

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 374**

51 Int. Cl.:

C07C 269/08 (2006.01)

C07C 271/24 (2006.01)

C07C 51/43 (2006.01)

C07C 55/07 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2011 PCT/JP2011/065192**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2012 WO2012002538**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2011 E 11801000 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 2589590**

54 Título: **Procedimiento de preparación de sal derivada de diamina ópticamente activa**

30 Prioridad:

02.07.2010 JP 2010151922

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

26.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KAWANAMI, KOUTAROU;
ISHIKAWA, HIDEAKI y
SHOJI, MASAHIRO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 619 374 T3

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

DESCRIPCIÓN

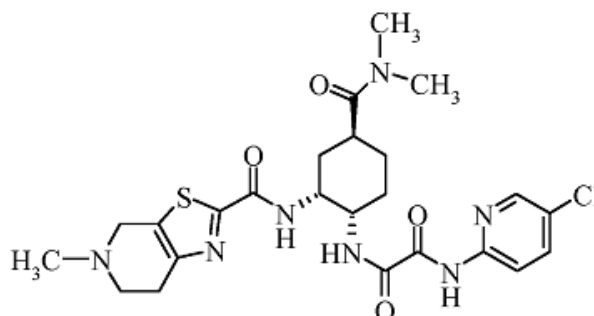
Procedimiento de preparación de sal derivada de diamina ópticamente activa

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación industrial de un derivado de diamina ópticamente activa que es importante para la producción de un compuesto representado con la fórmula (X) como un inhibidor del factor X de coagulación sanguínea (FXa) activado o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo.

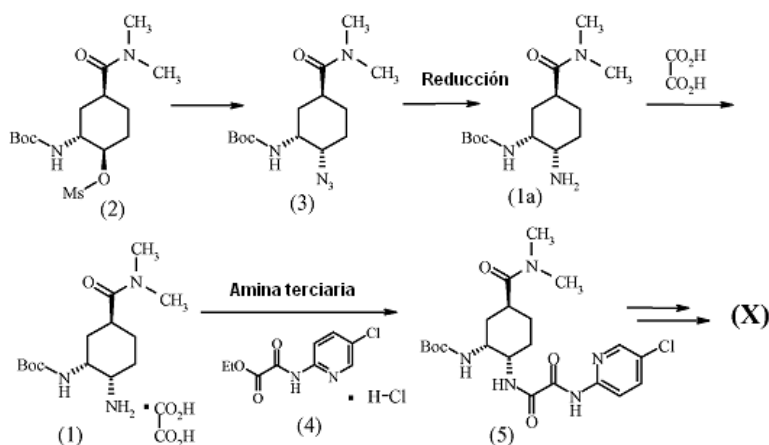
Antecedentes de la técnica

- 10 Un compuesto representado con la siguiente fórmula (X) [en lo sucesivo en el presente documento, también denominado compuesto (X)] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo es un compuesto que presenta un efecto inhibitorio de FXa, como se desvela en las Bibliografías de Patente 1 a 3, y es útil como un fármaco preventivo y/o terapéutico para enfermedades trombóticas y/o embólicas:

[Fórmula 1]

(X)

- 15 El folleto de la Publicación Internacional N.º WO 2007/032498 desvela un procedimiento para preparar un compuesto inhibidor de FXa (X) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo. El procedimiento para producir el compuesto (X) desvelado en el mismo implica, como se muestra en el [Esquema A] que sigue a continuación, la azidificación del compuesto (2) para producir el compuesto de azida (3), posteriormente reducir el compuesto (3) al compuesto de amino (1a), posteriormente tratar el compuesto (1a) con ácido oxálico anhídrido para obtener el compuesto (1), que a continuación se trata con el compuesto (4) (monoclorhidrato de 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetato de etilo) en presencia de una base para producir el compuesto (5), seguido de varias etapas desde el compuesto (5). Este folleto también desvela cristales del oxalato del compuesto (1) como un compuesto intermedio de producción.
- 20

[Fórmula 2]**[Esquema A]**

en la que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo.

Listado de Mención de Bibliografías de Patente

- 5 Bibliografía de Patente 1: Publicación Internacional N.º WO 2004/058715
 Bibliografía de Patente 2: Publicación Internacional N.º WO 2003/016302
 Bibliografía de Patente 3: Publicación Internacional N.º WO 2003/000680
 Bibliografía de Patente 4: Publicación Internacional N.º WO 2007/032498.

Sumario de la invención

Problema técnico

10 Los presentes inventores han realizado estudios dirigentes sobre procedimientos eficaces para producir el compuesto inhibidor de FXa (X) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo. El compuesto (1) es un compuesto intermedio importante para la producción del compuesto inhibidor de FXa (X) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo. Un desafío importante es producir el compuesto (1) con rendimientos elevados y con pureza elevada.

15 Como resultado de la realización de los estudios sobre un procedimiento para la preparación del compuesto (1), los presentes inventores han encontrado los siguientes tres nuevos problemas (a) a (c) a resolver:

20 (a): Estado anhidro del compuesto (1): es importante realizar, en condiciones anhidras, la etapa de producción del compuesto (5) (derivado de diamida del ácido oxálico) a partir del compuesto (1) en el esquema descrito anteriormente, para obtener el compuesto (5) como un producto con rendimientos elevados. Por lo tanto, un problema a resolver es mantener el estado anhidro del compuesto (1), porque el uso del compuesto (1) en una forma hidratada que contenga agua unida o en la forma de cristales hidratados reduce de forma significativa los rendimientos del compuesto (5);

25 (b): Pureza del compuesto (1) (derivado de cis-diamino): la producción del compuesto de azida (3) a partir del compuesto (2) forma el compuesto (3) en la forma cis de interés así como su compuesto isómero trans (3-trans) relacionado (véase el folleto de la Publicación Internacional N.º WO 2001/74774). Por lo tanto, el compuesto de amino (1a), que se obtiene mediante la reducción del compuesto de azida en bruto, también incluye el mismo porcentaje que el mencionado anteriormente del isómero trans obtenido a partir de la etapa de azidificación. Por lo tanto, un problema adicional a resolver es retirar este compuesto del isómero trans (1a-trans); y

30 (c): otro problema a resolver es proporcionar un procedimiento de preparación que se pueda realizar a escala industrial en términos de rendimientos, operabilidad, de la reacción, etc.

Una posible solución al problema (b) es la purificación mediante cristalización. El folleto de la Publicación Internacional N.º WO 2007/032498 desvela que se obtuvo un compuesto cristalino representado con la fórmula (1) a partir del compuesto de amino (1a) y ácido oxálico anhidro. Sin embargo, se ha mostrado que este procedimiento de producción presentan los siguientes nuevos problemas (d) a (h) a resolver:

35 (d): en el procedimiento para la preparación del compuesto (1) desvelado en el folleto de la Publicación Internacional N.º WO 2007/032498, la precipitación de una porción amorfa se observó en la proximidad de las áreas que habían experimentado la adición gota a gota de una solución de ácido oxálico anhidro, lo que demuestra que la cristalización evolucionaba de forma gradual por medio de una porción amorfa. Por lo tanto, esta cristalización requiere un periodo de tiempo largo, y la formación de una porción amorfa hace difícil la agitación;

40 (e): se demostró que los polimorfos cristalinos precipitaban dependiendo del tiempo durante el que se añadía la solución de ácido oxálico anhidro gota a gota. Por lo tanto, el procedimiento de traducción no es estable. Además, la cristalización en una forma cristalina individual requiere un largo periodo de tiempo hasta su finalización, debido a los polimorfos cristalinos;

45 (f): la cristalización incompleta asociada (e) implica una porción amorfa, que a su vez reduce la operabilidad hasta un punto tal que los procedimientos de filtración son imposibles de conseguir;

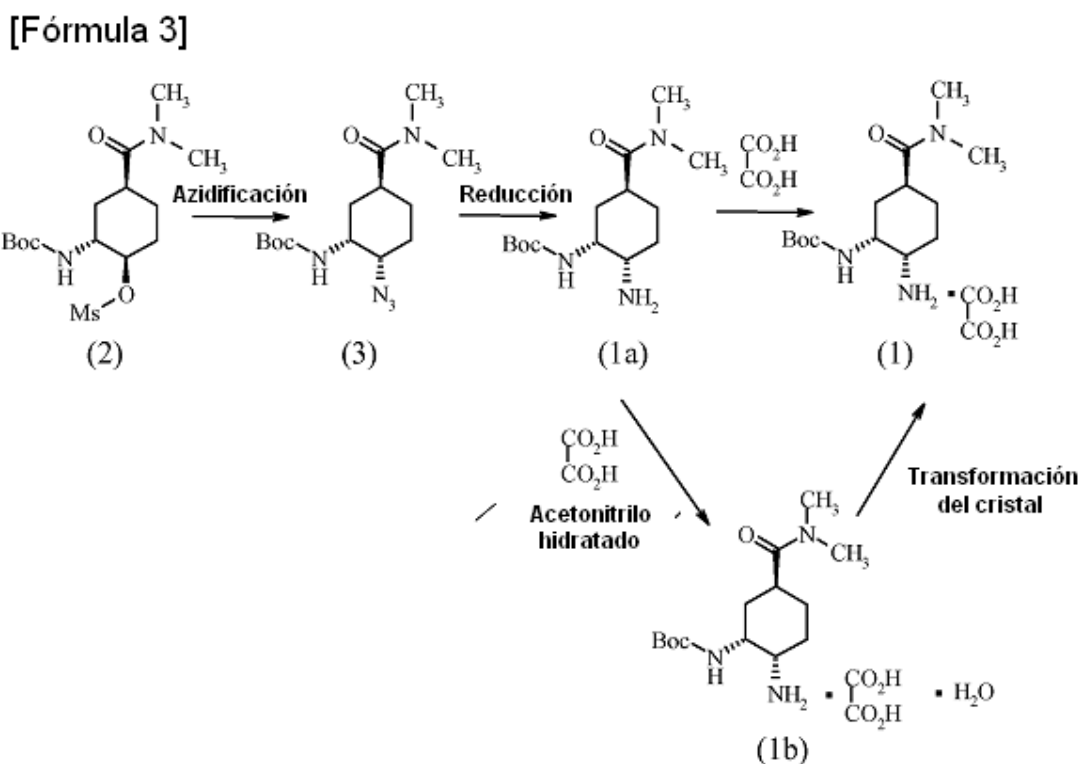
(g): se demostró que la agitación durante un largo periodo de tiempo iniciaba la precipitación de los cristales del compuesto del isómero trans (1-trans) relacionado presente en la solución agitada debido a la sobresaturación. La contaminación con este compuesto (1-trans) reduce la pureza del compuesto derivado de cis-diamino (1); y

50 (h): la contaminación con el compuesto del isómero trans (1-trans) se puede gritar hasta cierto punto mediante el control del tiempo de agitación o temperatura o cambiando el disolvente de cristalización o aumentando la cantidad de disolvente. Sin embargo, un aumento de este tipo en la cantidad de disolvente no es preferente porque implica el aumento del tamaño del aparato de producción. Además, se observó la aparición de recontaminación con el compuesto (1-trans) atribuida a un tiempo de agitación más largo, lo que muestra problemas subyacentes para un procedimiento de producción industrial sólido.

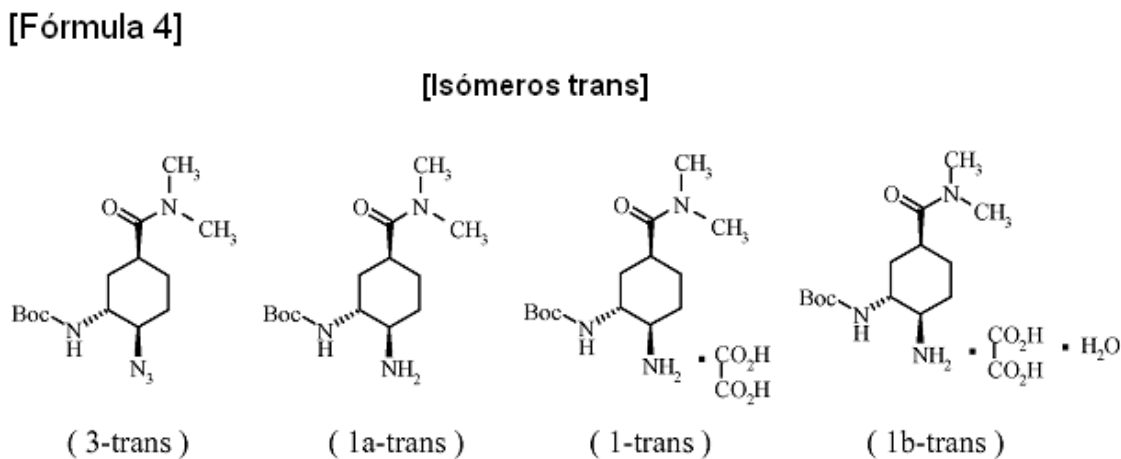
55 Por lo tanto, los presentes inventores han encontrado un nuevo desafío para encontrar un procedimiento de cristalización fundamental capaz de resolver estos nuevos problemas y producir cristales anhidros altamente puros representados con la fórmula (1).

Como resultado de la realización de estudios con respecto a los cristales del compuesto (1), los presentes inventores

han descubierto que el compuesto derivado de cis (1) y su compuesto del isómero trans (1-trans) incluyen varios tipos de polimorfos cristalinos: cristales anhidros y cristales hidratados. Los presentes inventores han encontrado que, entre estos, los cristales monohidratados representados con la fórmula (1b) y sus cristales monohidratados de isómero trans representados con la fórmula (1b-trans) se diferencian en gran medida con respecto a su solubilidad en agua, y que los cristales monohidratados representados con la fórmula (1b-trans) son altamente solubles en agua. Por lo tanto, los presentes inventores han encontrado que los cristales monohidratados del derivado cis-diamino deseado representado con la fórmula (1b) se pueden producir con pureza elevada y alta selectividad usando la diferencia de solubilidad en agua entre los cristales monohidratados representados con la fórmula (1b) y los cristales monohidratados de fórmula (1b-trans), es decir, añadiendo agua al disolvente de cristalización. Los presentes inventores han encontrado adicionalmente un nuevo procedimiento de transformación de cristales para la preparación de cristales anhidros representados con la fórmula (1) a partir de los cristales monohidratados del derivado cis-diamino representado con la fórmula (1b). Basándose en estos hallazgos, la presente invención se ha completado.



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

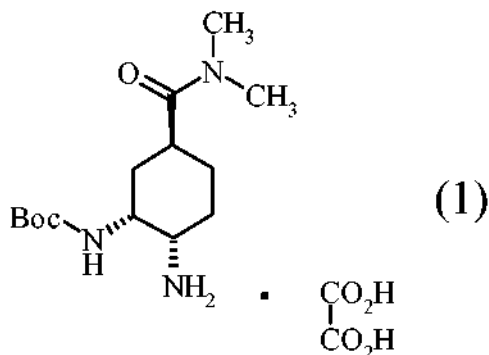


en la que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo.

Solución al Problema

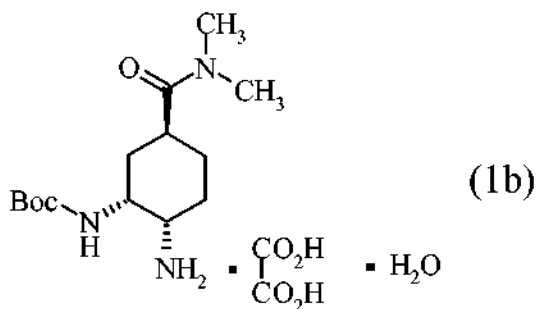
La presente invención proporciona (1) a (8) mostrados a continuación.

(1) Un procedimiento para la preparación de cristales anhidros de un compuesto representado con la siguiente fórmula (1):



5

en la que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo, procedimiento que comprende la etapa de agitar cristales monohidratados de un compuesto representado con la siguiente fórmula (1b):



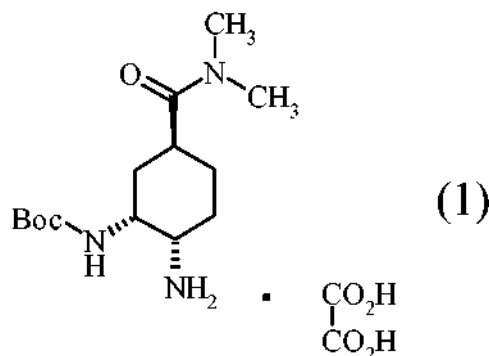
10

en la que Boc es como se ha definido anteriormente, en un disolvente orgánico con un contenido de agua inferior a un 1 % en peso con calentamiento, en el que el calentamiento se realiza de 70 a 75 °C, en el que la etapa de agitación comprende adicionalmente la separación por destilación del disolvente orgánico de 1/2 a 4/7 del volumen total del disolvente orgánico a presión reducida en el intervalo de 40 a 75 °C y a continuación volver a añadir un disolvente orgánico en una cantidad correspondiente a la cantidad separada por destilación, y

15

en el que el contenido de agua del disolvente orgánico se mantiene a menos de un 0,2 % en peso en la separación por destilación del disolvente orgánico a presión reducida y la nueva adición.

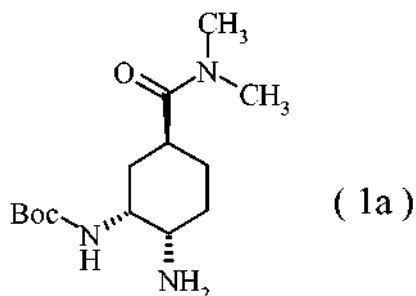
(2) Un procedimiento para la preparación de cristales anhidros de un compuesto representado con la siguiente fórmula (1):



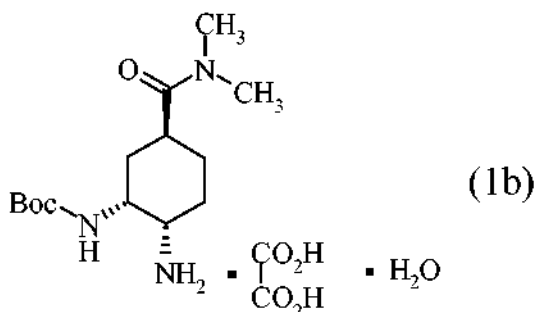
20

en la que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo, procedimiento que comprende las etapas de:

tratar un compuesto representado con la siguiente fórmula (1a) :

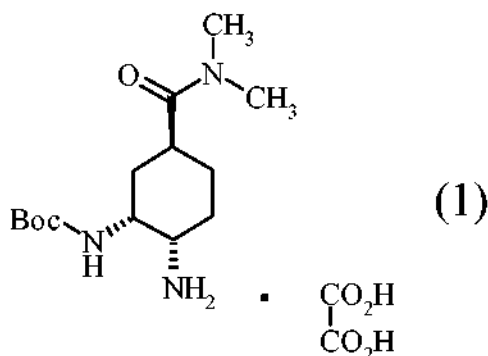


5 en la que Boc es como se ha definido anteriormente, con ácido oxálico anhidro en un disolvente orgánico hidratado para obtener cristales monohidratados de un compuesto representado con la siguiente fórmula (1b):



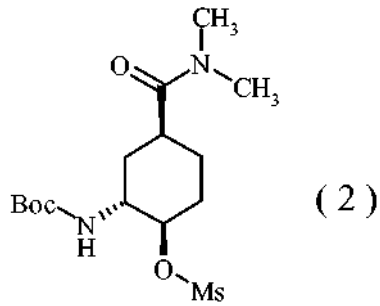
10 en la que Boc es como se ha definido anteriormente; y
 15 agitar los cristales monohidratados del compuesto representado con la fórmula (1b) en un disolvente orgánico con un contenido de agua inferior a un 1 % en peso con calentamiento, en el que el calentamiento se realiza de 70 a 75 °C,
 en el que la etapa de agitación comprende adicionalmente la separación por destilación del disolvente orgánico de 1/2 a 4/7 del volumen total del disolvente orgánico a presión reducida en el intervalo de 40 a 75 °C y a continuación volver a añadir un disolvente orgánico en una cantidad correspondiente a la cantidad separada por destilación, y
 en el que el contenido de agua del disolvente orgánico se mantiene a menos de un 0,2 % en peso en la separación por destilación del disolvente orgánico a presión reducida y la nueva adición.

(2a) Un procedimiento (no forma parte de la invención) para la preparación de cristales anhidros de un compuesto representado con la siguiente fórmula (1):

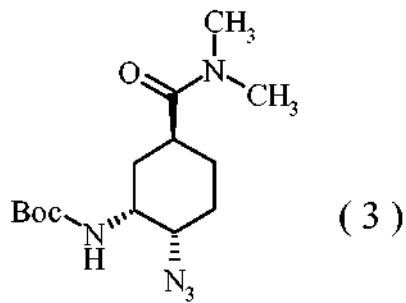


20 en la que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo, procedimiento que comprende las etapas de:

tratar un compuesto representado con la siguiente fórmula (2) :

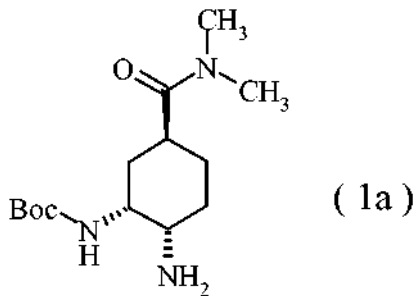


en la que Ms representa un grupo metanosulfonylo; y Boc es como se ha definido anteriormente, con un reactivo de azidificación en un disolvente para obtener un compuesto representado con la siguiente fórmula (3):



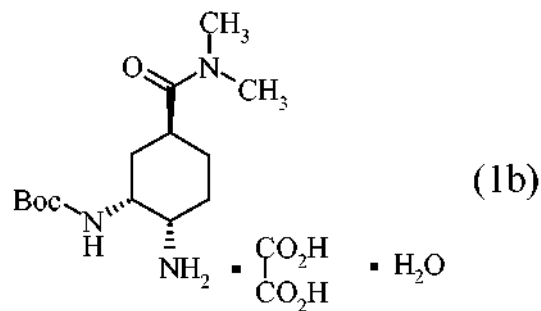
5

en la que Boc es como se ha definido anteriormente; reducir el compuesto representado con la fórmula (3) para obtener un compuesto representado con la siguiente fórmula (1a):



10

en la que Boc es como se ha definido anteriormente; tratar el compuesto representado con la fórmula (1a) con ácido oxálico anhidro en un disolvente orgánico hidratado para obtener cristales monohidratados de un compuesto representado con la siguiente fórmula (1b):



15

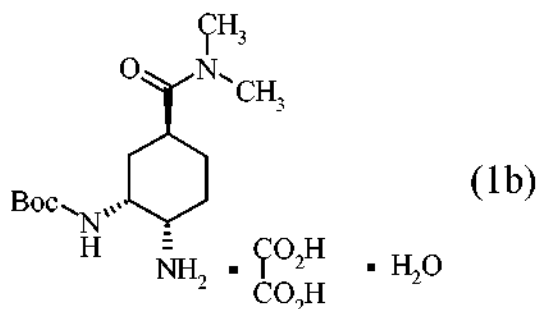
en la que Boc es como se ha definido anteriormente; y agitar los cristales monohidratados del compuesto representado con la fórmula (1b) en un disolvente orgánico con un contenido de agua inferior a un 1 % en peso con calentamiento, en el que el calentamiento se realiza

de 70 a 75 °C,

en el que la etapa de agitación comprende adicionalmente la separación por destilación del disolvente orgánico de 1/2 a 4/7 del volumen total del disolvente orgánico a presión reducida en el intervalo de 40 a 75 °C y a continuación volver a añadir un disolvente orgánico en una cantidad correspondiente a la cantidad separada por destilación, y

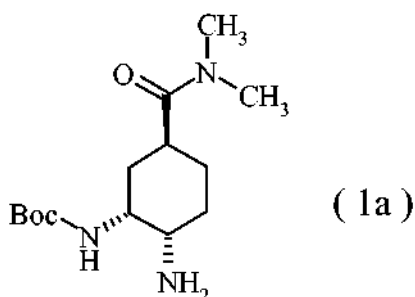
5 en el que el contenido de agua del disolvente orgánico se mantiene a menos de un 0,2 % en peso en la separación por destilación del disolvente orgánico a presión reducida y la nueva adición.

(3) Un procedimiento para la preparación de cristales monohidratados de un compuesto representado con la siguiente fórmula (1b) :



10

en la que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo, procedimiento que comprende tratar un compuesto representado con la siguiente fórmula (1a):



en la que Boc es como se ha definido anteriormente,

15 con ácido oxálico anhidro en un disolvente orgánico hidratado, en el que el tratamiento con ácido oxálico anhidro comprende la adición gota a gota de una solución de ácido oxálico anhidro en un disolvente orgánico, en el que la adición gota a gota se realiza de 50 a 80 °C, y en el que después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agita adicionalmente de 50 a 80 °C de 2 a 5 horas.

20 (4) El procedimiento para la preparación de un procedimiento de producción de acuerdo con (2) o (3), en el que el disolvente orgánico hidratado es un disolvente orgánico hidratado que contiene un 4 % o más de agua.

(5) El procedimiento de preparación de acuerdo con (2) o (3), en el que el disolvente orgánico hidratado es un disolvente orgánico hidratado que contiene de un 4 a un 10 % de agua.

25 (6) El procedimiento de preparación de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (5), en el que el disolvente orgánico es uno o dos o más disolventes seleccionados entre el grupo que consiste en disolventes de acetato de alquilo C1-C5, disolventes de alcohol C1-C8 lineal o ramificado, disolventes de cetona C1-C6, disolventes de tolueno, y disolventes de nitrilo C2-C5.

(7) El procedimiento de preparación de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (5), en el que el disolvente orgánico es acetonitrilo, tolueno, o un disolvente mixto de acetonitrilo y tolueno.

30 (8) El procedimiento de preparación de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (5), en el que el disolvente orgánico es acetonitrilo.

Efectos ventajosos de la invención

De acuerdo con la presente invención, se pueden producir cristales anhidros de un derivado cis-diamino representado con la fórmula (1) que es un compuesto intermedio importante para la producción de inhibidor de FXa (X) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo con pureza elevada. Por lo tanto, el procedimiento de preparación de la presente invención es útil como un procedimiento para producir un inhibidor de FXa (X) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo.

35

Breve descripción de las figuras

- [Figura 1] La Figura 1 muestra un diagrama de difracción de rayos X con el procedimiento de polvo de cristales anhidros en la Forma 1 de un compuesto representado con la fórmula (1).
- 5 [Figura 2] La Figura 2 muestra un diagrama de difracción de rayos X con el procedimiento de polvo de cristales anhidros en la Forma 2 del compuesto representado con la fórmula (1).
- [Figura 3] La Figura 3 muestra un diagrama de difracción de rayos X con el procedimiento de polvo de cristales monohidratados en la Forma 1 de un compuesto representado con la fórmula (1b).
- [Figura 4] La Figura 4 muestra un diagrama de difracción de rayos X con el procedimiento de polvo de cristales monohidratados en la Forma 2 del compuesto representado con la fórmula (1b).
- 10 [Figura 5] La Figura 5 muestra un gráfico de análisis térmico de cristales anhidros (Forma 1) del compuesto representado con la fórmula (1).
- [Figura 6] La Figura 6 muestra un gráfico de análisis térmico de cristales anhidros (Forma 2) del compuesto representado con la fórmula (1).
- 15 [Figura 7] La Figura 7 muestra un gráfico de análisis térmico de cristales monohidratados (Forma 1) del compuesto representado con la fórmula (1b).
- [Figura 8] La Figura 8 muestra un gráfico de análisis térmico de cristales monohidratados (Forma 2) del compuesto representado con la fórmula (1b).
- 20 [Figura 9] La Figura 9 es un diagrama que muestra una comparación de la solubilidad en agua entre tres tipos de cristales: cristales monohidratados del compuesto representado con la fórmula (1b), cristales anhidros de un isómero trans representado con la fórmula (1-trans), y cristales monohidratados de un isómero trans representado con la fórmula (1b-trans).

Descripción de realizaciones

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

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

- 30 Los ejemplos de la sal farmacológicamente aceptable del compuesto (X) pueden incluir clorhidrato, sulfato, bromhidrato, yodhidrato, fosfato, nitrato, benzoato, metanosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, p-toluenosulfonato, acetato, propanoato, oxalato, malonato, succinato, glutarato, adipato, tartrato, maleato, fumarato, malato, y que mandelato.

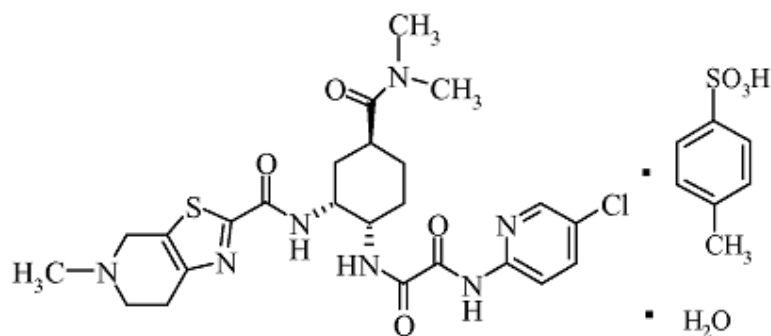
La sal del compuesto (X) es preferentemente clorhidrato o p-toluenosulfonato, de forma particularmente precedente p-toluenosulfonato.

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

- 35 N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida; clorhidrato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida; mono-p-toluenosulfonato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida; y monohidrato de mono-p-toluenosulfonato
- 40 N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida,

de forma particularmente preferente monohidrato de mono-p-toluenosulfonato de N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida representado con la siguiente fórmula (X-a):

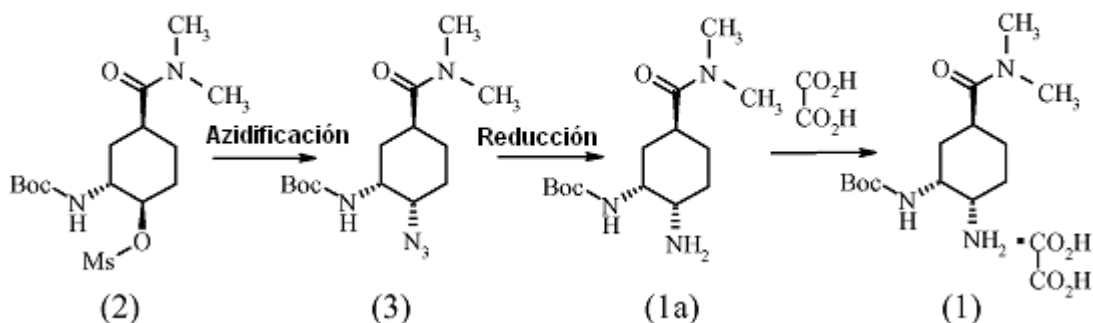
[Fórmula 27]



(X - a)

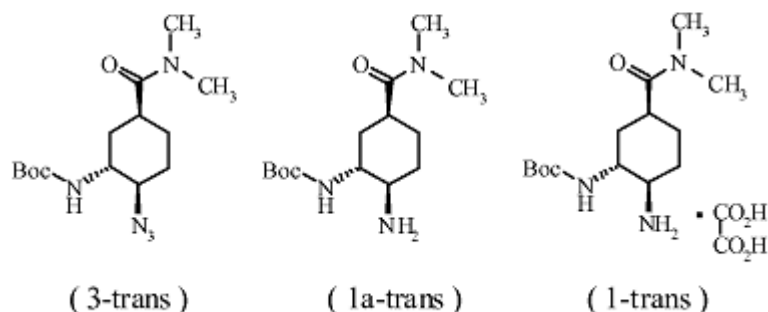
5 Un compuesto de amino representado con la fórmula (1a) se puede producir con un procedimiento que se describe en el folleto de la Publicación Internacional N.º WO 2007/032498. De forma específica, el compuesto (1a) se puede producir mediante la producción del compuesto (3) con la azidificación del compuesto de mesiloxi (2) y posteriormente reduciendo el compuesto de azida (3).

[Fórmula 28]



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

10 En este contexto, se sabe que la etapa de azidificación de este procedimiento de preparación forma el compuesto del isómero trans (3-trans) como un producto secundario, dando como resultado la contaminación del compuesto (3), el compuesto (1a) y su compuesto de oxalato (1) con sus compuestos de isómero trans relacionados (3-trans), (1a-trans), y (1-trans) que se muestran a continuación como productos secundarios a menos que se realicen procedimientos de purificación en cualquier etapa (véase el folleto de la Publicación Internacional N.º WO 2001/74774). En la producción de un compuesto inhibidor de FXa representado con la fórmula (X) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, es importante separar y retirar estos compuestos relacionados de los compuestos intermedios de producción, para mejorar la calidad de los compuestos
 15 farmacéuticos como productos finales. Además, la eficacia de esta separación y retirada es de gran valor para mejorar el rendimiento en la producción a granel.

[Fórmula 29]**[isómeros trans]**

en la que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo.

El folleto de la Publicación Internacional N.º WO 2001/74774 desvela que la producción del compuesto de azida (3) mediante la azidificación del compuesto de mesiloxi (2) formal compuesto (3) en la forma cis de interés así como su compuesto del isómero trans (3-trans) relacionado. A menos que el compuesto (3) se purifique después de la finalización de la etapa de azidificación, el compuesto de amino (1a) obtenido por la reducción del compuesto (3) también incluye su compuesto del isómero trans (1a-trans) relacionado.

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de cristales anhidros de un compuesto altamente puro representado con la fórmula (1), que comprende dos etapas: (Etapa A) y (Etapa B) que se muestran a continuación.

La primera etapa (Etapa A) implica la producción de cristales monohidratados de un compuesto representado con la fórmula (1b). De forma específica con el compuesto de amino (1a) producido a partir del compuesto (2) descrito anteriormente se trata con ácido oxálico anhidro en un disolvente orgánico hidratado para producir cristales monohidratados de un compuesto altamente puro representado con la fórmula (1) con un porcentaje de contenido reducido de su compuesto relacionado.

(A-1): Al compuesto (1a), se añade un disolvente orgánico y agua en cantidades que consiguen un disolvente orgánico hidratado que contiene un 4 % en volumen o más de agua para preparar una suspensión o pasta.

(A-2): La suspensión o pasta se calienta a una temperatura interna de 50 a 70 °C con agitación.

(A-3): Se prepara una solución que contiene ácido oxálico disuelto en un disolvente orgánico y se añade gota a gota en la solución de (A-2) de 1 a 2 horas en un intervalo de temperatura interna de 50 a 70 °C para preparar una suspensión o pasta.

(A-4): Después de finalizar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agita de 2 a 5 horas en el intervalo de 50 a 70 °C.

(A-5): La mezcla de reacción se enfría de 20 a 40 °C con agitación.

(A-6): Los cristales precipitados se recogen por filtración, se lavan con un disolvente orgánico, y a continuación se secan.

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán los respectivos aspectos preferentes de las Etapas (A-1) a (A-6).

El disolvente orgánico en la Etapa (A-1) puede ser un disolvente orgánico individual o un disolvente mixto de disolventes orgánicos que tienen solubilidad en agua. Los ejemplos de los mismos pueden incluir un disolvente o un disolvente mixto de dos o más seleccionados entre disolventes de acetato de alquilo C1-C5, disolventes de alcohol C1-C8 lineal o ramificado, disolventes de cetona C1-C6, disolventes de tolueno, y disolventes de nitrilo C2-C5. Los ejemplos de los disolventes de acetato de alquilo C1-C5 pueden incluir acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, y acetato de pentilo. Los disolventes de alcohol C1-C8 lineal o ramificado pueden ser alcoholes lineales o ramificados con 1 a 8 átomos de carbono, y los ejemplos de los mismos pueden incluir metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, pentanol, hexanol, heptanol, y octanol. Los ejemplos de los disolventes de cetona C1-C6 pueden incluir acetona, metil etil cetona, dietil cetona, metil isopropil cetona, metil isobutil cetona, y ciclohexanona. Los ejemplos de los disolventes de tolueno pueden incluir tolueno y xileno. Los ejemplos de los disolventes de nitrilo C2-C5 pueden incluir acetonitrilo, propionitrilo, y butironitrilo. Estos disolventes orgánicos se pueden usar solos o como una mezcla de dos o más de los mismos. Dado que en esta etapa se añade agua, el disolvente orgánico mencionado anteriormente es preferentemente miscible con agua. Entre estos disolventes orgánicos, son preferentes acetonitrilo y tolueno. El acetonitrilo es particularmente preferente como un disolvente orgánico individual. El porcentaje de contenido de agua del disolvente

orgánico hidratado para la producción de cristales hidratados puede ser de un 4 % en volumen (v/v) o superior y es preferentemente de aproximadamente un 4 a un 10 % en volumen (v/v), más preferentemente de aproximadamente un 4 a un 6 % en volumen (v/v). La cantidad total de los disolventes usados se puede ajustar en el intervalo de 5 a 30 partes en volumen (V/P), preferentemente en el intervalo de 7 a 15 partes en volumen (V/P), con respecto a 1 parte del compuesto (1a).

La temperatura interna en la Etapa (A-2) está preferentemente en el intervalo de 50 a 70 °C, más preferentemente a aproximadamente 60 ± 5 °C. La mezcla se puede agitar en un estado de suspensión o pasta e.

El ácido oxálico anhidro disponible en el mercado se puede usar como el ácido oxálico en la Etapa (A-3). La cantidad del ácido oxálico anhidro usada es preferentemente de 0,8 a 1 equivalentes molares, más preferentemente 0,9 equivalentes molares, con respecto al compuesto (1a). El ácido oxálico anhidro se añade gota a gota en forma de una solución. El disolvente usado en la Etapa (A-1) se puede usar para la solución de ácido oxálico anhidro, y el acetonitrilo es preferente. La cantidad del disolvente basada en la solución de ácido oxálico anhidro está preferentemente en el intervalo de 2 a 5 partes en volumen (de 2 a 5 V/P), más preferentemente aproximadamente 3 partes en volumen (3 V/P), con respecto a 1 parte del compuesto (1a). La temperatura a la que la solución de ácido oxálico anhidro se añade gota a gota se eleva preferentemente para mejorar la operabilidad de la agitación de la solución de reacción. Más preferentemente, el calentamiento en la Etapa (A-2) se mantiene. De forma específica, la temperatura interna de la solución de reacción está más preferentemente en el intervalo de 50 a 70 °C, incluso más preferentemente a aproximadamente 60 ± 5 °C. El tiempo con respecto al que se añade la solución de ácido oxálico anhidro gota a gota es preferentemente de aproximadamente 1 a 2 horas, más preferentemente aproximadamente 1 hora.

La Etapa (A-4) se realiza preferentemente con calentamiento para evitar que evolucione la cristalización después de finalizar la adición gota a gota de la solución de ácido oxálico anhidro para reducir el rendimiento de la agitación. La temperatura de calentamiento está preferentemente en el intervalo de 50 a 70 °C, más preferentemente aproximadamente 60 ± 5 °C, en términos de la temperatura interna de la solución de reacción al igual que en las Etapas (A-2) y (A-3) descritas anteriormente. El tiempo de aplicación es de 2 a 5 horas, más preferentemente de 2 a 3 horas. En este contexto, la (Etapa A) es la etapa de producción de cristales monohidratados de un compuesto representado con la fórmula (1b) y de este modo se puede conseguir una eficacia de agitación favorable y una reducción del tiempo de agitación debido a menos contaminación por una porción amorfa que con la que se usa en los procedimientos convencionales.

La Etapa (A-5) es la etapa de enfriamiento de la solución de reacción para completar la cristalización y recoger los cristales por filtración. La temperatura de enfriamiento está preferentemente en el intervalo de 20 a 40 °C, más preferentemente a aproximadamente 30 °C, en términos de la temperatura interna de la solución de reacción para mantener el rendimiento de la filtración. La filtración se puede realizar mediante filtración natural habitual o filtración a presión reducida.

La Etapa (A-6) implica recoger los cristales precipitados por filtración, y lavar los cristales, seguido de secado. El disolvente usado en el lavado puede ser cualquiera de los disolventes usados anteriormente y preferentemente es acetonitrilo. La cantidad del disolvente usado en el lavado es preferentemente de aproximadamente 1 arte en volumen (V/P) con respecto a 1 parte del compuesto (1a). Los cristales recogidos por filtración se secan y se usan en la (Etapa B) posterior.

Se puede confirmar que los cristales monohidratados del compuesto representado con la fórmula (1b) producidos en la (Etapa A) precedente incluyen dos tipos de polimorfos cristalinos. Estos dos tipos de polimorfos cristalinos se pueden preparar, como se describe posteriormente en los Ejemplos, como: cristales monohidratados en la Forma 2 que tienen picos característicos a ángulos de difracción (2θ) de 7,0 y 22,9° (± 0,2°) en difracción de rayos X con el procedimiento de polvo y presentan un patrón que se muestra en la Figura 4 en espectros de difracción de rayos X con el procedimiento de polvo; y cristales monohidratados en la Forma 1 que tienen picos característicos a ángulos de difracción (2θ) de 8,5 y 26,5° (± 0,2°) en difracción de rayos X con el procedimiento de polvo y presentan un patrón que se muestra en la Figura 3 en espectros de difracción de rayos X con el procedimiento de polvo. El aspecto preferente del procedimiento de producción en la (Etapa A) puede producir de forma selectiva cristales monohidratados del compuesto representado con la fórmula (1b) en la Forma 2, que sirven como un material de partida más preferente en la siguiente (Etapa B).

La siguiente etapa (Etapa B) implica agitar los cristales monohidratados del compuesto representado con la fórmula (1b) en un disolvente orgánico con un contenido de agua inferior a un 1 % en peso con calentamiento to produce cristales anhidros de un compuesto representado con la fórmula (1) basándose en la transformación del cristal.

En la presente memoria descriptiva, "transformación del cristal" se refiere al cambio de una estructura cristalina en otra a través de la barrera (umbral) de su energía de estabilización por medio de energía externa, por ejemplo, calentamiento. Este suceso se produce en presencia de polimorfo se cristalinos en cristales compuestos. Las técnicas condiciones para preparar de forma selectiva un polimorfo causando "transformación del cristal" a menudo difieren dependiendo de los compuestos.

(B-1): Un disolvente se añade a los cristales monohidratados del compuesto representado con la fórmula (1b) producido en la primera etapa (Etapa A), y se permite que el sistema de reacción mantenga el estado anhidro del disolvente y evita la incorporación de agua en el mismo para preparar una suspensión o pasta en la que el contenido de agua del disolvente se mantiene a menos de un 1 % (1 % en peso).

(B-2): La suspensión o pasta se calienta a una temperatura interna de 60 a 80 °C, y se agita después de confirmar que el disolvente tiene un contenido de agua inferior a un 1 % en peso.

(B-3): El disolvente se separa por destilación a presión reducida mediante calentamiento a una temperatura interna de 40 °C o más elevada y una temperatura externa de 80 °C o inferior para deshidratar por vía azeotrópica el agua en el disolvente de reacción y de ese modo disminuir el volumen total del disolvente usado a la mitad o más para ajustar el contenido de agua del disolvente en la mezcla de reacción hasta menos de un 0,2 % en peso.

(B-4): A esto se añade un disolvente en la misma cantidad que la cantidad separada por destilación, y la solución mezclada se agita a una temperatura interna de 40 a 75 °C después de confirmar que el disolvente en la mezcla de reacción tiene un contenido de agua inferior a un 0,2 % en peso. Para mantener el contenido de agua a menos de un 0,2 % en peso, se permite que el sistema de reacción mantenga el estado anhidro del disolvente añadido y evitar la incorporación de humedad externa en el mismo.

(B-5): La solución mezclada se enfría de 20 a 40 °C con su contenido de agua mantenido a menos de un 0,2 % en peso. Esta reacción se puede realizar en una atmósfera de gas inerte con baja humedad (contenido de agua) para evitar que el sistema de reacción incorpore humedad externa en el mismo durante el enfriamiento.

(B-6): Los cristales precipitados se recogen, se lavan con el disolvente usado y a continuación se secan.

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán los aspectos preferentes respectivos de las Etapas (B-1) a (B-6).

La Etapa (B-1) implica la adición de un disolvente a los cristales monohidratados representados con la fórmula (1b) producidos en la primera etapa (Etapa A) para preparar una suspensión o pasta. El disolvente usado puede ser un disolvente orgánico individual o mixto. Dado que la segunda etapa (Etapa B) es la etapa de producción de los cristales anhidros, es preferente un disolvente orgánico anhidro. Un disolvente orgánico anhidro disponible en el mercado se puede usar como el disolvente orgánico anhidro.

Se puede usar un disolvente orgánico individual o un disolvente mixto de disolventes orgánicos. Los ejemplos de los mismos pueden incluir un disolvente o un disolvente mixto de dos o más seleccionados entre disolventes de acetato de alquilo C1-C5, disolventes de alcohol C1-C8 lineal o ramificado, disolventes de cetona C1-C6, disolventes de tolueno, y disolventes de nitrilo C2-C5. Los ejemplos específicos de estos disolventes son como se han definido anteriormente. Estos disolventes orgánicos se pueden usar solos o como una mezcla de dos o más de los mismos. Dado que esta etapa requiere un contenido de agua bajo, se puede usar un disolvente orgánico anhidro disponible en el mercado. Entre estos disolventes orgánicos, son preferentes acetonitrilo, tolueno, o un disolvente mixto de acetonitrilo y tolueno, y el acetonitrilo es particularmente preferente. La cantidad del disolvente usada está preferentemente en el intervalo de 5 a 30 partes en volumen (V/P), más preferentemente de 7 a 10 partes en volumen (V/P), con respecto a 1 parte del compuesto (1b).

En este contexto, se puede confirmar que el disolvente tiene un contenido de agua inferior a un 1 % (1 % en peso) mediante un procedimiento conocido en la técnica para medir el contenido de agua de un disolvente, por ejemplo, el procedimiento de Karl Fischer, y se puede confirmar usando un aparato de medición disponible en el mercado tal como un aparato de valoración de humedad de Karl Fischer.

La Etapa (B-2) es la etapa de calentamiento y agitación de la suspensión o pasta (B-1). Esta etapa hace que la transformación del cristal evolucione. La temperatura de agitación para la transformación del cristal está en un intervalo de temperatura interna de 70 a 75 °C. Es necesario que el tiempo y agitación sea de 1 hora o superior y es preferentemente de aproximadamente 1 a 5 horas. En este contexto, el contenido de agua del disolvente en la solución mixta para o durante la agitación en las Etapas (B-1) y (B-2) se mantiene por debajo de un 1 % en peso para transformar los cristales monohidratados del compuesto representado con la fórmula (1b) en los cristales anhidros del compuesto representado con la fórmula (1). Para mantener el contenido de agua del disolvente por debajo de un 1 % en peso, se puede permitir que el sistema de reacción mantenga el estado anhidro del disolvente y evitar la incorporación de humedad externa en el mismo.

La Etapa (B-3) implica la separación por destilación del disolvente mediante concentración. La temperatura a la que el disolvente se separa por destilación mediante concentración es una temperatura interna de 40 a 75 °C y una temperatura externa de 80 °C o inferior, más preferentemente una temperatura interna de 45 a 60 °C y una temperatura externa de 80 °C o inferior. El disolvente se puede separar por destilación mediante concentración a presión reducida o presión normal, preferentemente a presión reducida. El disolvente preferentemente se separa por destilación mediante concentración de 1/2 a un 4/7 de la cantidad total del disolvente. De forma específica, esta separación por destilación mediante concentración disminuye preferentemente la cantidad del disolvente añadida en la Etapa (B-1) a la mitad o más. Este procedimiento de separación por destilación mediante concentración disminuye la cantidad de agua (contenido de agua) en el sistema de solución mixta mediante destilación azeotrópica con el disolvente orgánico y evita que los cristales anhidros se vuelvan a hidratar en cristales monohidratados. El contenido de agua del disolvente en la solución mixta es inferior a un 0,2 % en peso, más preferentemente 0,15 % en peso o

inferior.

5 La Etapa (B-4) implica la adición de un disolvente en la misma cantidad que la cantidad separada por destilación mediante concentración en la Etapa (B-3) manteniendo la temperatura de calentamiento de la Etapa (B-3), seguido de achicamiento. El disolvente añadido puede ser el mismo o diferente del disolvente separado por destilación o puede ser un disolvente mixto. El disolvente añadido es preferentemente un disolvente individual o mixto de acetonitrilo, metanol, y tolueno, más preferentemente un disolvente individual o mixto de acetonitrilo y tolueno, de forma particularmente preferente un disolvente individual de of acetonitrilo. Después de la adición del disolvente, la suspensión o pasta se agita preferentemente a la misma temperatura que se ha usado anteriormente durante aproximadamente 1 hora.

10 La Etapa (B-5) implica el enfriamiento de la solución mixta suplementada de este modo con el disolvente y agitada en la Etapa (B-4). El enfriamiento se puede realizar mediante enfriamiento del reactor desde la parte externa con agua o similar o permitiendo que se enfríe de forma espontánea, dando como resultado una temperatura interna en el intervalo de 20 a 40 °C. En el procedimiento en la Etapa (B-4) y en el procedimiento de enfriamiento en la Etapa (B-5), el contenido de agua del disolvente en la solución mixta se mantiene a menos de un 0,2 % en peso, más preferentemente un 0,15 % en peso o inferior. Un procedimiento preferente adoptado para mantener el contenido de agua a menos de un 0,2 % en peso es, por ejemplo, realizar los procedimientos de reacción en una atmósfera de gas inerte, como se ha descrito anteriormente. El contenido de agua del disolvente mantenido de este modo a menos de un 0,2 % en peso, más preferentemente un 0,15 % en peso o inferior, evitar que los cristales anhidros del compuesto representado con la fórmula (1) se vuelvan a hidratar y transformar en los cristales monohidratados del compuesto representados con la fórmula (1b). Por lo tanto, la el tiempo de agitación en la Etapa (B-5) no es particularmente importante, y la agitación se puede realizar durante un periodo de tiempo apropiado para el programa de producción.

25 La Etapa (B-6) implica la recogida de los cristales precipitados por filtración, y el lavado de los cristales, seguido de secado. El disolvente usado en el lavado puede ser el disolvente usado anteriormente y es preferentemente acetonitrilo. La cantidad del disolvente usada en el lavado preferentemente es de aproximadamente 1 parte en volumen (V/P) con respecto a 1 parte del compuesto (1b). El secado se puede realizar a presión normal o presión reducida, preferentemente a una temperatura de aproximadamente 40 °C. En este contexto, los cristales anhidros de interés del compuesto representado con la fórmula (1) secados de este modo se pueden obtener con un rendimiento global de un 60 % o superior basándose en el compuesto (1b).

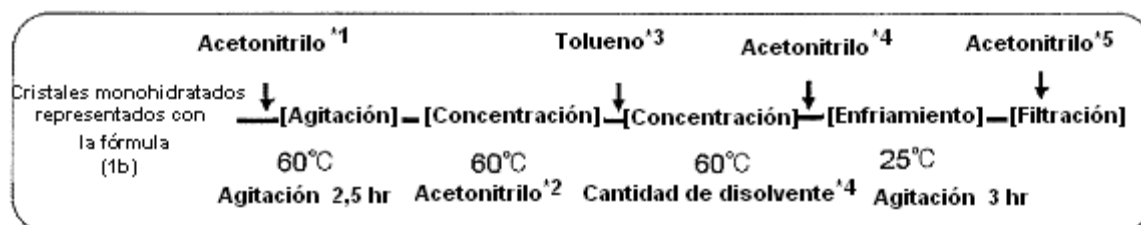
30 Se puede confirmar que los cristales anhidros del compuesto representados con la fórmula (1) producidos en la (Etapa B) precedente incluyen dos tipos de polimorfos cristalinos. Estos dos tipos de polimorfos cristalinos se pueden preparar, como se describe posteriormente en los Ejemplos, como: cristales anhidros en la Forma 1 que tienen picos característicos a ángulos de difracción (2θ) de 5,1 y 20,4° ($\pm 0,2^\circ$) en difracción de rayos X con el procedimiento de polvo y presentan un patrón que se muestra en la Figura 1 en espectros de difracción de rayos X con el procedimiento de polvo; y cristales anhidros en la Forma 2 que tienen picos característicos a ángulos de difracción (2θ) de 5,6 y 27,7° ($\pm 0,2^\circ$) en difracción de rayos X con el procedimiento de polvo y presentan un patrón que se muestra en la Figura 2 en espectros de difracción de rayos X con el procedimiento de polvo. El aspecto preferente del procedimiento de producción en la (Etapa B) puede producir de forma selectiva cristales anhidros en la Forma 2 del compuesto representado con la fórmula (1), que son mucho menos higroscópicos y más preferentes, entre los polimorfos cristalinos, como se muestra en los Ejemplos.

45 Un procedimiento alternativo de la segunda etapa (Etapa B) implica el secado de los cristales monohidratados del compuesto representado con la fórmula (1b) a presión reducida con calentamiento a 40 °C para obtener un compuesto representado con la fórmula (1) en forma de un sonido seco que tiene sustancialmente el mismo contenido de agua que en los cristales anhidros del compuesto representados con la fórmula (1) y se puede usar en el procedimiento de producción posterior. Sin embargo, este procedimiento alternativo no se puede adoptar como un procedimiento para producir con costos intermedios farmacéuticos reales, debido a un periodo de tiempo excesivamente largo para el secado y una baja reproducibilidad a escala industrial, aunque se puede realizar a un nivel de laboratorio a pequeña escala. Como alternativa, la segunda etapa (Etapa B) puede implicar el tratamiento de los cristales monohidratados representados con la fórmula (1b) con una base para formar la forma libre (1a), que a continuación se somete a procedimientos de extracción con un disolvente orgánico tal como tolueno, seguido de procedimientos de concentración de los extractos para obtener la forma libre (1a) con un bajo contenido de agua. Sin embargo, este enfoque presenta una eficacia de extracción del compuesto (1a) excesivamente baja y una operabilidad y rendimientos significativamente reducidos.

55 Una característica de la presente invención es producir, con pureza elevada con rendimientos elevados en comparación con procedimientos convencionales, cristales anhidros de un compuesto representados con la fórmula (1) que es un compuesto intermedio importante para la producción del compuesto inhibidor de FXa (X) o el compuesto (X-a), por medio de la etapa de producción de los cristales monohidratados de un compuesto altamente puro representado con la fórmula (1b) usando la diferencia de solubilidad en agua entre el isómero cis y el isómero trans (1-trans) de los cristales monohidratados del compuesto representado con la fórmula (1b) y posteriormente la transformación de los cristales monohidratados del compuesto representados con la fórmula (1b) en los cristales anhidros del compuesto representado con la fórmula (1).

Una característica de la presente invención es la segunda etapa (Etapa B) que implica la producción de cristales anhidros del compuesto representado con la fórmula (1) mediante transformación cristalina de los cristales monohidratados del compuesto representado con la fórmula (1b). Los ejemplos específicos de un aspecto preferente de la segunda etapa (Etapa B) pueden incluir el siguiente esquema de operación:

[Expresión 1]



5

*1: Se añaden 10 partes en volumen (V/P) de acetonitrilo con respecto a 1 parte del compuesto (1b). El contenido de agua del disolvente de acetonitrilo se mantiene a un 1 % en peso o inferior. < Cantidad total del disolvente: 10 partes en volumen con respecto al mismo >

10 *2: La mitad de la cantidad (V) de acetonitrilo añadida en *1 se separa por destilación mediante concentración a la mitad de la cantidad (V). Éste procedimiento de concentración también puede separar por destilación y la paz de cristalización eliminada mediante la transformación del cristal. Por lo tanto, el disolvente de acetonitrilo residual tiene un contenido de agua inferior a un 0,2 % en peso. < Cantidad total del disolvente: 5 partes en volumen >

15 *3: El tolueno se añade a esto en una cantidad que corresponde a la cantidad separada por destilación mediante concentración en *2. < Cantidad total del disolvente: 10 partes en volumen >

*4: El disolvente se separa por destilación mediante concentración en 3/10 de la cantidad inicial (10 partes en volumen). Después de la concentración, el tolueno con ebullición elevada permanece en una cantidad 3/10 de la cantidad inicial. < Cantidad total del disolvente: 3 partes en volumen >

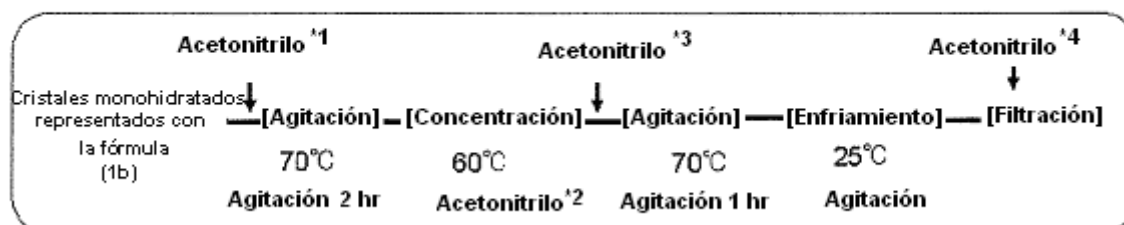
20 *5: El acetonitrilo se añade a esto en la misma cantidad que la cantidad separada por destilación mediante concentración en *4. Después de la adición, el cosolvente de acetonitrilo/tolueno tiene un contenido de agua inferior a un 0,2 % en peso. < Cantidad total del disolvente: 10 partes en volumen >

*6: Los cristales recogidos por filtración se lavan con 1 parte en volumen (V/P) de acetonitrilo con respecto a 1 parte del compuesto (1b).

25 Este aspecto preferente de la (Etapa B) puede producir de forma selectiva cristales anhidros en la Forma 2 del compuesto representado con la fórmula (1), uno de los polimorfos cristalinos preferentes.

Los ejemplos específicos de un aspecto más preferente de la segunda etapa (Etapa B), una característica de la presente invención, pueden incluir el siguiente esquema de operación:

[Expresión 2]



30 *1: Se añaden 7 partes en volumen (V/P) de acetonitrilo con respecto a 1 parte del compuesto (1b). El contenido de agua del disolvente de acetonitrilo se mantiene a un 1 % en peso o inferior. < Cantidad total del disolvente: 7 partes en volumen con respecto al mismo >

35 *2: El acetonitrilo añadido en *1 se separa por destilación mediante concentración en 4/7 del volumen (V). Este procedimiento de concentración también puede separar por destilación el agua de cristalización eliminada mediante la transformación del cristal. Por lo tanto, el disolvente de acetonitrilo residual tiene un contenido de agua inferior a un 0,2 % en peso. < Cantidad total del disolvente: 3/7 partes en volumen >

*3: El acetonitrilo se añade a esto en la misma cantidad que la cantidad separada por destilación mediante

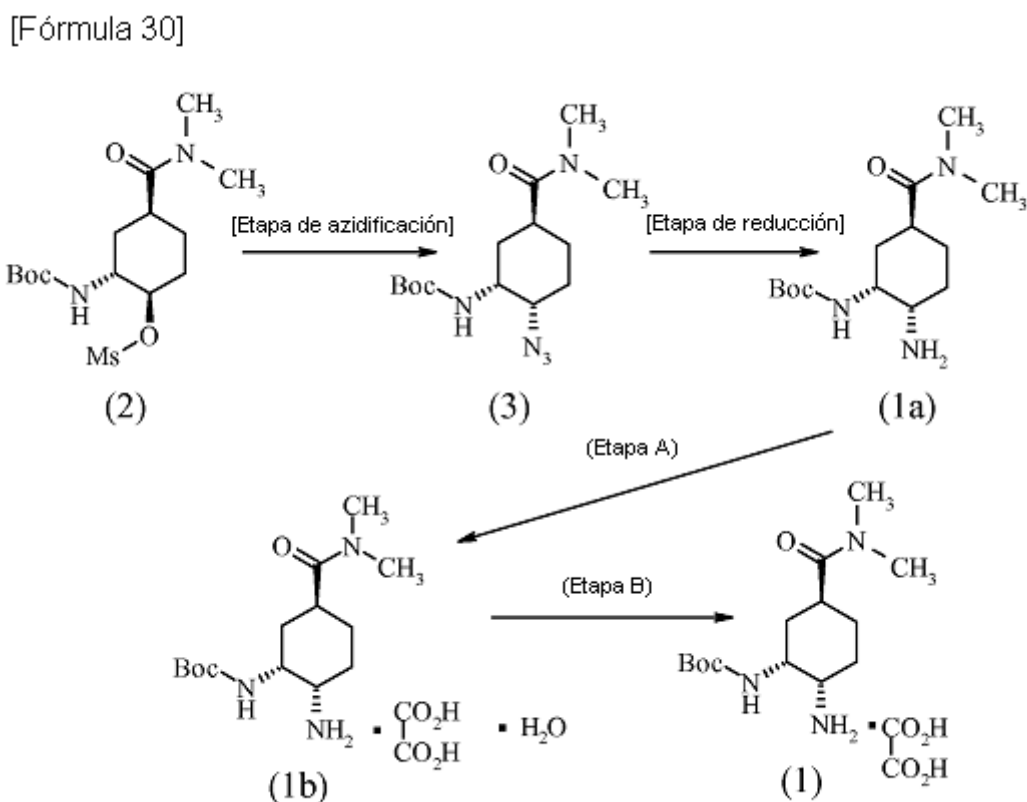
concentración en *2. Después de la adición, el disolvente de acetonitrilo residual tiene un contenido de agua inferior a un 0,2 % en peso. <Cantidad total del disolvente: 7 partes en volumen >

*4: Los cristales recogidos por filtración se lavan con 1 parte en volumen (V/P) de acetonitrilo con respecto a 1 parte del compuesto (1b).

- 5 Este aspecto más preferente de la (Etapa B) puede producir de forma selectiva cristales anhidros en la Forma 2 del compuesto representado con la fórmula (1), uno de los polimorfos cristalinos preferentes.

La presente divulgación proporciona un procedimiento para la preparación de cristales anhidros de un compuesto representado con la fórmula (1) por medio de cristales monohidratados de un compuesto representado con la fórmula (1b) a partir del compuesto (2) y mediante transformación cristalina del mismo, como se muestra en el esquema que sigue a continuación:

10



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

[Etapa de azidificación]: El compuesto (2) se trata con un reactivo de azidificación en un disolvente para producir el compuesto (3).

- 15 Una sal de amonio cuaternario y una sal de azida metálica se añaden a agua para preparar una solución acuosa de un complejo de reactivo de azidificación que comprende sal de amonio cuaternario-sal de azida metálica. Posteriormente la solución acuosa se deshidrata usando un disolvente de hidrocarburo aromático para formar una solución mixta del complejo de reactivo de azidificación que comprende sal de amonio cuaternario-sal de azida metálica y el disolvente de hidrocarburo aromático con un contenido de agua de un 0,2 % en peso o inferior.
- 20 Posteriormente, el compuesto (2) se trata con esta solución mixta para producir el compuesto (3).

La sal de amonio cuaternario es preferentemente una sal de amonio cuaternario de una alquilamina o una sal de piridinio, específicamente de forma particularmente preferente cloruro de amonio, cloruro de 1-dodecilmiridinio (también conocido como cloruro de 1-laurilpiridinio), o similares. La sal de azida metálica es preferentemente una sal de azida metálica de álcali, más preferentemente azida sódica o azida de litio, de forma particularmente preferente azida sódica.

25

La cantidad de la sal de amonio cuaternario usada es preferentemente de aproximadamente 0,5 equivalentes molares con respecto al compuesto (2), y la cantidad de la sal de azida metálica usada es preferentemente de aproximadamente 2,0 equivalentes molares con respecto al compuesto (2), aunque estas cantidades no se limitan a estos intervalos en modo alguno.

La cantidad de agua usada para preparar un complejo de reactivo de azidificación a partir de la sal de amonio cuaternario y la sal de azida metálica es preferentemente de aproximadamente 1 a 2 partes en volumen [1,0 (v/p)] con respecto a 1 parte en peso del compuesto (2), aunque la cantidad no se limita a este intervalo en modo alguno.

5 El agua se usa preferentemente en una cantidad pequeña para su retirada mediante el procedimiento de deshidratación azeotrópica posterior. La temperatura para preparar el complejo de reactivo de azidificación puede ser la temperatura ambiente y está preferentemente en el intervalo de 20 a 40 °C. La deshidratación significa deshidratación azeotrópica usando un disolvente orgánico para azeotropía de agua y es preferentemente deshidratación azeotrópica usando un disolvente de hidrocarburo aromático. El disolvente de hidrocarburo aromático es preferentemente benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, y diclorobenceno. Estos disolventes se pueden usar
10 solos (uno de los mismos) o como un disolvente mixto en el que se mezclan dos o más de los mismos. El disolvente de hidrocarburo aromático más preferentemente es el tolueno. El contenido de agua se ajusta preferentemente a menos de un 0,2 % en peso, más preferentemente un 0,1 % en peso o inferior, mediante deshidratación azeotrópica.

Preferentemente con el compuesto (2) se añade posteriormente a la solución mixta del complejo de to reactivo de azidificación y el disolvente de hidrocarburo aromático, y la mezcla de reacción se trata a su temperatura interna de
15 70 °C durante aproximadamente 18 horas con agitación.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se trata preferentemente con una solución acuosa de álcali como un procedimiento de tratamiento. Una solución del compuesto (3) en hidrocarburo aromático se prepara por extracción con un disolvente de hidrocarburo aromático. El disolvente de hidrocarburo aromático más preferente es el tolueno. Los ejemplos específicos de la producción pueden incluir un procedimiento que se describe
20 en el Ejemplo de Referencia 2.

[Etapa de reducción]: Esta etapa implica la reducción del compuesto (3) para producir el compuesto amino (1a). Se puede usar un procedimiento que se describe en el folleto de la Publicación Internacional N.º WO 2007/032498. El compuesto (1a) se puede obtener mediante la hidrogenólisis del compuesto (3) en presencia de un catalizador metálico y una fuente de hidrógeno en un disolvente. Como disolvente se pueden usar diversos disolventes. El
25 disolvente es preferentemente un disolvente de alcohol que tenga de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol (IPA), n-butanol, o t-butanol, de forma particularmente preferente metanol o etanol. La temperatura de reacción es preferentemente de temperatura ambiente a 70 °C. La fuente de hidrógeno es preferentemente ácido fórmico o formiato, de forma particularmente preferentemente formiato amónico. El formiato amónico se puede usar en el intervalo de aproximadamente 5 a 10 partes en moles con respecto a 1 parte en moles del compuesto (3). El catalizador metálico puede ser cualquier catalizador metálico usado habitualmente en este tipo de hidrogenólisis, y los ejemplos del mismo pueden incluir paladio-carbono, níquel Raney, y cobalto Raney. El paladio-carbono es preferente.
30

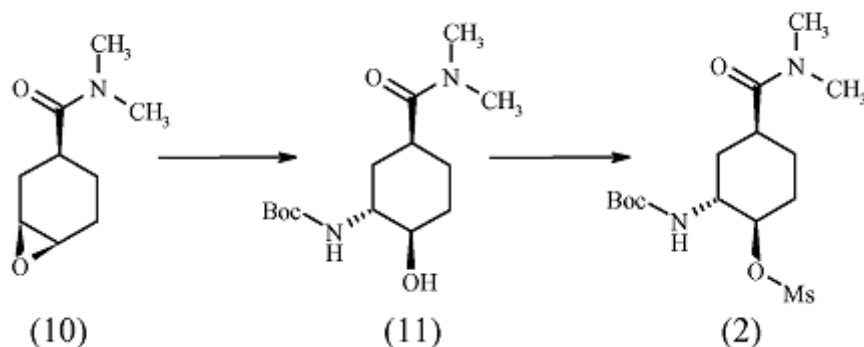
(Etapa A) y (Etapa B): Estas etapas se realizan de la misma manera que la (Etapa A) y la (Etapa B) descritas anteriormente.

35 Un aspecto específico de la característica de la presente invención, es decir, la producción de cristales anhidros de un compuesto representado con la fórmula (1) por medio de cristales monohidratados de un compuesto representado con la fórmula (1b) a partir del compuesto (2) y mediante la transformación cristalina del mismo se describirá posteriormente en los El compuesto Ejemplos.

40 El compuesto (2) (derivado de metanosulfonilo) descrito anteriormente se puede producir, por ejemplo, como se muestra en el [Esquema 1] que sigue a continuación. Los ejemplos específicos de la producción pueden incluir un procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 1.

De forma específica, el compuesto (2) se puede producir mediante la producción del compuesto (11) a partir del compuesto (10) y metanosulfonilando el compuesto (11). Los compuestos (10) y (11) se pueden producir mediante los procedimientos que se describen en el folleto de la Publicación Internacional N.º WO 2007/032498.

[Fórmula 31]



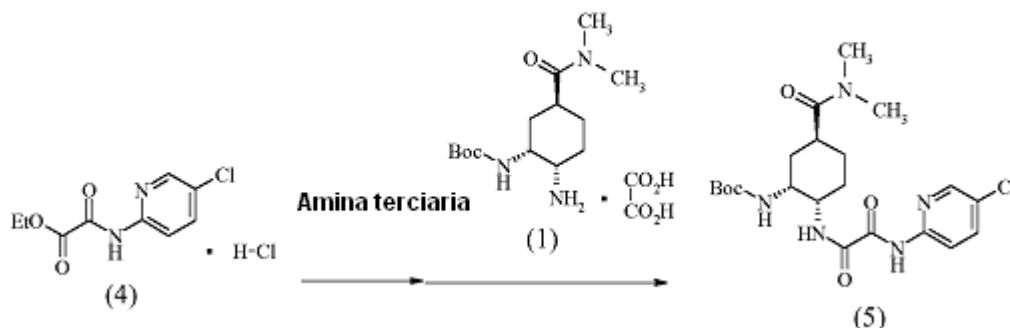
en la que Ms representa un grupo metanosulfonilo; y Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo.

Los cristales anhidros altamente puros representados con la fórmula (1) producidos en la presente invención se pueden usar para producir el compuesto inhibidor de FXa (X) o el compuesto (X-a) como se muestra a continuación.

5 El uso de los cristales anhidros del compuesto altamente puro representado con la fórmula (1) permite la producción del compuesto (X) o el compuesto (X-a) altamente puros.

El compuesto (5) (derivado de amida) se puede producir a partir de los cristales anhidros del compuesto altamente puro representado con la fórmula (1) en presencia de amina terciaria, como se muestra en el esquema que sigue a continuación:

[Fórmula 32]



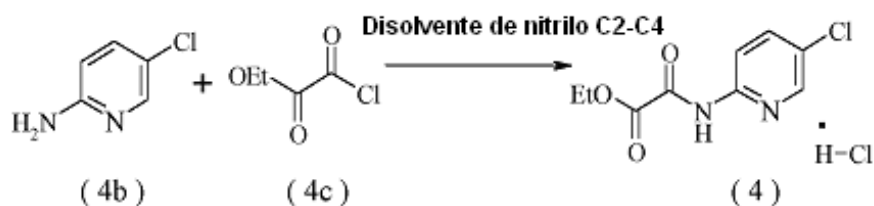
10

en el que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo.

El compuesto (4) se puede producir como se muestra a continuación. Los ejemplos específicos de la producción pueden incluir el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4. De forma específica, el compuesto (4) se puede producir mediante la adición de un derivado de anilina disponible en el mercado como el compuesto (4b) al compuesto (4c) en un disolvente de nitrilo C2-C4 con agitación.

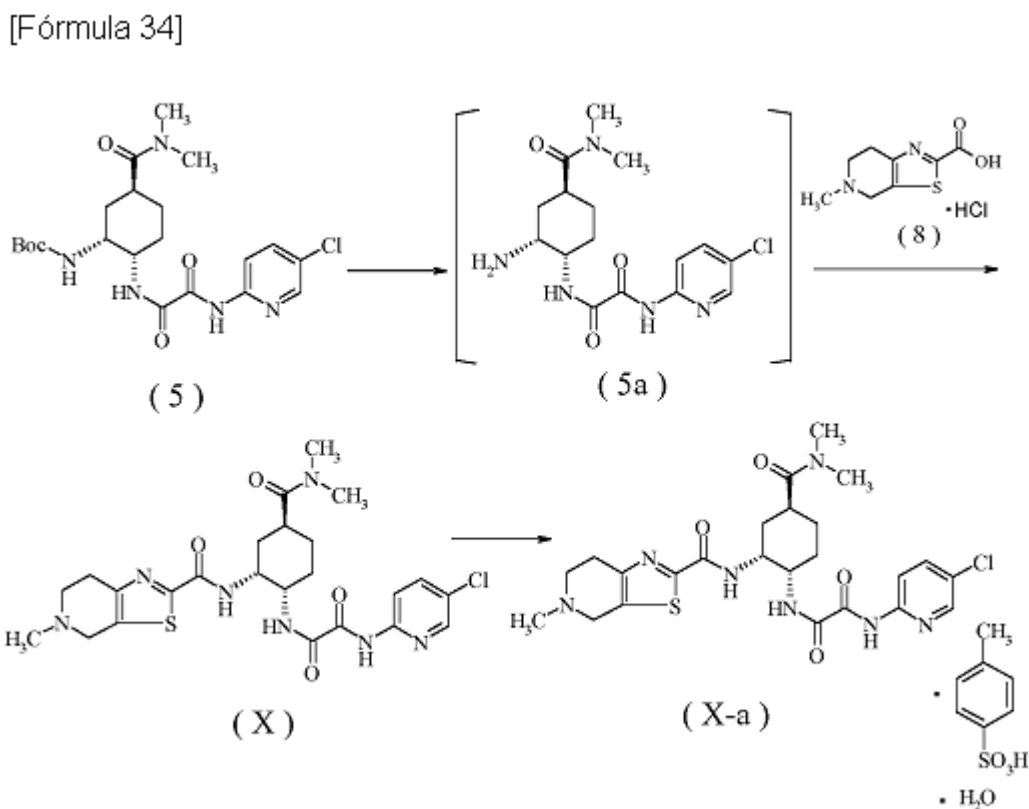
15

[Fórmula 33]



Los ejemplos del disolvente de nitrilo C2-C4 usados en esta reacción pueden incluir acetonitrilo, propionitrilo, y butironitrilo. El acetonitrilo es preferente. La cantidad del disolvente usada está preferentemente en el intervalo de 10 a 17 partes en volumen [de 10 a 17 (V/P)] con respecto a 1 parte en peso del compuesto (4b). La cantidad del compuesto (4c) usada está de forma estequiométricamente preferente en el intervalo de 1,06 a 1,21 equivalentes molares con respecto al compuesto (4b). La temperatura de reacción está preferentemente en el intervalo de 40 a 80 °C. El tiempo de reacción es preferentemente de 1 hora o superior, más preferentemente de aproximadamente 1 a 7 horas. El compuesto (4) producido de este modo se puede aislar permitiendo que el compuesto (4) cristalice y recogiendo los cristales por filtración. La temperatura de cristalización está preferentemente en el intervalo de -25 a 35 °C. Los cristales del compuesto (4) se pueden aislar mediante recogida por filtración. El compuesto (4) recogido por filtración se puede usar en un estado seco (forma seca) después de su secado a presión normal o a presión reducida o se puede usar en un estado húmedo (forma húmeda).

El compuesto inhibidor de FXa (X) altamente puro y el compuesto representado con la fórmula (X-a) (monohidrato de mono-p-toluenosulfonato del compuesto (X)) se pueden producir con un procedimiento desvelado en la Bibliografía de Patente 1 o 3 usando el compuesto (5) producido a partir de los cristales anhidros del compuesto representado con la fórmula (1). De forma específica, estos compuestos se pueden producir como se muestra en el esquema que sigue a continuación y en los Ejemplos de Referencia 6 y 7 que se describen posteriormente:



en la que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo.

Los cristales anhidros del compuesto (1) altamente puro se pueden usar para producir el compuesto inhibidor de FXa (X) altamente puro y el compuesto (X-a) (monohidrato de mono-p-toluenosulfonato del compuesto (X)).

La pureza del compuesto (X-a) producido con el procedimiento de preparación de la presente invención se midió de forma cuantitativa de acuerdo con un procedimiento de rutina usando la HPLC habitual sobre la base de las áreas de los picos de los compuestos relacionados obtenidos a partir del procedimiento de producción, impurezas, etc. Para el análisis cuantitativo en HPLC se usó una columna de fase normal, una columna de fase inversa o una columna quiral de la misma disponibles en el mercado. Un sistema de disolvente cuyo tiempo de retención (t_R) no se superponía con los de los compuestos o impurezas relacionados se seleccionó para su uso como fase móvil. Además, se produjeron los respectivos patrones puros de los compuestos e impurezas relacionados, y se prepararon curvas de calibración para la cuantificación de estos compuestos e impurezas relacionados. La pureza del compuesto (X-a) producido con el procedimiento de producción de la presente invención se analizó sobre la base de las curvas de calibración. Como resultado, el componente en masa (X-a) producido con el procedimiento de producción de la presente invención estaba libre de compuestos o impurezas relacionados cada uno individualmente superando un 0,1% en peso. La cantidad total de los compuestos e impurezas relacionados era de

aproximadamente un the 0,17 a un 0,19 % en peso en dos lotes medidos, aunque en cierto modo diferente dependiendo de los lotes de producción.

- 5 La pureza del compuesto (X-a) producido con el procedimiento de traducción de la presente invención es preferentemente de un 98,5 % en peso o superior, 99,0 % en peso o superior, 99,30 % en peso o superior, 99,50 % en peso o superior, 99,60 % en peso o superior, 99,70 % en peso o superior, 99,75 % en peso o superior, 99,80 % en peso o superior, 99,85 % en peso o superior, 99,90 % en peso o superior, 99,95 % en peso o superior, o 99,99 % en peso o superior.

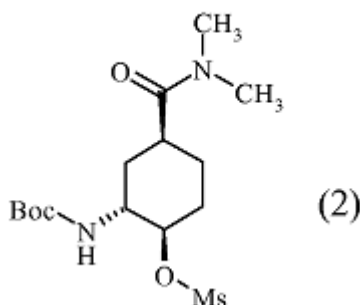
Ejemplos

- 10 A continuación, la presente invención se describirá con detalle con referencia a los Ejemplos. Sin embargo, no se pretende que la presente invención se limite a los mismos en modo alguno.

Como patrón interno para los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se usó tetrametilsilano. Las abreviaturas que muestran multiplicidad representan s = singlete, d = duplete, t = triplete, q = cuadruplete, m = multiplete, y s a = singlete ancho.

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

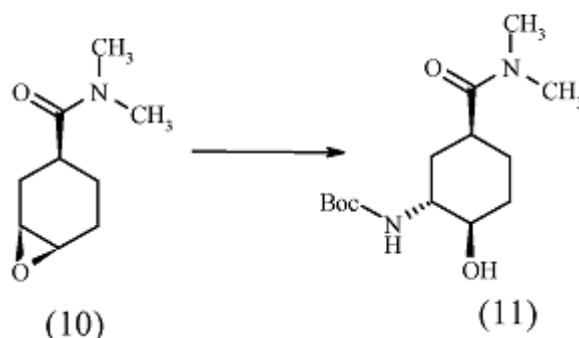
[Fórmula 35]



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

[Etapa 1] Síntesis de {(1R,2R,5S)-5-[(dimetilamino)carbonil]-2-hidroxiciclohexilcarbonil}carbamato de terc-butilo (11)

[Fórmula 36]



- 20 en la que Boc es como se ha definido anteriormente.

Una solución acuosa de amoníaco al 28 % (5 ml) se añadió a (1S,3S,6R)-N,N-dimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxamida (10) (1 g) a temperatura ambiente. La solución mezclada se agitó a 40 °C durante horas, y a continuación, el disolvente se concentró a presión reducida para obtener (1S,3R,4R)-3-amino-4-hidroxi-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (1,18 g).

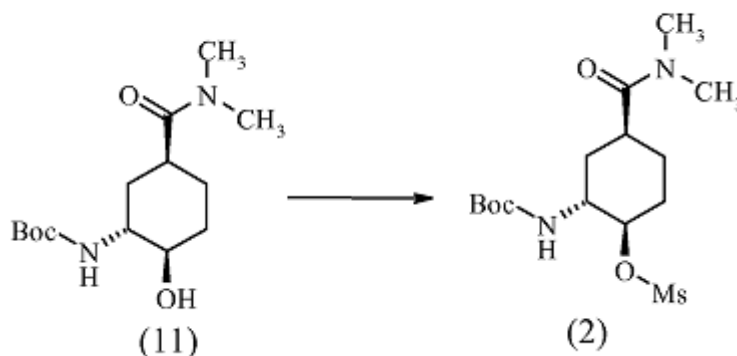
- 25 La (1S,3R,4R)-3-amino-4-hidroxi-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (1,18 g) obtenida se disolvió en agua (5 ml). A continuación, se añadieron a la solución, bicarbonato de di-terc-butilo (1,93 g) y una solución acuosa de hidróxido sódico 10 N (1,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas y a continuación se sometió a extracción con 4-metil-2-pentanona (MIBK) (5 ml) tres veces, y el disolvente en los

extractos se separó por destilación a presión reducida. Al residuo se le añadió 4-metil-2-pentanona (MIBK) (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para obtener el compuesto del título (11) (1,26 g).

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

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

[Fórmula 37]



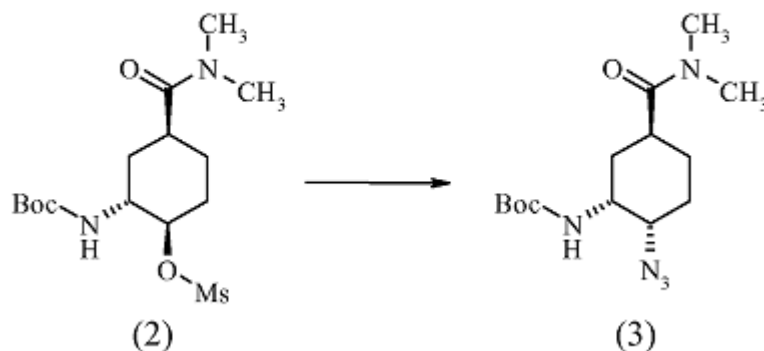
en la que Boc y Ms son como se han definido anteriormente.

10 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (159,07 g) a una solución de {(1R,2R,5S)-5-[(dimetilamino)carbonil]-2-hidroxiciclohexilcarbonil}carbamato de terc-butilo (11) (214,59 g) en 4-metil-2-pentanona (MIBK) (1875 ml) con agitación a temperatura ambiente. A la solución mezclada, se añadió trietilamina (170,62 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. A la solución de reacción, se añadió agua y a continuación, la fase acuosa se separó. El disolvente se concentró a presión reducida. A continuación, al residuo concentrado se le añadió MIBK (750 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para obtener el compuesto del título (2) (242,57 g).

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

20 (Ejemplo de Referencia 2) {(1R,2R,5S)-2-Azido-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (3) (procedimiento de producción que se describe en el folleto de Publicación Internacional N.º WO 2007/032498)

[Fórmula 38]



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

25 Se añadieron azida sódica (7,14 g) y cloruro de dodecilmiridinio (7,80 g) a una solución de (1R,2R,4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexilmetanosulfonato (2) (20,0 g) en N,N-dimetilacetamida (DMAC) (40 ml) a temperatura ambiente. La solución mezclada se agitó a 60 °C durante 72 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la solución de reacción, se añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua, y a continuación, el

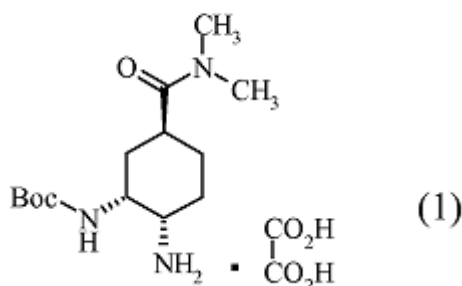
disolvente se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado, se añadió un disolvente mixto (300 ml) de n-hexano-acetato de etilo a (5:1), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. El procedimiento de adición de un disolvente mixto (300 ml) de n-hexano-acetato de etilo a (5:1) a los cristales obtenidos, seguido de agitación y recogida del cristal por filtración se repitió dos

5 veces para obtener el compuesto del título (3) (4,6 g, 26,9 %).
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,46 (9H, s), 1,55-1,74 (3H, m), 1,75-1,82 (1H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,74-2,83 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,72-3,78 (1H, m), 4,07-4,13 (1H, m), 4,61-4,66 (1H, m).

(Ejemplo de Referencia 3) Oxalato de {(1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (1) (procedimiento de producción que se describe en el folleto de Publicación Internacional N.º WO 2007/032498)

10

[Fórmula 39]



en la que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo.

Se añadieron azida sódica (7,14 g) y cloruro de dodecilmiridinio (7,80 g) a una solución de (1R,2R,4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexilmetanosulfonato (2) (20,0 g) en tolueno (100 ml) a temperatura ambiente. La solución mezclada se agitó a 60 °C durante 72 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la solución de reacción, se añadió agua y la fase acuosa se separó. La fase acuosa se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua, y a continuación, el disolvente se separó por destilación.

15

Al residuo, se añadió metanol, y a continuación Pd al 7,5 %-C y formiato amónico, y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. El Pd-C se retiró por filtración, y a continuación, el disolvente se concentró a presión reducida. A este residuo, se añadió acetonitrilo acuoso (200 ml) y ácido oxálico anhídrido (4,94 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales obtenidos se añadieron a acetonitrilo (200 ml), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 24 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para obtener el compuesto del título (1) (12,7 g).

20

25 RMN ¹H (D₂O) δ : 1,30 (9H, s), 1,37-1,49 (2H, m), 1,63 (1H, t, J = 2,7 Hz), 1,72-1,83 (3H, m), 2,77 (3H, s), 2,80 (1H, t, J = 12,4 Hz), 2,96 (3H, m), 3,32 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,10 (1H, a).

Anal. : C₁₆H₂₉N₃O₇.

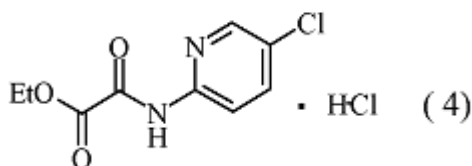
Teórico: C; 50,70 %, H; 7,75 %, N; 10,96 %.

Encontrado: C; 51,19 %, H; 7,79 %, N; 11,19 %.

(Ejemplo de Referencia 4) Monoclorhidrato de 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetato de etilo (4) (procedimiento de producción que se describe en el folleto de Publicación Internacional N.º WO 2007/032498)

30

[Fórmula 40]



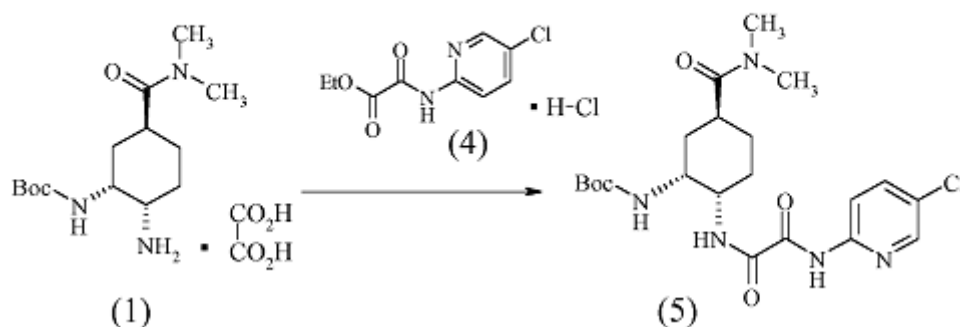
Se añadió cloruro de etil oxalilo (11,7 g) a una suspensión de 2-amino-5-cloropiridina (10,0 g) en acetonitrilo (120 ml) a 50 °C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió, y los cristales se recogieron por filtración a 10 °C, se lavaron con acetonitrilo (40 ml), y a continuación se secaron a presión reducida para obtener el compuesto del título (4) (19,7 g).

35

(Ejemplo de Referencia 5) (1R,2S,5S)-2-[(2-[(5-cloro-2-piridin-2-il)amino]-2-oxoacetil)amino]-5-

(dimetilaminocarbonil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (5) (procedimiento de producción que se describe en el folleto de Publicación Internacional N.º WO 2007/032498)

[Fórmula 41]

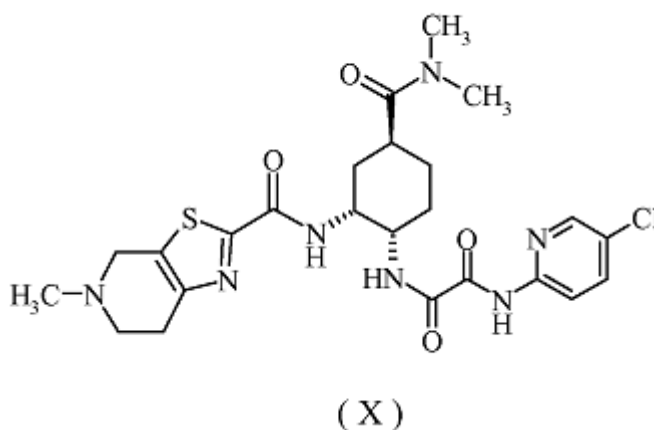


en la que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo.

- 5 Se añadió trietilamina (169 ml) a una suspensión de monooxalato de (1R,2S,5S)-2-amino-5-(dimetilaminocarbonil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (1) (100,1 g) en acetonitrilo (550 ml) a 60 °C. El monoclorhidrato de 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetato de etilo (4) (84,2 g) se añadió a esto a esta temperatura, y la mezcla se agitó durante 6 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se añadió agua y la mezcla se agitó a 10 °C durante 1,5 horas. A continuación, los cristales se
- 10 recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (5) (106,6 g).
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,25-1,55 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,60-2,15 (5H, m), 2,56-2,74 (1H, s a), 2,95 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,90-4,01 (1H, m), 4,18-4,27 (1H, m), 4,70-4,85 (0,7H, a), 5,70-6,00 (0,3H, s a), 7,70 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,75-8,00 (1H, a), 8,16 (1H, d a, J = 8,8 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,73 (1H, s).

- 15 (Ejemplo de Referencia 6) N¹-(5-Cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida (X) (procedimiento de producción que se describe en el folleto de Publicación Internacional N.º WO 2007/032498)

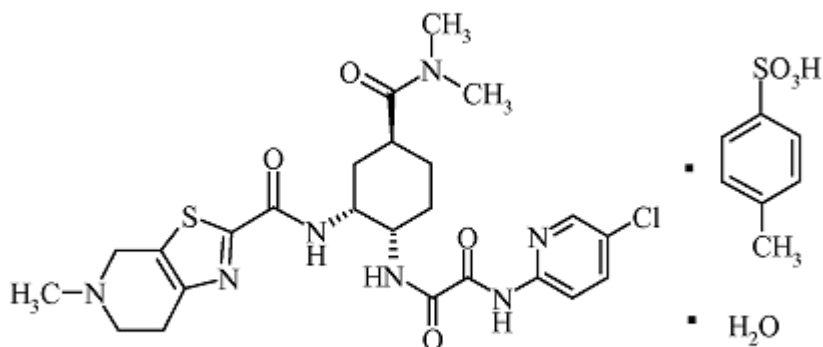
[Fórmula 42]



- 20 Se añadió ácido metanosulfónico (66 ml) a una suspensión de [(1R,2S,5S)-2-((5-cloropiridin-2-il)amino)oxoacetil]amino)-5-(dimetilaminocarbonil)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (5) (95,1 g) en acetonitrilo (1900 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. A la solución de reacción, se añadió trietilamina (155 ml), clorhidrato del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxílico (8) (52,5 g), 1-hidroxibenzotriazol (33,0 g), y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (46,8 g) con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A esto se añadió trietilamina y agua, y la mezcla se agitó durante 1 hora con enfriamiento en hielo. A continuación, los cristales se
- 25 recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (X) (103,2 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,60-1,98 (3H, m), 2,00-2,16 (3H, m), 2,52 (3H, s), 2,78-2,90 (3H, m), 2,92-2,98 (2H, m), 2,95 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,69 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,75 (1H, d, J = 15,4 Hz), 4,07-4,15 (1H, m), 4,66-4,72 (1H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,8, 0,6 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 8,8, 0,6 Hz), 8,30 (1H, dd, J = 2,4, 0,6 Hz), 9,72 (1H, s).
MS (ESI) m/z: 548 (M+H)⁺.

(Ejemplo de Referencia 7) Monohidrato de mono-p-toluenosulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida (X-a) (procedimiento de producción que se describe en el folleto de Publicación Internacional N.º WO 2007/032498)

[Fórmula 43]



(X - a)

5

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

10

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

15

MS (ESI) m/z: 548 (M+H)⁺.

Anal.: C₂₄H₃₀ClN₇O₄S·C₇H₈O₃·H₂O

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

20

Encontrado: C; 50,25, H; 5,36, N; 13,32, Cl; 4,93, S; 8,79.

pf (desc.): 245-248 °C.

(Ejemplo de Referencia 8)

Un compuesto representado con la fórmula (1) se produjo a partir del compuesto (1a) y ácido oxálico anhidro de acuerdo con la descripción del folleto de la Publicación Internacional N.º WO 2007/032498, y la tasa de contaminación del compuesto (1) con su compuesto del isómero trans (1-trans) se determinó. El compuesto (1a) incluye aproximadamente un 10 % de su compuesto del isómero trans (1a-trans) a una proporción similar a la proporción de formación entre el isómero cis y el isómero trans obtenido a partir de la azidificación que se describe en el Ejemplo de Referencia 157 del folleto de la Publicación Internacional N.º WO 2001/74774, aunque estos procedimientos de producción difieren en el sustrato.

30

[Tabla 1]

Tasa de contaminación con el compuesto (1-trans)			
	Porcentaje de (1a-trans) inmediatamente después de la producción de (1a)	Porcentaje de (1-trans) en el compuesto (1) después de (primera cristalización)	Porcentaje de (1-trans) en el compuesto (1) después de (segunda cristalización)
Realización 1	9,7 %	3,4 %	1,01 %
Realización 2	10,2 %	4,2 % -	7,69 %

(continuación)

Tasa de contaminación con el compuesto (1-trans)			
	Porcentaje de (1a-trans) inmediatamente después de la producción de (1a)	Porcentaje de (1-trans) en el compuesto (1) después de (primera cristalización)	Porcentaje de (1-trans) en el compuesto (1) después de (segunda cristalización)
Realización 3	-	Aumento de un 3,7 % - 6,7 % en la proporción con respecto al tiempo de agitación	8,61 %

< Resultados >

5 La producción del compuesto (1) por medio de dos etapas de cristalización que se describen en el folleto de la Publicación Internacional N.º WO 2007/032498 se examinó para la tasa de contaminación dependiente del tiempo con su compuesto relacionado (1-trans) en la primera cristalización. Como resultado, la tasa de contaminación era de aproximadamente un 1 a un 3 % para la Realización 1, mientras que era de un 4,2 % o superior y de un 3,7 a un 6,7 % (aumentaba en proporción al tiempo de agitación) para la Realización 2 y la Realización 3, respectivamente. Como es evidente a partir de estos resultados, la tasa de contaminación con el compuesto relacionado (1-trans) aumentó drásticamente con un aumento en el tiempo de agitación y era de aproximadamente 1,5 a 2,5 veces mayor que el porcentaje de contenido que se describe en el folleto de la Publicación Internacional N.º WO 2007/032498.

(Ejemplo de Referencia 9)

15 El compuesto (1) se produjo a partir del compuesto (1a) y ácido oxálico anhidro de acuerdo con la descripción del folleto de la Publicación Internacional N.º WO 2007/032498, y la tasa de contaminación del compuesto (1) con su compuesto del isómero trans (1-trans) dependiendo del tiempo de agitación se determinó. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Tiempo de agitación	Procedimiento convencional	Aumento de la cantidad de disolvente de cristalización en 1,18 veces	Aumento de la cantidad de disolvente de cristalización en 1,13 veces
0 hr	3,65 %	3,89 %	3,56 %
15 hr	3,63 %	-	-
24 hr	8,65 %	3,93 %	3,58 %
57 hr		8,74 %	3,62 %
7 días			3,66 %
9 días			5,60 %

< Resultados >

20 Con el fin de reducir la tasa de contaminación con el compuesto relacionado (1-trans) mostrado en la Tabla mencionada anteriormente, la cantidad del disolvente de cristalización en la (segunda cristalización) se aumentó y se examinó para su efecto. Los resultados del examen mostrados en la Tabla 2 demostraban que un tiempo de agitación más elevado aumentaba drásticamente la tasa de contaminación con el compuesto relacionado (1-trans) incluso cuando la cantidad del disolvente se aumentaba. Estos resultados suscitaron preocupaciones con respecto a la robustez del procedimiento de producción basado en la cristalización.

30 Como se muestra en las Tablas 1 y 2, la producción del compuesto (1) por medio de dos etapas de cristalización de acuerdo con el procedimiento convencional (procedimiento de producción que se describe en el folleto de Publicación Internacional N.º WO 2007/032498) se examinó para el cambio dependiente del tiempo en la tasa de contaminación con su compuesto relacionado (1-trans) en la primera cristalización. Estos resultados revelaban que un tiempo de agitación más elevado aumentaba drásticamente la tasa de contaminación con el compuesto relacionado (1-trans) y aumentaba esta tasa de aproximadamente 1,5 a 2,5 veces. Además, el aumento en la cantidad del disolvente usado reducía proporcionalmente la tasa de contaminación con el compuesto relacionado (1-trans), mientras que un tiempo mayor aumentaba drásticamente la tasa de contaminación en el mismo. Estos resultados suscitaron preocupaciones con respecto a la robustez del procedimiento de producción desde el punto de vista del control de calidad frente a impurezas o similares en la producción industrial.

(Ejemplo de Referencia 10)

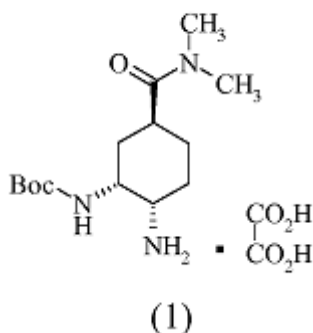
El cambio dependiente del tiempo en la forma cristalina de los cristales precipitados en la primera cristalización de acuerdo con el procedimiento convencional (el folleto de la Publicación Internacional N.º WO 2007/032498) a partir del compuesto (1a) y ácido oxálico anhidro se determinó mediante difracción de rayos X con el procedimiento de polvo.

< Resultados >

El diagrama de difracción cristalina de rayos X con el procedimiento de polvo mostraba que los cristales a partir de la primera cristalización en el procedimiento convencional (Publicación Internacional N.º WO 2007/032498) eran amorfos inmediatamente después de su precipitación. Además, inmediatamente después de la precipitación de estos cristales en la primera cristalización, una porción amorfa atribuida a la sobresaturación local se observó visualmente en las áreas que se habían sometido a la adición gota a gota de la solución de ácido oxálico. Tal como es evidente a partir de estos resultados, la forma cristalina variaba dependiendo de la tasa de adición gota a gota de la solución de ácido oxálico (el tiempo durante el que la solución de ácido oxálico se añadía gota a gota), y este procedimiento presentaba problemas asociados con la estabilidad de la etapa de cristalización y como tal, se mostró que no era adecuado como un procedimiento de producción industrial.

(Ejemplo 1) Polimorfos cristalinos (cristales anhidros en la Forma 1 y cristales anhidros en la Forma 2) de cristales anhidros de oxalato {(1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (1)

[Fórmula 44]

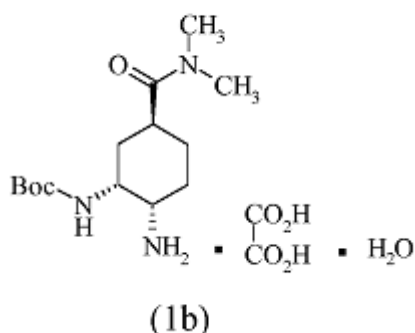


en la que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo.

Se encontró que los cristales anhidros del compuesto (1) producidos con el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 3 se transformaban en cristales monohidratados por agitación a 25 °C, dependiendo del porcentaje del contenido de agua de las aguas madre. A diferencia del procedimiento de producción del Ejemplo de Referencia 3, un procedimiento que implicaba el mantenimiento del contenido del porcentaje de agua de la solución de acetonitrilo a un 0,65 % o inferior y el tratamiento de la solución de reacción a una temperatura de agitación de 60 a 80 °C durante 1 hora o un periodo de tiempo más largo superior producían los cristales anhidros en la Forma 2, que se apenas se transformaban en cristales monohidratados, en lugar de los cristales anhidros en la Forma 1 precedentes. También se encontró que los cristales anhidros en la Forma 2 tenían una operabilidad excelente tal como rendimiento de filtración. Los diagramas de difracción de rayos X con el procedimiento de polvo de los cristales anhidros en la Forma 1 y en la Forma 2 del compuesto (1) se muestran en las Figuras 1 y 2, respectivamente, y sus diagramas de difracción basados en el análisis térmico se muestran en las Figuras 5 y 6, respectivamente.

(Ejemplo 2) Polimorfos cristalinos (cristales monohidratados en la Forma 1 y cristales monohidratados en la Forma 2) monohidrato de oxalato de {(1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (1b)

[Fórmula 45]

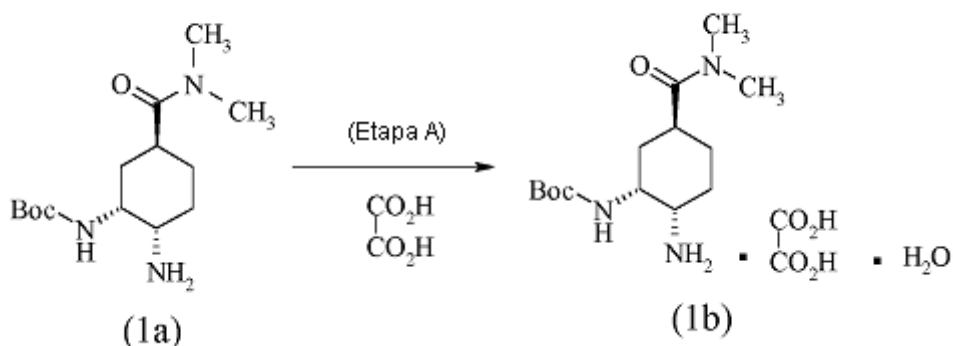


en la que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo.

El compuesto (1a) se trató con ácido oxálico anhidro en acetonitrilo hidratado al 6 % para obtener dos polimorfo
 5 cristalinos de cristales monohidratados del compuesto del título representado con la fórmula (1b) (este procedimiento
 de producción se describe en el Ejemplo 3 que sigue a continuación). Los diagramas de difracción de rayos X con el
 procedimiento de polvo de los cristales monohidratados en la Forma 1 y en la Forma 2 se muestran en las Figuras 3
 y 4, respectivamente, y sus diagramas de difracción basados en el análisis térmico se muestran en las Figuras 7 y 8,
 10 respectivamente. Se encontró que los cristales monohidratados en la Forma 1 se transformaban en los cristales
 monohidratados en la Forma 2 cuando se dejaban a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, lo
 que demuestra que los cristales monohidratados en la Forma 2 son cristales metaestables. Los cristales
 monohidratados en la Forma 1 se transformaban en los cristales anhidros del compuesto (1) por medio de
 transformación cristalina en la Forma 2 meta estable de los cristales monohidratados, lo que demuestra que los
 cristales monohidratados en la Forma 2 se presentan preferentemente como cristales monohidratados usados como
 un material de partida en la producción de los cristales anhidros del compuesto (1).

15 **(Ejemplo 3) Cristales monohidratados de oxalato de ((1R,2S,5S)-2-amino-5-
 [(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)carbamato de terc-butilo (1b)**

[Fórmula 46]



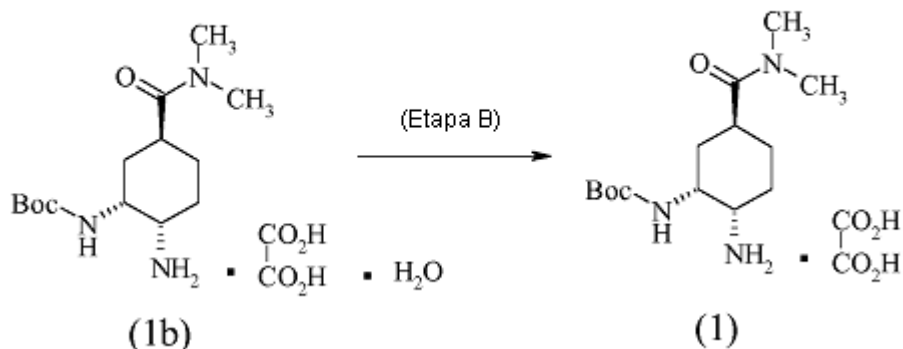
en la que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo.

[Etapa A]

20 Se añadieron acetonitrilo (595 ml) y agua (43 ml) al compuesto (1a) (45,61 g, 0,16 mol), y la mezcla se calentó a una
 temperatura interna de 50 a 70 °C con agitación. A esta solución se añadió una solución preparada con anterioridad
 a partir de ácido oxálico anhidro (18,87 g, 0,21 mol) y acetonitrilo (255 ml) gota a gota durante 1 hora con la
 temperatura interna mantenida de 50 a 70 °C. Después de finalizar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se
 25 agitó de 50 a 70 °C durante 5 horas y a continuación se enfrió a una temperatura interna de 20 a 40 °C. Los cristales
 precipitados se recogieron, se lavaron con acetonitrilo, y a continuación se secaron para obtener cristales
 monohidratados del compuesto representado con la fórmula (1b) (59,14 g, 94,1 %). El diagrama de difracción de
 rayos X con el procedimiento de polvo de los cristales obtenidos monohidratados representado con la fórmula (1b) y
 los resultados del análisis térmico en los mismos eran los mismos que los de los cristales monohidratados en la
 Forma 2 del Ejemplo 2 que se muestran en las Figuras 4 y 8.

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

[Fórmula 47]



en la que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo.

5 [Etapa B]

Se añadió acetonitrilo (126 ml) a los cristales monohidratados del compuesto representado con la fórmula (1b) (13,25 g, 33,68 mmol). Se confirmó que el sistema de reacción tenía un contenido de agua de aproximadamente un 0.7 %, y a continuación, la mezcla se agitó a una temperatura interna de 70 a 75 °C durante 5 horas. El acetonitrilo (66 ml) en la solución de reacción se separó por destilación a presión reducida con la temperatura interna mantenida de 40 a 70 °C (temperatura externa: 80 °C o inferior). A continuación, a la mezcla de reacción, se añadió acetonitrilo anhidro (66 ml) disponible en el mercado en la misma cantidad que la cantidad separada por destilación mediante concentración. A continuación, se confirmó que la mezcla de reacción tenía un contenido de agua de aproximadamente un 0,15 % y a continuación se agitó de 50 a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura interna de 20 a 40 °C. A continuación, los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con acetonitrilo, y se secaron para obtener los cristales anhidros del compuesto del título representado con la fórmula (1) (12,46 g, 98,6 %). El diagrama de difracción de rayos X con el procedimiento de polvo de los cristales anhidros obtenidos del compuesto representado con la fórmula (1) y los resultados del análisis térmico en los mismos eran los mismos que los de los cristales anhidros en la Forma 2 del Ejemplo 1 que se muestran en las Figuras 2 y 6.

20 (Ejemplo 5)

Como se muestra en la [Figura 9], la solubilidad en agua se comparó entre cristales de tres isómeros trans: los cristales monohidratados del compuesto representado con la fórmula (1b), cristales recién preparados monohidratados de un compuesto del isómero trans representado con la fórmula (1b-trans), y cristales anhidros de un compuesto representado con la fórmula (1-trans).

25 Se añadió agua a una solución de tolueno al 13 %/acetonitrilo para cambiar el porcentaje del contenido de agua para comparar la solubilidad en agua entre los cristales monohidratados del compuesto representado con la fórmula (1b) y los cristales monohidratados del compuesto del isómero trans representado con la fórmula (1b-trans).

< Resultados >

30 Los cristales monohidratados del compuesto representado con la fórmula (1b-trans) eran más solubles en agua que los cristales monohidratados del compuesto representado con la fórmula (1b) en la forma cis. La diferencia de la solubilidad en agua entre los cristales monohidratados del compuesto representado con la fórmula (1b) en la forma cis y los cristales monohidratados del isómero trans representado con la fórmula (1b-trans) aumento de acuerdo con el aumento del porcentaje de contenido de agua del disolvente. Esto indicaba la posibilidad de separación entre estos isómeros usando un sistema de disolvente hidratado usando la diferencia de solubilidad en agua.

35 (Ejemplo 6)

El porcentaje de cristales anhidros del compuesto del isómero trans relacionado representado con la fórmula (1-trans) a partir de la primera cristalización en el procedimiento convencional (el folleto de la Publicación Internacional N.º WO 2007/032498) se comparó con el porcentaje de contenido del isómero trans (1-trans) en los cristales monohidratados del compuesto representado con la fórmula (1b) producidos con el (Procedimiento A) de la presente invención.

40

[Tabla 3]

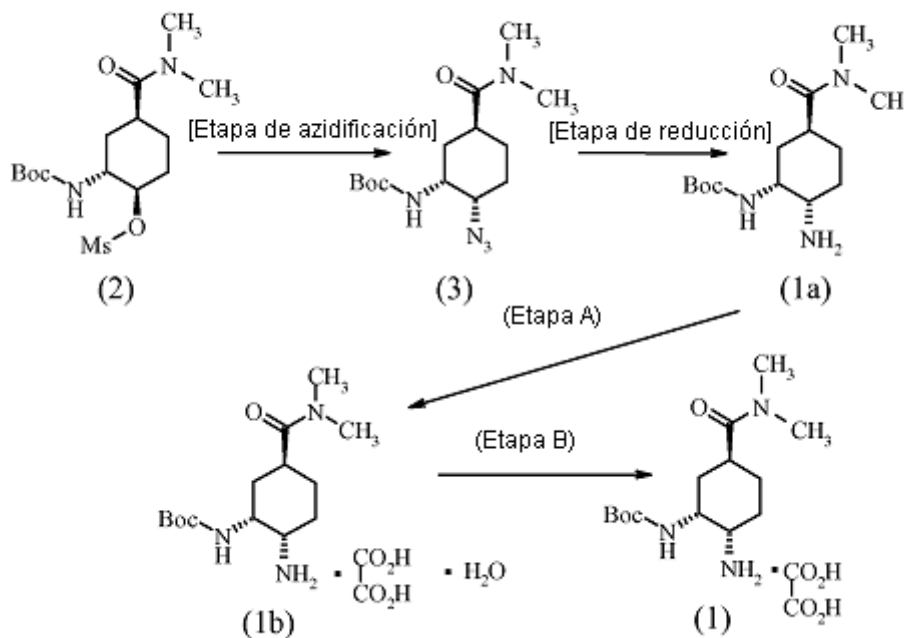
Condición de cristalización	Procedimiento convencional		Procedimiento que implica la adición de agua	
	N.º 1	N.º 2	N.º 3	N.º 4
Condición de adición gota a gota de solución de ácido oxálico	60 °C, 2 hr	60 °C, 0,5 hr	60 °C, 1 hr	60 °C, 2 hr
Pérdida en el filtrado	11 %		9,7 %	10,1 %
Isómero (1-trans)	5,11 %	2,01 %	0,25 %	0,97 %

< Resultados >

El (Procedimiento A) de la presente invención, es decir, el procedimiento que implica la producción monohidratados mediante la adición de agua, redujo de forma significativa el porcentaje de contenido de isómero trans. Los problemas de operabilidad o similares atribuidos al tiempo con respecto al que la solución de ácido oxálico se añadía gota a gota no aparecían después del calentamiento. El (Procedimiento A) de la presente invención perdía cristales en el filtrado durante su aislamiento al mismo nivel que en el procedimiento convencional. Estos resultados demostraban que el (Procedimiento A) de la presente invención era un procedimiento para la preparación de cristales monohidratados del compuesto (1) altamente puro.

(Ejemplo 7) Cristales anhidros de oxalato de {(1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (1)

[Fórmula 48]



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

15 [Etapa de azidificación]

Se añadió agua (184 ml) a azida sódica (32,82 g) y cloruro de dodecilmiridinio (35.83 g), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. Se añadió tolueno (460 ml) a la solución de reacción, seguido de deshidratación azeotrópica usando una trampa de agua Dean-Stark a presión reducida a esta temperatura. Se confirmó que la suspensión de tolueno tenía aproximadamente un 0,1% de agua, y a continuación, a esto se añadió tolueno en una cantidad correspondiente a la cantidad separada por destilación. A esto se añadió (1R,2R,4S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexilmetanosulfonato (2), y la mezcla se agitó a una temperatura interna de 60 a 65 °C

durante 48 horas. La solución de reacción se enfrió a 40 °C, y a continuación, a esto se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % (460 ml), seguido de la extracción tres veces con tolueno (184 ml) calentado a 40 °C. Los extractos se combinaron y se lavaron con dos veces con agua (138 ml) calentada a 40 °C, y a continuación, los extractos se concentraron en aproximadamente la mitad del volumen. La solución obtenida del compuesto (3) en tolueno se usó en la siguiente etapa sin bonificación adicional.

[Etapa de reducción]

A la solución del compuesto (3) en tolueno obtenido en la [Etapa de azidificación] mencionada anteriormente se añadió metanol (460 ml), paladio al 7,5 %-carbono disponible en el mercado (fabricado por Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd.; 12,88 g), y formiato amónico (17,48 g), y la mezcla se agitó en un intervalo de temperatura interna de 30 a 50 °C durante 1 hora. El catalizador metálico insoluble se retiró por filtración, y este residuo se lavó con metanol (184 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado, se añadió tolueno (230 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto (1a) en forma de un producto en bruto. El compuesto obtenido (1a) en forma de un producto en bruto se usó en la siguiente etapa simplificación adicional.

[Etapa A]

Se añadieron acetonitrilo (644 ml) y agua (46 ml) al compuesto (1a) obtenido en la [Etapa de reducción] precedente, y la mezcla se calentó a una temperatura interna de 50 a 70 °C con agitación. A esta solución, se añadió una solución preparada con anterioridad a partir de ácido oxálico anhidro (18,18 g) y acetonitrilo (276 ml) gota a gota durante 1 hora con la temperatura interna mantenida de 50 a 70 °C. Después de finalizar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó de 50 a 70 °C durante 5 horas y a continuación se enfrió a una temperatura interna de 20 a 40 °C. Los cristales precipitados se recogieron, se lavaron con acetonitrilo (92 ml), y a continuación se secaron para obtener cristales monohidratados del compuesto representado con la fórmula (1b).

[Etapa B]

A los cristales monohidratados del compuesto representado con la fórmula (1b) obtenido en la [Etapa A] precedente se añadió acetonitrilo (920 ml). Se confirmó que el sistema de reacción tenía un contenido de agua de aproximadamente un 0,7 %, y a continuación, la mezcla se agitó a una temperatura interna de 70 a 75 °C durante 5 horas. El acetonitrilo (526 ml) en la solución de reacción se separó por destilación a presión reducida con la temperatura interna mantenida de 40 a 70 °C (temperatura externa: 80 °C o inferior). A la mezcla de reacción, se le añadió de nuevo acetonitrilo con el mismo volumen (526 ml) como la cantidad separada por destilación. Se confirmó que la mezcla de reacción tenía un contenido de agua de aproximadamente un 0,15 % y a continuación se agitó de 50 a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura interna de 20 a 40 °C. A continuación, los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para obtener el compuesto del título [52,12 g, 55 % basándose en el compuesto (2)].

(Ejemplo 8) medición de la pureza monohidratados de mono-p-toluenosulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida (X-a)

La pureza del compuesto representado con la fórmula (X-a) se midió mediante HPLC de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 7 usando los cristales anhidros de oxalato {(1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (1) producidos en el Ejemplo 7 de la presente invención.

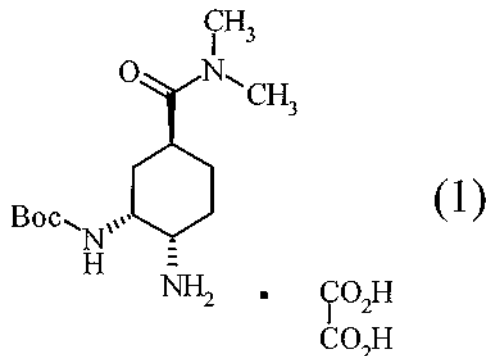
A partir de los resultados de la medición de 3 lotes en total, se confirmó que la cantidad total de impurezas tales como los compuestos relacionados estaba en el intervalo de un 0,17 a un 0,19 % en peso. Por lo tanto, el compuesto representado con la fórmula (X-a) tenía una pureza de un 99,81 % en peso a un 99,83 % en peso.

Aplicabilidad industrial

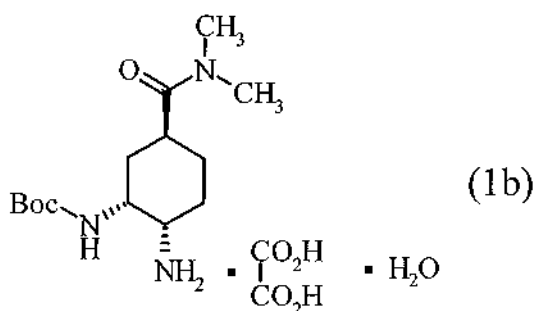
El procedimiento de producción de la presente invención se puede usar como un nuevo procedimiento para producir industrialmente el compuesto (X) útil como un inhibidor de FXa o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de cristales anhidros de un compuesto representado con la siguiente fórmula (1):

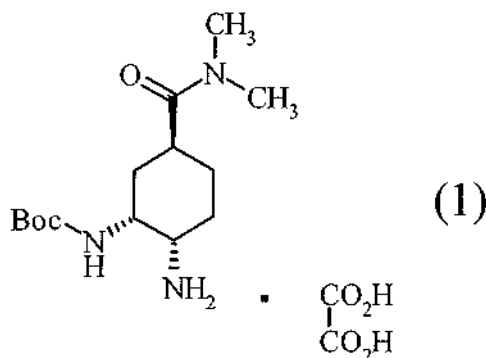


5 en la que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo, procedimiento que comprende la etapa de agitar cristales monohidratados de un compuesto representado con la siguiente fórmula (1b):



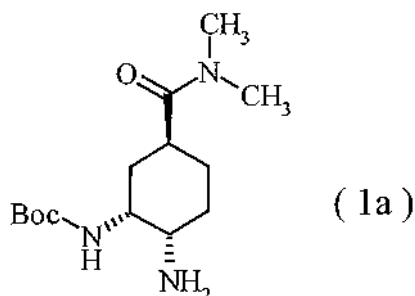
10 en la que Boc es como se ha definido anteriormente,
 en un disolvente orgánico con un contenido de agua inferior a un 1 % en peso con calentamiento,
 en el que el calentamiento se realiza de 70 a 75 °C,
 en el que la etapa de agitación comprende adicionalmente la separación por destilación del disolvente orgánico de 1/2 a 4/7 del volumen total del disolvente orgánico a presión reducida en el intervalo de 40 a 75 °C y a continuación volver a añadir un disolvente orgánico en una cantidad correspondiente a la cantidad separada por destilación, y
 15 en el que el contenido de agua del disolvente orgánico se mantiene menor del 0,2 % en peso en la separación por destilación del disolvente orgánico a presión reducida y la nueva adición.

2. Un procedimiento de preparación de cristales anhidros de un compuesto representado con la siguiente fórmula (1):

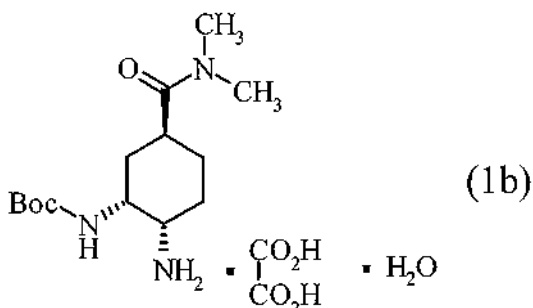


20 en la que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo, procedimiento que comprende las etapas de:

tratar un compuesto representado con la siguiente fórmula (1a) :

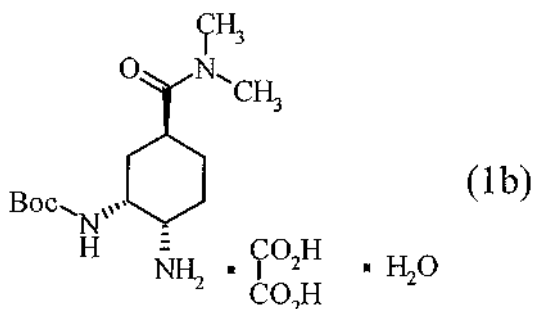


5 en la que Boc es como se ha definido anteriormente,
con ácido oxálico anhidro en un disolvente orgánico hidratado para obtener cristales monohidratados de un
compuesto representado con la siguiente fórmula (1b):

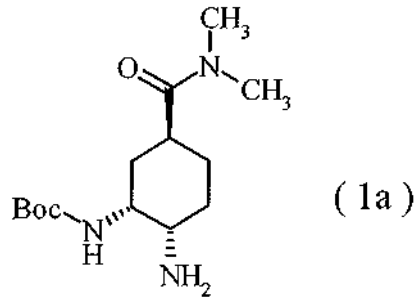


10 en la que Boc es como se ha definido anteriormente; y
agitar los cristales monohidratados del compuesto representado con la fórmula (1b) en un disolvente orgánico
con un contenido de agua inferior a un 1 % en peso con calentamiento, en el que el calentamiento se realiza
de 70 a 75 °C, en el que la etapa de agitación comprende adicionalmente la separación por destilación del
disolvente orgánico de 1/2 a 4/7 del volumen total del disolvente orgánico a presión reducida en el intervalo
de 40 a 75 °C y a continuación volver a añadir un disolvente orgánico en una cantidad correspondiente a la
cantidad separada por destilación, y
15 en el que el contenido de agua del disolvente orgánico se mantiene menor del 0,2 % en peso en la
separación por destilación del disolvente orgánico a presión reducida y la nueva adición.

3. Un procedimiento de preparación de cristales monohidratados de un compuesto representado con la siguiente
fórmula (1b):



20 en la que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo,
procedimiento que comprende tratar un compuesto representado con la siguiente fórmula (1a):



en la que Boc es como se ha definido anteriormente,
 con ácido oxálico anhidro en un disolvente orgánico hidratado, en el que el tratamiento con ácido oxálico anhidro
 comprende añadir gota a gota una solución de ácido oxálico anhidro en un disolvente orgánico,
 5 en el que la adición gota a gota se realiza de 50 a 80 °C, y
 en el que después de finalizar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agita adicionalmente de 50 a 80 °C de
 2 a 5 horas.

4. El procedimiento de preparación de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que el disolvente
 orgánico hidratado es un disolvente orgánico hidratado que contiene un 4 % o más de agua.

10 5. El procedimiento de preparación de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que el disolvente
 orgánico hidratado es un disolvente orgánico hidratado que contiene de un 4 a un 10 % de agua.

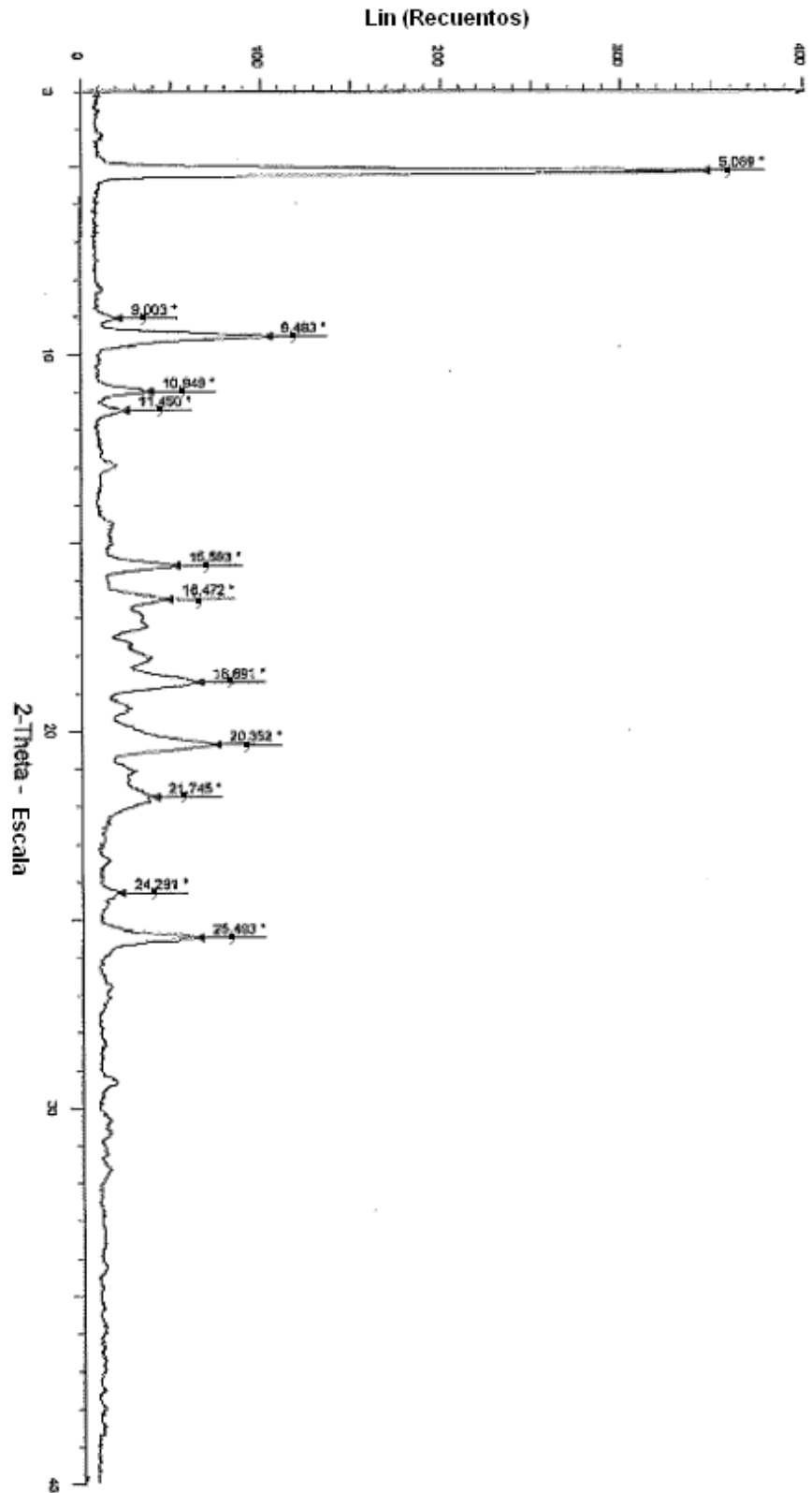
6. El procedimiento de preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el
 disolvente orgánico es uno, dos o más disolventes seleccionados entre el grupo que consiste en disolventes de
 acetato de alquilo C1-C5, disolventes de alcohol C1-C8 lineal o ramificado, disolventes de cetona C1-C6, disolventes
 15 de tolueno, y disolventes de nitrilo C2-C5.

7. El procedimiento de preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el
 disolvente orgánico es acetonitrilo, tolueno, o un disolvente mixto de acetonitrilo y tolueno.

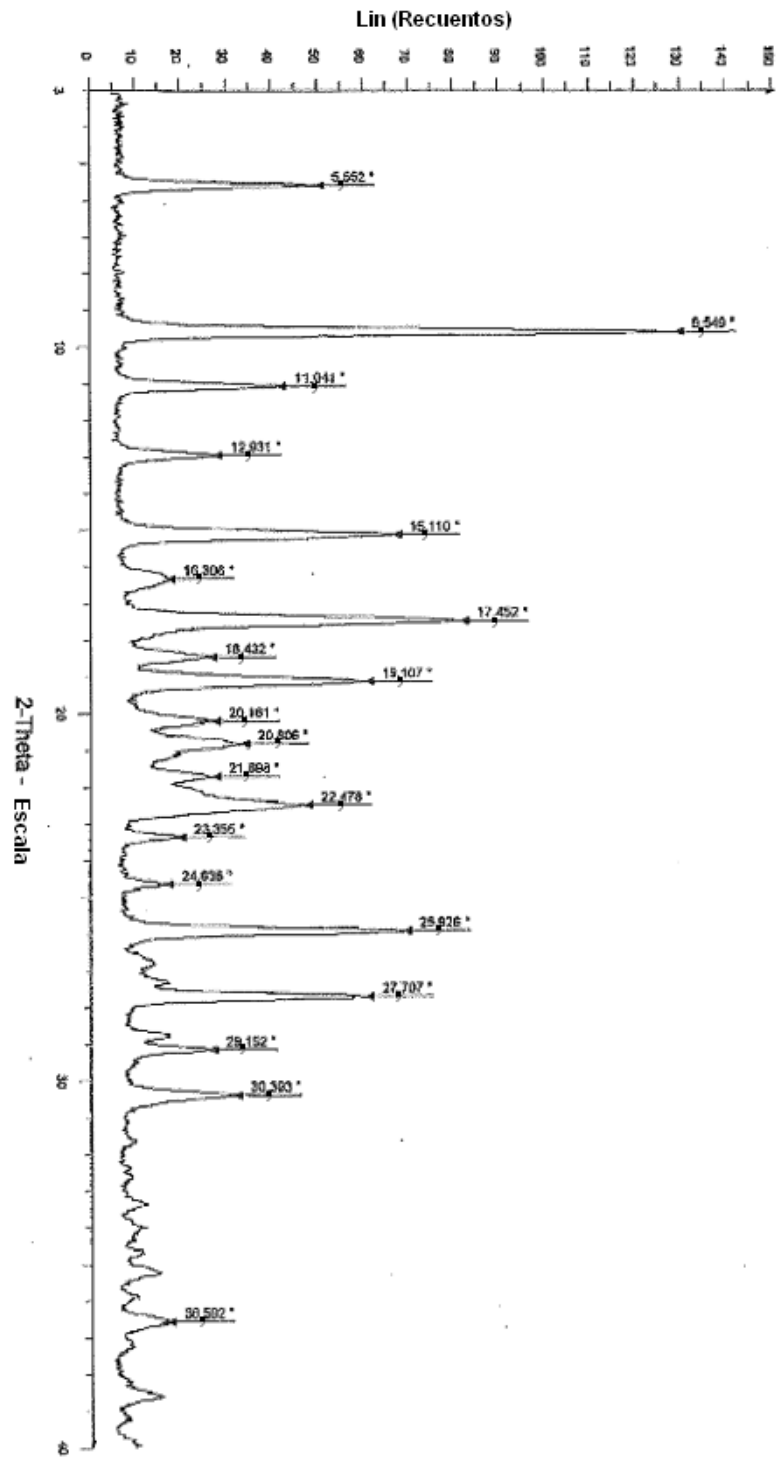
8. El procedimiento de preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el
 disolvente orgánico es acetonitrilo.

20

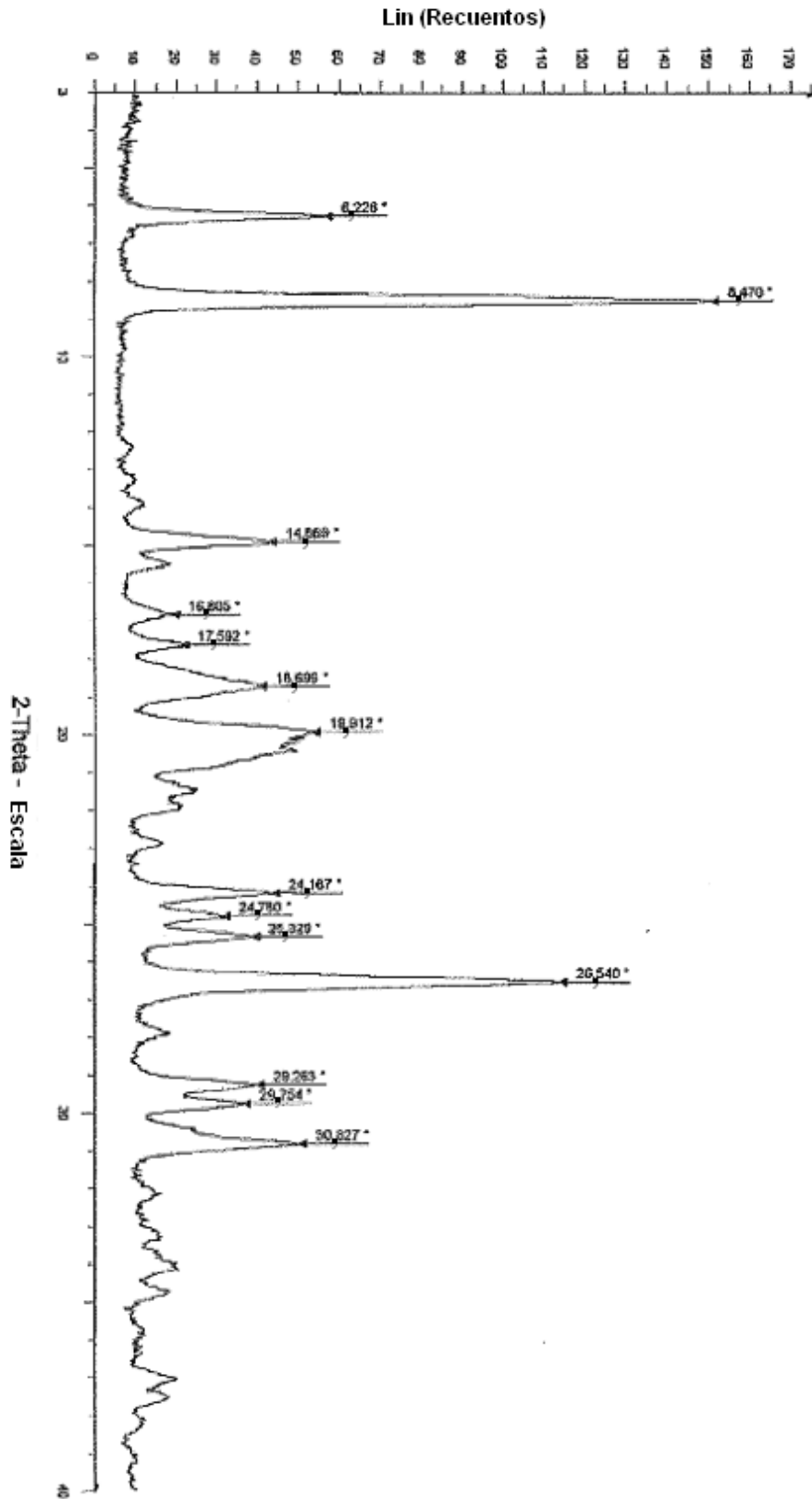
[Figura 1]



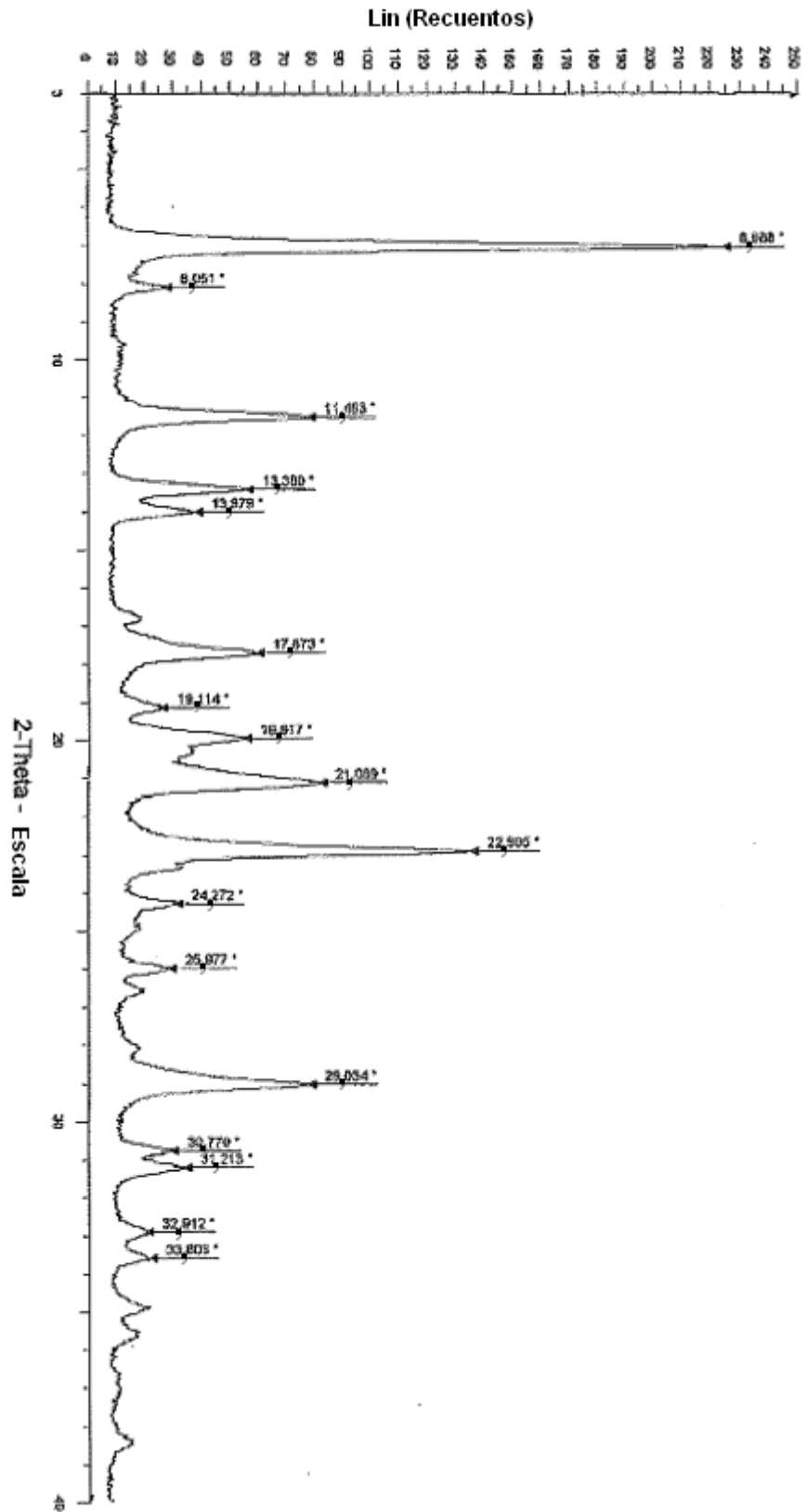
[Figura 2]



[Figura 3]

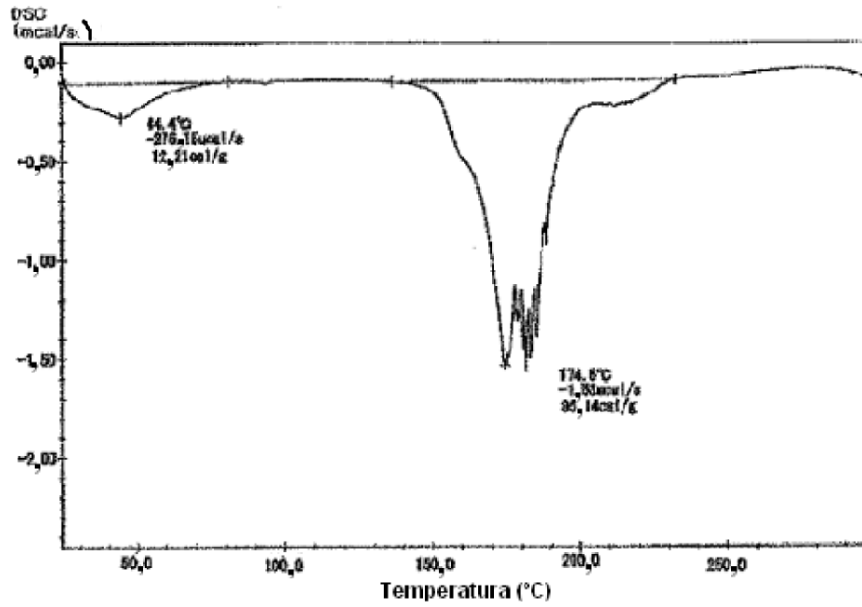


[Figura 4]



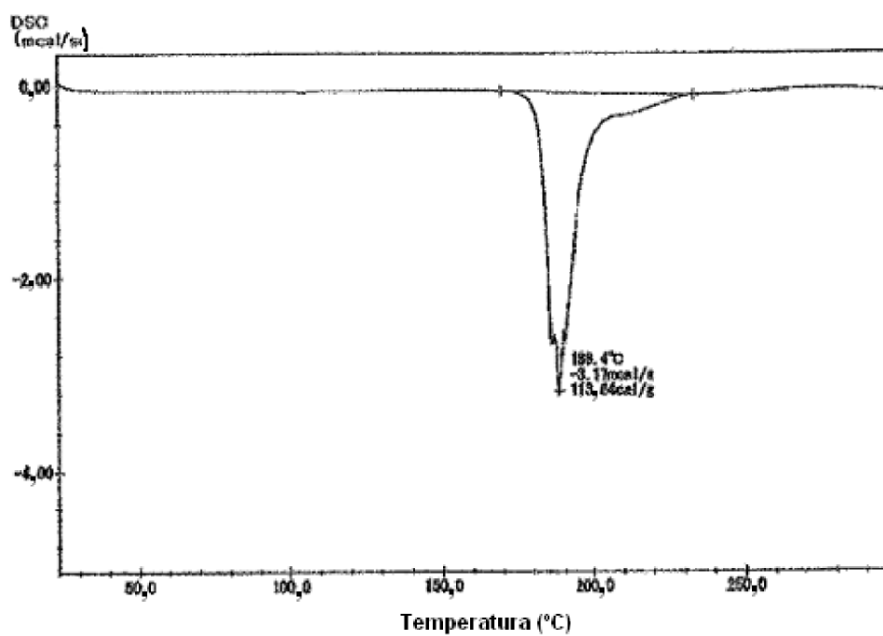
[Figura 5]

Gráfica de análisis térmico de cristales monohidratados (Forma 1) del Compuesto (1)



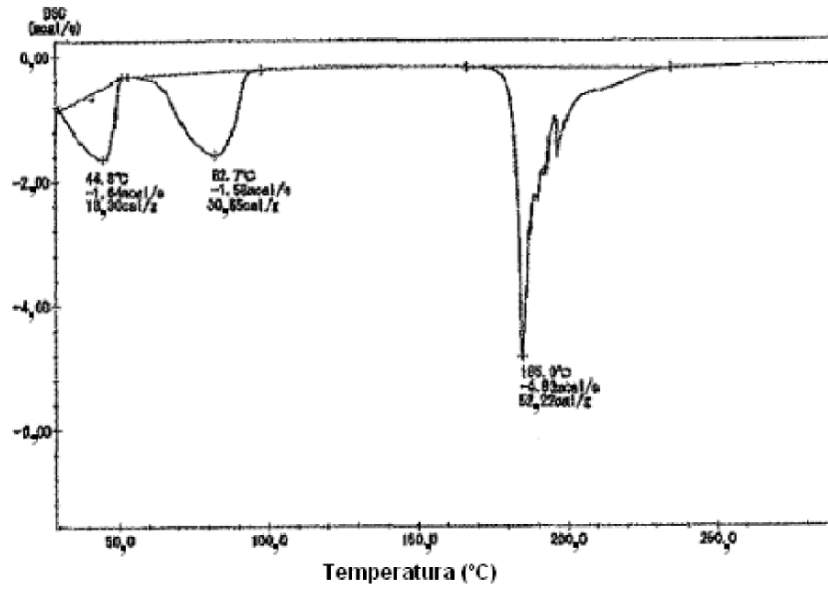
[Figura 6]

Gráfica de análisis térmico de cristales monohidratados (Forma 2) del Compuesto (1)



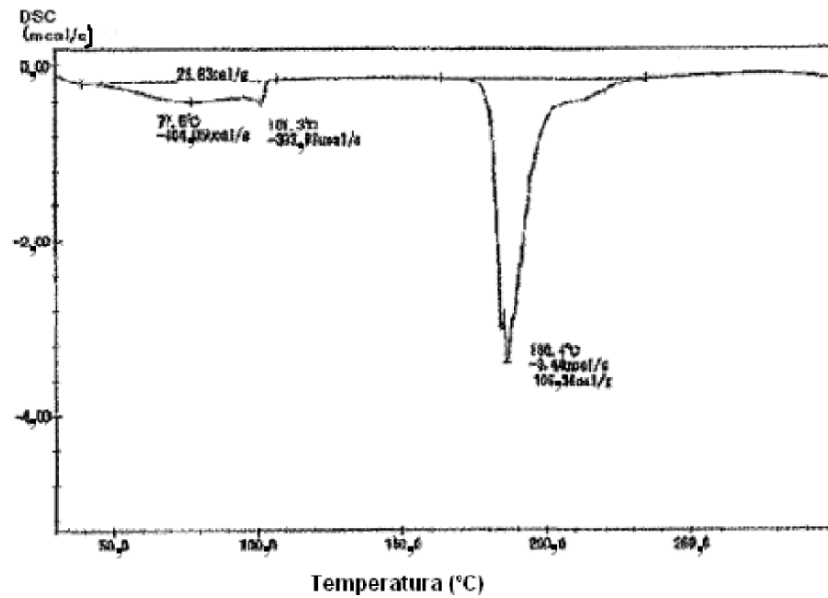
[Figura 7]

Gráfica de análisis térmico de cristales monohidratados (Forma 1) del Compuesto (1b)



[Figura 8]

Gráfica de análisis térmico de cristales monohidratados (Forma 2) del Compuesto (1b)



[Figura 9]

