Se secó la torta de filtrado húmeda (36,6 kg) a vacío a 40-50 °C con una temperatura máxima del baño

10 de agua (para calentar la camisa secadora) de 50 °C. El análisis de LDD después de 12,5 h indicó que el contenido de disolvente era de un 0,1 %. Se descargó el producto seco (**B**) (26,4 kg) con 89,5 % de rendimiento. La HPLC mostró un 98,4 % de pureza de A, con impureza desclorada a un 0,083 %.

Proceso B

15 Se cargaron en un reactor Hastelloy de 780 l Compuesto **C** (33 kg, 1,0 eq.), platino sobre carbono al 5 % (sulfurado, 0,33 kg) y diclorometano (578 kg). Se inició el removido y se ajustaron los contenidos del reactor a 22 °C (19-25 °C). Se puso el reactor a presión con aprox. 30 psi (2,07 bar) de hidrógeno y se calentó suavemente la mezcla de reacción a 26 °C (21 a 31 °C). Se efectuó la hidrogenación de los contenidos del reactor bajo aprox. 30 psi (2,07 bar)

20 a 26 °C (21 a 31 °C; máximo 31 °C) hasta que la reacción se completó por HPLC. Después de 16,5 h, se consideró completada la reacción después de confirmar la desaparición del material de partida (0,472 % de A). Se hicieron circular los contenidos del reactor a través de una almohadilla de Celite™ acondicionada (0,2-0,5 kg de Celite™ acondicionada con 20-55 kg de diclorometano) preparada en un filtro Sparkler de 8 pulgadas (20,32 cm) para retirar el catalizador de platino. Se aclararon directamente el reactor y el lecho de Celite™ con dos porciones de

25 diclorometano (83 kg). Se transfirió el filtrado y se concentró en un reactor revestido de vidrio de 570 l a vacío y una temperatura máxima de 45 °C hasta aprox. 132 l. Se cargó etanol (69 kg) y se continuó la concentración a vacío y una temperatura máxima de 45 °C hasta aprox. 132 l. La RMN en proceso indicó que el contenido de diclorometano era de un 39 %. Se cargó etanol (69 kg) de nuevo y se continuó la concentración de nuevo hasta aprox. 132 l. La RMN en proceso indicó que el contenido de diclorometano era de un 5 %. Se ajustó entonces la mezcla de reacción

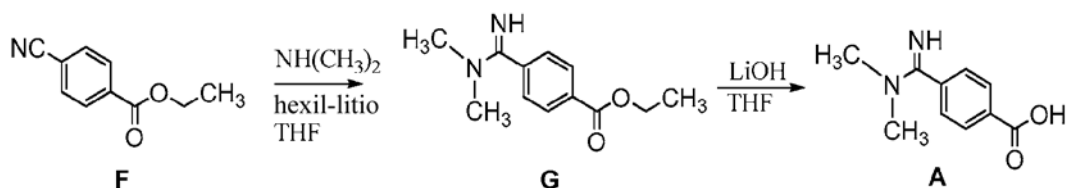
30 a 3 °C (0 a 6 °C), se removió durante aprox. 1 h y se filtró la suspensión resultante en un filtro Nutsche a presión con camisa equipado con una tela de filtro. Se aclararon directamente reactor, bomba y conducciones con etanol frío [3 °C (0-6 °C)] (26 kg). Se secó la torta de filtrado húmeda (36,6 kg) a vacío a 40-50 °C con una temperatura máxima del baño de agua (para calentar la camisa secadora) de 50 °C. El análisis de LDD después de 12,5 h indicó que el contenido de disolvente era de un 0,1 %. Se descargó el producto seco (**B**) (26,4 kg) con 89,5 % de rendimiento. La

35 HPLC mostró un 98,4 % de pureza de A, con impureza desclorada a un 0,083 %.

Ejemplo 5. Síntesis de ácido 4-(N,N-dimetilcarbamimidóil)benzoico (**A**)

Proceso A

40



Etapa 1: Formación de amidina

45 Se añadió lentamente durante un periodo de al menos tres (3) horas una solución de hexil-litio 2,3 M en hexano a una solución de dimetilamina 2 M en tetrahydrofurano, manteniendo la temperatura a entre -8 y -12 °C. Se añadió esta solución a la solución de 4-cianobenzoato de etilo (**F**) en tetrahydrofurano, manteniendo la temperatura a entre -8 y -12 °C. Se confirmó la terminación de la reacción por HPLC y se ajustó la temperatura de solución a entre -8 y 3°C. Se añadió lentamente la mezcla de reacción a la solución fría de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo

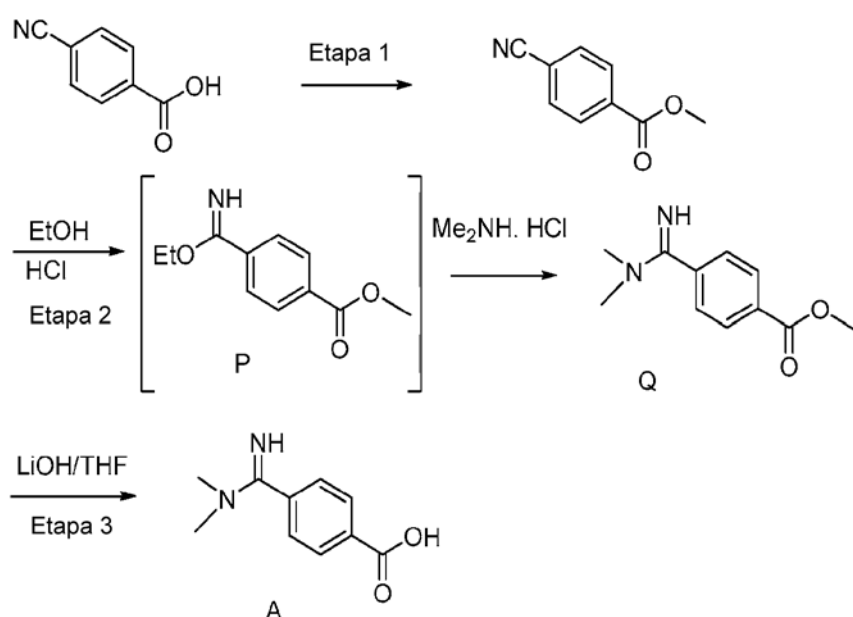
50 el 4-(N,N-dimetilcarbamimidóil)benzoato de etilo (**G**) deseado con acetato de etilo. Se secó la fase de acetato de etilo, se filtró y se evaporó a vacío, facilitando 4-(N,N-dimetilcarbamimidóil)benzoato de etilo (**G**) en forma de un

sólido blanco.

Etapa 2: Hidrólisis de éster

5 Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (2 eq.) a una solución de 4-(N,N-dimetilcarbamimidóil)benzoato de etilo (**G**) en THF y se agitó la mezcla de reacción durante 6 h. Se confirmó la terminación de la reacción por HPLC. Se añadió a la mezcla de reacción agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Se acidificó la fase acuosa con HCl 6 N a pH entre 3-4, en cuyo punto precipitó el ácido 4-(N,N-dimetilcarbamimidóil)benzoico deseado en forma de sólido blanco. Se lavó el sólido blanco aislado con hexano, facilitando ácido 4-(N,N-dimetilcarbamimidóil)benzoico en forma de una sal clorhidrato (**A**).

Proceso B:



15

Etapa 1: Formación de éster

Se añadió ácido sulfúrico concentrado a una solución metanólica de ácido 4-cianobenzoico y se calentó a reflujo la reacción durante al menos 12 horas. Se confirmó la terminación de la reacción por HPLC. Se enfrió la solución y se evaporó el disolvente. Se añadió al residuo acetato de etilo seguido de lavado con solución de hidróxido de sodio al 10 %. Se secó la fase de acetato de etilo, se filtró y se evaporó, dando el cianobenzoato de 4-metilo deseado en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Formación de dimetilamidina

25

Se burbujeó una corriente de HCl (gaseoso) a través de una solución a 0 °C de cianobenzoato de 4-metilo (1 mmol) en 50 ml de etanol hasta saturación. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se evaporó, facilitando el compuesto **P**. Se trató el residuo resultante con clorhidrato de dimetilamina (0,15 eq.) en 20 ml de etanol a temperatura de reflujo durante 4 horas. Se retiró el disolvente a presión reducida y se lavó el residuo con hexano, facilitando el producto **Q** deseado en forma de un sólido amarillo claro.

30

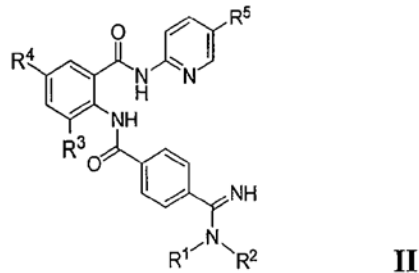
Etapa 3: Hidrólisis de éster

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (2 eq.) a una solución de 4-(N,N-dimetilcarbamimidóil)benzoato de etilo (**Q**) en THF y se agitó la mezcla de reacción durante 6 horas. Se confirmó la terminación de la reacción por HPLC. Se añadió a la mezcla de reacción agua seguida de extracción con acetato de etilo. Se acidificó la fase

35

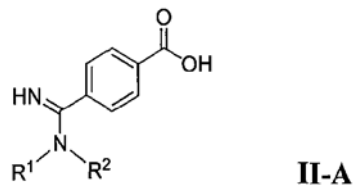
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula II, o una sal del mismo:



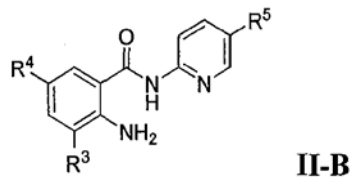
5

que comprende
poner en contacto un compuesto de Fórmula II-A:



10

con un compuesto de Fórmula II-B:



15

en condiciones de reacción, formando el compuesto de Fórmula II o la sal del mismo;
donde

R¹ y R² son independientemente alquilo C₁₋₆;

20 R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo y metoxi; y

R⁵ se selecciona de entre el grupo consistente en fluoro, cloro, bromo y metoxi.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, donde

25 (i) R¹ y R² son ambos metilo; o

(ii) uno de R³ y R⁴ es hidrógeno y el otro de R³ y R⁴ se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo y metoxi; o

(iii) R³ es hidrógeno y R⁴ se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo y metoxi;

o

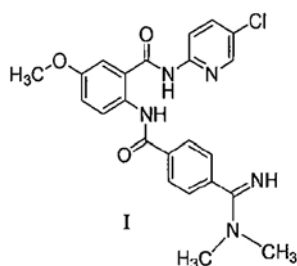
30 (iv) R³ es hidrógeno y R⁴ es metoxi; o

(v) R⁵ es cloro.

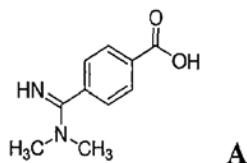
3. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además poner en contacto el compuesto de

Fórmula II o la sal del mismo con un ácido en condiciones formadoras de sal, dando una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula II, que comprende opcionalmente además recuperar la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula II.

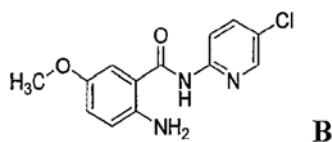
- 5 4. Un procedimiento de la reivindicación 1 para preparación de betrixabán, que es de Fórmula I



- o una sal del mismo,
10 que comprende:
poner en contacto un compuesto de Fórmula A:



- 15 con un compuesto de Fórmula B:



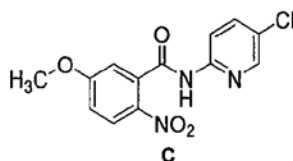
en condiciones de reacción, formando betrixabán o la sal del mismo.

- 20 5. El procedimiento de la reivindicación 1 o 4,
(i) donde las condiciones de reacción comprenden un disolvente, opcionalmente el disolvente se selecciona de entre el grupo consistente en dimetilformamida, acetato de etilo, diclorometano, dimetilacetamida, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N-metilpirrolidona y mezclas de los mismos, o el disolvente es dimetilformamida o dimetilacetamida, o
25 (ii) donde las condiciones de reacción comprenden un reactivo de acoplamiento de amida; opcionalmente el reactivo de acoplamiento de amida se selecciona de entre el grupo consistente en anhídrido del ácido 2-propanofosfónico, carbonildiimidazol, 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina, N,N'-diclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y combinaciones de los mismos, opcionalmente en combinación con hidroxibenzotriazol; o el reactivo de acoplamiento de amida se selecciona de entre el grupo consistente en N,N'-diclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y combinaciones de los mismos, opcionalmente en combinación con hidroxibenzotriazol.
30 6. El procedimiento de la reivindicación 5(ii), donde el agente de acoplamiento es N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en combinación con hidroxibenzotriazol o es clorhidrato de N-(3-

dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en combinación con ácido clorhídrico.

7. El procedimiento de la reivindicación 6, donde el procedimiento comprende además recuperar la base libre de betrixabán mediante adición de base, opcionalmente la base es carbonato de sodio y se añade en un exceso de al menos aproximadamente 2 molar o 3 molar.

8. El procedimiento de la reivindicación 4, donde se prepara el compuesto de Fórmula B exponiendo un compuesto de Fórmula C:

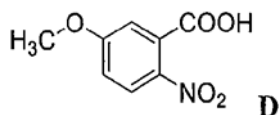


10

a condiciones de reacción, formando el compuesto de Fórmula B opcionalmente

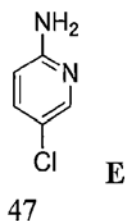
15 (i) donde las condiciones de reacción para formar el compuesto de Fórmula B comprenden gas hidrógeno en presencia de un catalizador, opcionalmente el catalizador es platino sulfurado al 5 % sobre carbono, u opcionalmente las condiciones de reacción para formar el compuesto de Fórmula B comprenden una temperatura de entre 19 y 31 °C, u opcionalmente las condiciones de reacción para formar el compuesto de Fórmula B comprenden un disolvente seleccionado de entre el grupo consistente en cloruro de metileno, etanol, metanol, acetato de etilo y combinaciones de los mismos; u

20 opcionalmente (ii) donde se prepara el compuesto de Fórmula C poniendo en contacto un compuesto de Fórmula D:



25

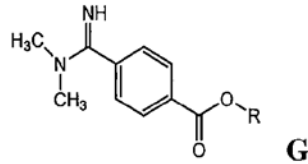
con un compuesto de Fórmula E:



30 en condiciones de reacción, formando el compuesto de Fórmula C, opcionalmente donde las condiciones de reacción para formar el compuesto de Fórmula C comprenden una temperatura entre 19 y 31 °C, o donde las condiciones de reacción para formar el compuesto de Fórmula C comprenden acetonitrilo como disolvente, o donde las condiciones de reacción para formar el compuesto de Fórmula C comprenden oxiclórico de

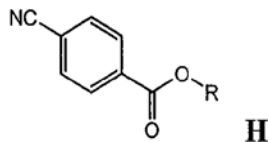
35 fósforo y piridina.

9. El procedimiento de la reivindicación 4, donde se prepara el compuesto de Fórmula A exponiendo un compuesto de Fórmula G



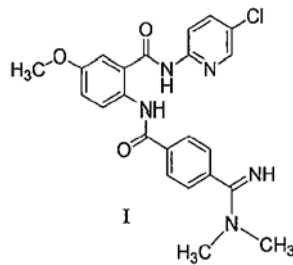
a condiciones de reacción, formando el compuesto de Fórmula A;
 donde R es alquilo C₁₋₆ o bencilo,
 5 opcionalmente

- (i) R es metilo o etilo y las condiciones de reacción para formar el compuesto de Fórmula A comprenden una base inorgánica y un disolvente, o
 10 (ii) se prepara el compuesto de Fórmula G exponiendo un compuesto de Fórmula H



a condiciones de reacción, formando el compuesto de Fórmula G,
 opcionalmente las condiciones de reacción de formación del compuesto de Fórmula G comprenden dimetilamina,
 15 LiR⁶ y un disolvente, donde R⁶ es alquilo C₁₋₆.

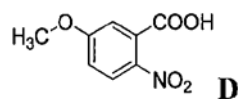
10. Un procedimiento de la reivindicación 1 para la preparación de betrixabán, que es de fórmula I o una sal del mismo:



20

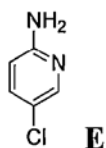
donde el procedimiento comprende

- a) poner en contacto un compuesto de Fórmula D:

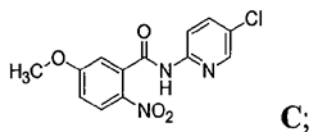


25

con un compuesto de Fórmula E:

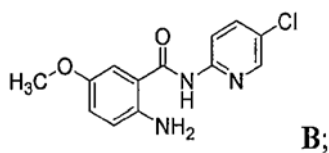


en condiciones de reacción que comprenden acetonitrilo como disolvente, formando el compuesto de Fórmula C:



5

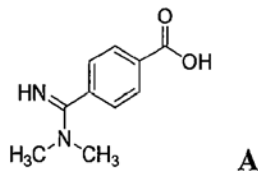
b) exponer el compuesto de Fórmula C a condiciones de reducción que comprenden gas hidrógeno en presencia de un catalizador, formando un compuesto de Fórmula B:



49

10

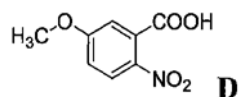
c) poner en contacto el compuesto de Fórmula B con un compuesto de Fórmula A:



15

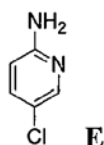
en condiciones de reacción que comprenden un reactivo de acoplamiento de amida, formando betrixabán o la sal del mismo;
o donde el procedimiento comprende

20 a) poner en contacto un compuesto de Fórmula D:



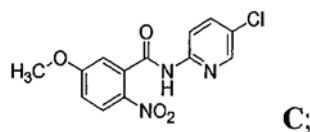
con un compuesto de Fórmula E:

25



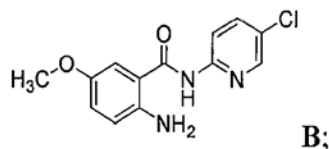
en condiciones de reacción que comprenden oxiclورو de fósforo, piridina y acetonitrilo, formando un compuesto de Fórmula C:

5



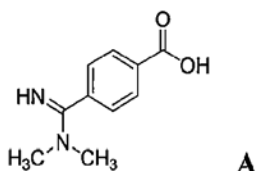
b') exponer el compuesto de Fórmula C a condiciones de reducción que comprenden gas hidrógeno en presencia de platino sulfurado al 5 % sobre carbono, formando un compuesto de Fórmula B:

10



c') poner en contacto el compuesto de Fórmula B con un compuesto de Fórmula A:

15



en condiciones de reacción que comprenden clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, formando betrixabán o la sal del mismo.

20 11. El procedimiento de la reivindicación 4 o 10, que comprende además recuperar la base libre de betrixabán mediante la puesta en contacto de la reacción con una base que es opcionalmente carbonato de sodio.

12. El procedimiento de la reivindicación 4 o 10, que comprende además poner en contacto betrixabán o la sal del mismo con un ácido en condiciones formadoras de sal, formando una sal farmacéuticamente aceptable de betrixabán,

25 betrixabán, opcionalmente comprende además recuperar la sal farmacéuticamente aceptable de betrixabán, opcionalmente donde las condiciones formadoras de sal comprenden poner en contacto betrixabán con al menos un equivalente molar de ácido maleico en una mezcla de disolventes de alcohol C₁₋₄ y agua a una temperatura de entre 10 y 40 °C en condiciones de reacción, formando la sal maleato de betrixabán.

30

13. Un procedimiento de la reivindicación 4 o 10, donde se prepara betrixabán o la sal de betrixabán a escala de kilogramo.

14. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 4-13, donde la sal es la sal maleato.

35

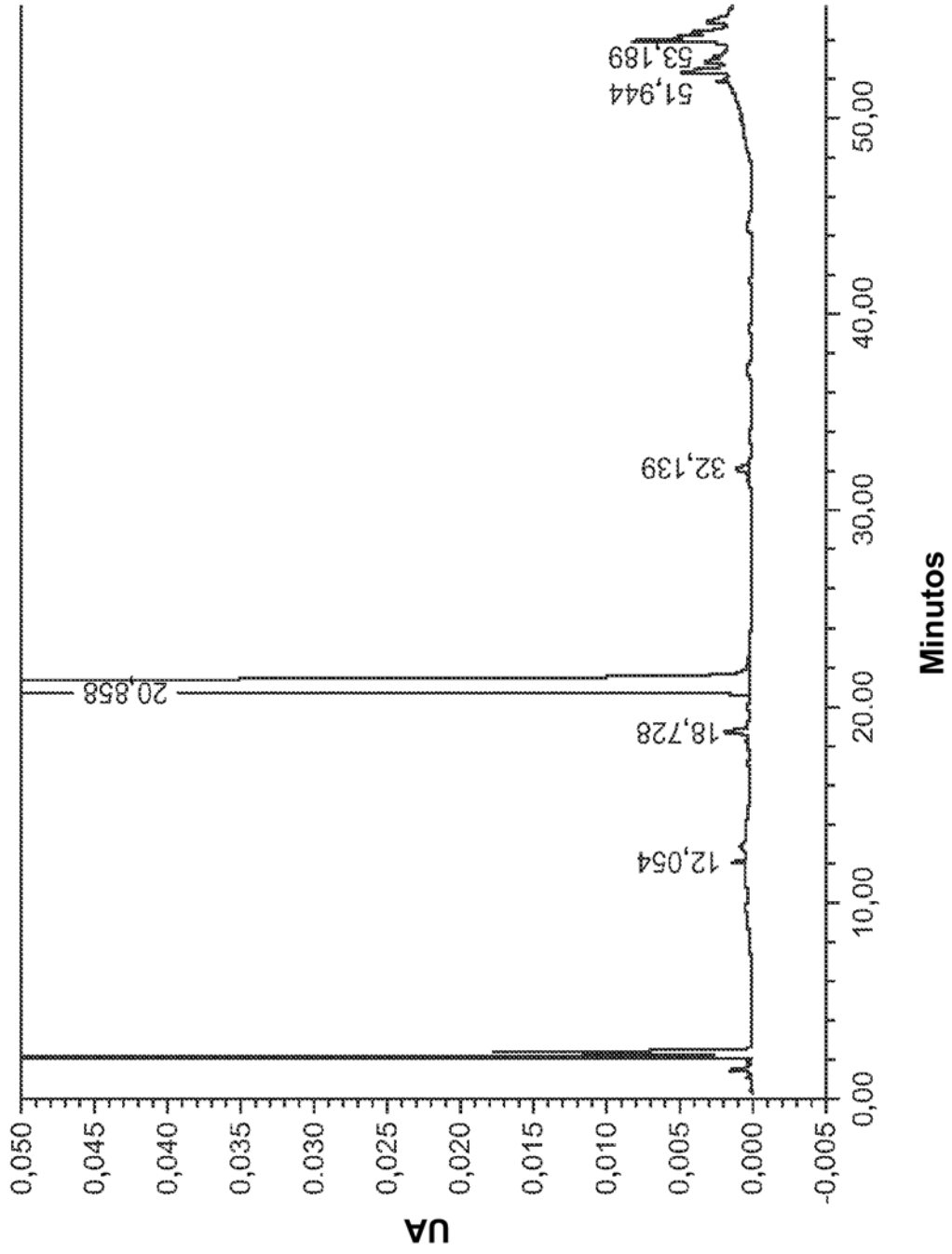


FIG. 1

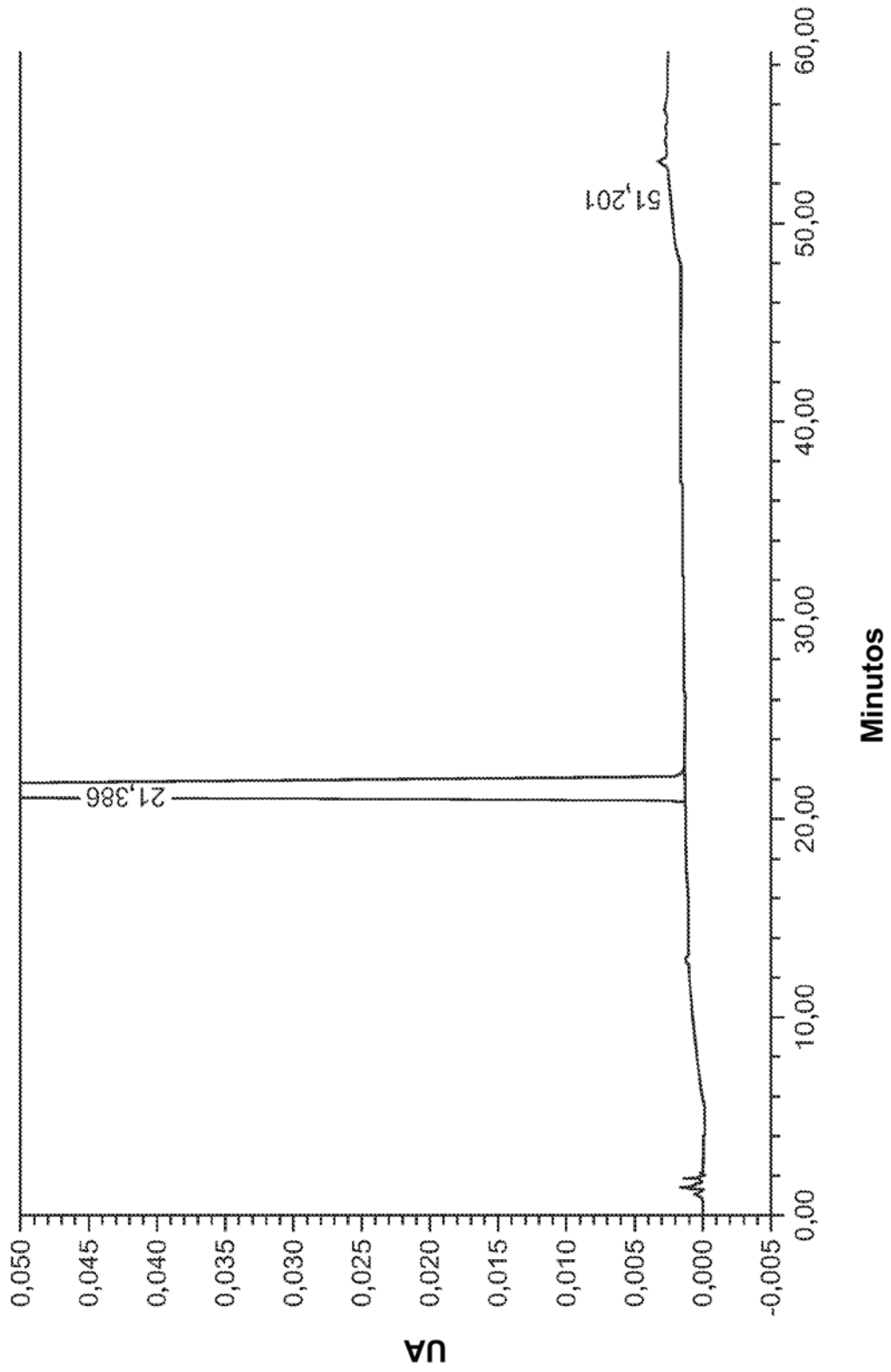


FIG. 2

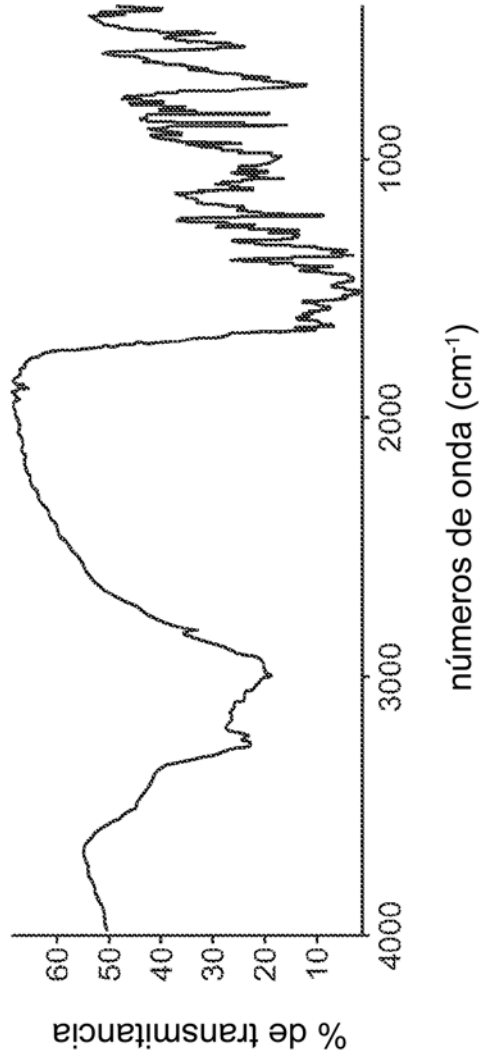


FIG. 3

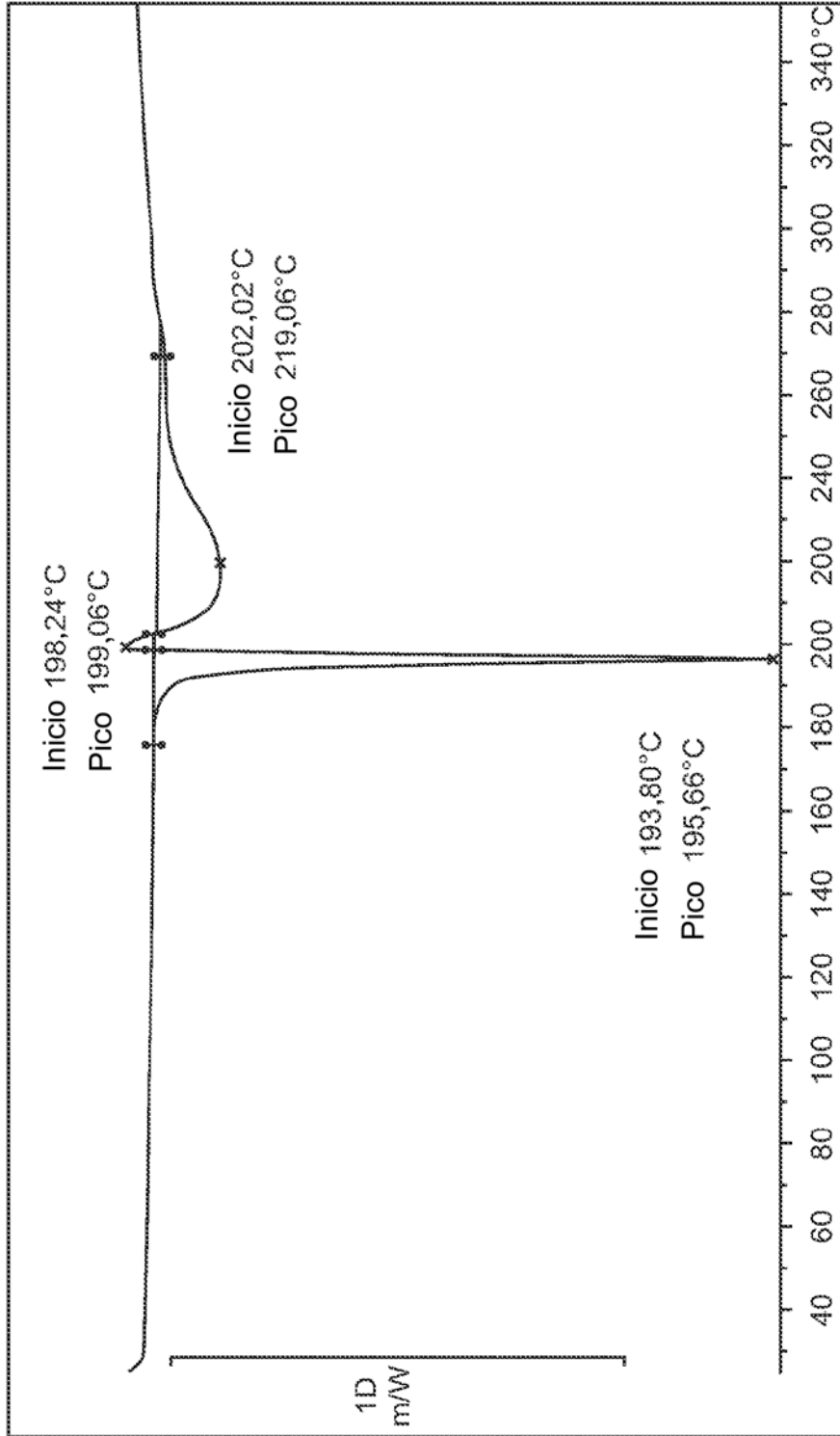


FIG. 4

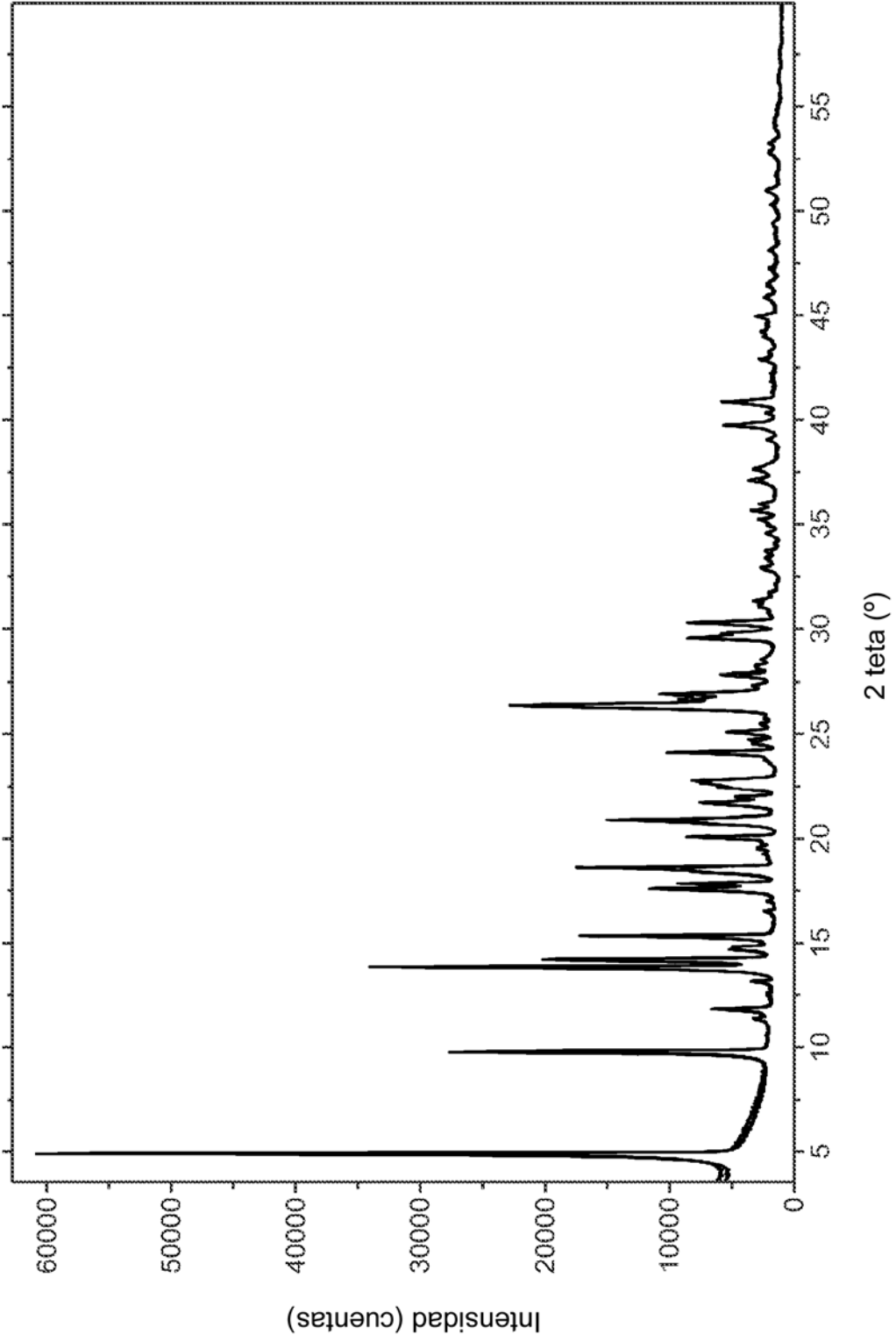


FIG. 5