

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 272**

51 Int. Cl.:

C07C 269/00	(2006.01) A61P 7/02	(2006.01)
C07C 271/24	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
C07C 303/28	(2006.01) C07B 53/00	(2006.01)
C07C 303/34	(2006.01)	
C07C 307/08	(2006.01)	
C07C 309/66	(2006.01)	
C07C 309/73	(2006.01)	
C07D 285/14	(2006.01)	
C07D 513/04	(2006.01)	
A61K 31/444	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2014 PCT/JP2014/059247**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14157653**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2014 E 14774515 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2980067**

54 Título: **Procedimientos de preparación de derivados de diamina ópticamente activos**

30 Prioridad:

29.03.2013 JP 2013072895

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

11.10.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NAKAMURA, YOSHITAKA;
MICHIDA, MAKOTO y
KANEDA, TAKESHI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 637 272 T3

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

DESCRIPCIÓN

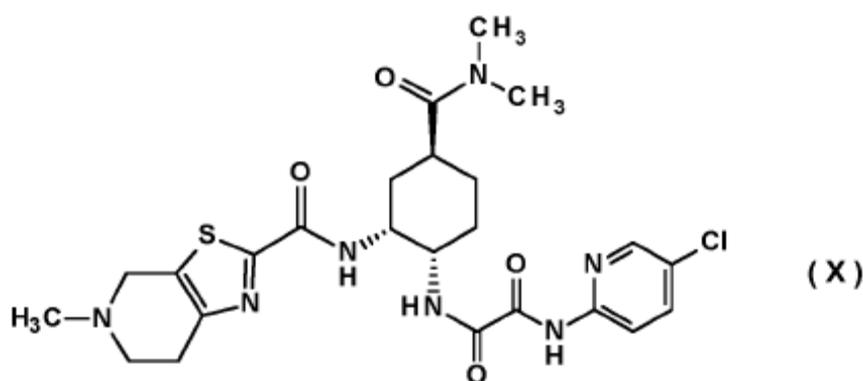
Procedimientos de preparación de derivados de diamina ópticamente activos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de un intermedio de un compuesto que exhibe un efecto inhibitor sobre el factor X de coagulación sanguínea activado (FXa) y que es útil como un fármaco preventivo y/o terapéutico para enfermedades tromboticas.

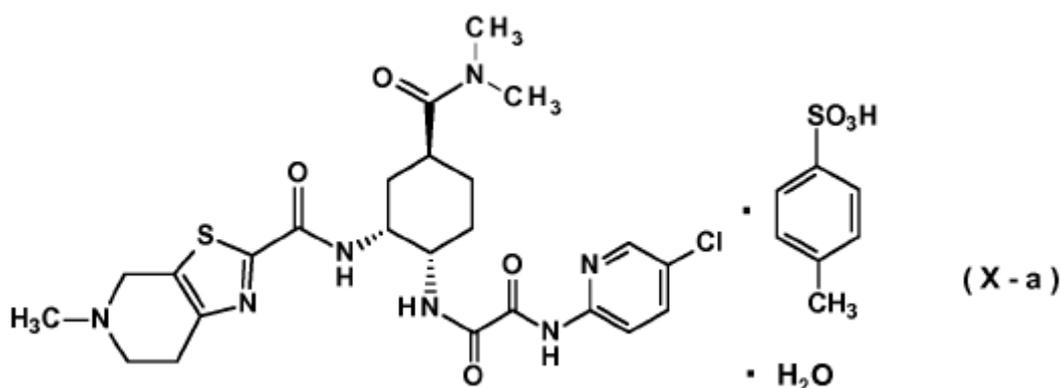
Técnica antecedente

10 Como compuestos que exhiben un efecto inhibitor sobre el factor X de coagulación sanguínea activado [que se denomina también "FXa (Factor X activado)"], se conocen, por ejemplo, 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 [en adelante, denominado también "compuesto (X)"] representado por la fórmula (X) siguiente:



20 o una sal o un hidrato del mismo, o

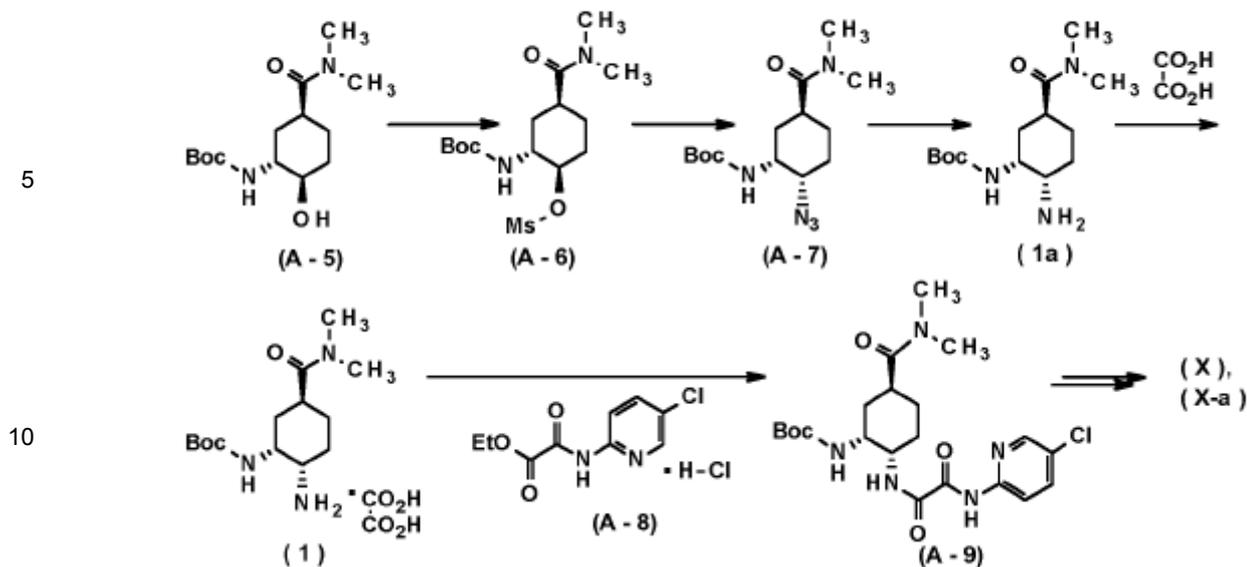
un monohidrato de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (X), que está representado por la fórmula (X-a) siguiente:



(Véanse, por ejemplo, la Literatura de Patentes 1 a 4).

35 Por ejemplo, la Literatura de Patentes 6 divulga un procedimiento de producción del compuesto (X) que es un inhibidor de FXa o una sal o un hidrato farmacológicamente aceptables del mismo. Tal como se muestra en el [Esquema A] siguiente, el procedimiento de producción de los compuestos (X y X-a) divulgados en la Literatura de Patentes 6 comprende: producir el compuesto (A-7) que es una forma azida a partir del compuesto (A-5) a través del compuesto (A-6) que es una forma mesiloxi; a continuación, reducir el compuesto (A-7) para obtener el compuesto (1a) que es una forma amino; a continuación, tratar el compuesto (1a) con ácido oxálico para obtener el compuesto (1); a continuación, tratar el compuesto (1) con monoclóridato de 2-[[5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetato de etilo (A-8) en presencia de una base para producir el compuesto (A-9), y realizar diversas etapas después de la producción del compuesto (A-9). La Literatura de Patentes 6 divulga que el compuesto (1a) y el compuesto (1) que es un oxalato del compuesto (1a) son importantes como intermedios de producción en la producción del compuesto (X) que es un inhibidor de FXa.

[Esquema A]



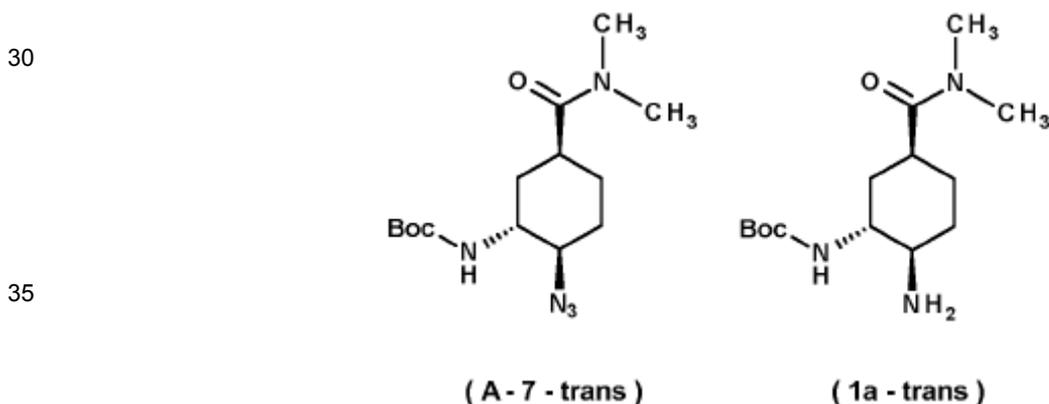
en las que Boc representa un grupo tert-butoxicarbonilo; y Ms representa un grupo metanosulfonilo.

15 Sin embargo, el procedimiento de producción del compuesto (1 o 1a) divulgado en la Literatura de Patentes 6 tiene los problemas (a) y (b) siguientes.

20 (a): El uso del compuesto (A-7) que tiene un grupo azida potencialmente dañino como intermedio. Específicamente, el uso del compuesto (A-7) como intermedio es problemático en el sentido de que la producción en masa del compuesto (A-7) que es una forma azida requiere el uso de una gran cantidad de una azida, que es un reactivo peligroso, como un reactivo de reacción, en el sentido de que la producción en masa del compuesto (1) que es una forma amino requiere la reducción de una gran cantidad de compuesto (A-7) que es una forma azida en presencia de un catalizador de metal pesado tal como Pd en un equipo resistente a la presión, etc., y en el sentido de que es necesario controlar la mezcla del metal pesado en el producto.

25 (b) En la reacción de azidación (la reacción de sustitución nucleofílica de un grupo azida) en la producción del compuesto (A-7) que es una forma azida, además del compuesto (A-7) deseado, se genera un compuesto representado por la fórmula (A-7-trans) siguiente que es un isómero trans sustituido en la configuración trans con respecto al grupo tert-butoxicarbonilamino adyacente:

[Trans-isómero]



40 se genera como un estereoisómero en un porcentaje comprendido entre aproximadamente el 10% y el 15%. La reacción de reducción subsiguiente avanza mientras se mantiene la configuración, y el compuesto (A-7-trans) que es una forma azida proporciona un compuesto (1a-trans) que es una forma amino como resultado de la reacción de reducción. Por consiguiente, con el fin obtener el compuesto (1a) de interés en la configuración cis con alta pureza, es necesario aislar y purificar el compuesto (A-7) deseado en la etapa de la forma azida y, por lo tanto, se ha

requerido una etapa de purificación usando cromatografía en columna de gel de sílice o similar (véase, por ejemplo, Literaturas de Patentes 1 a 5). Por otra parte, en la Literatura de Patentes 6, una mezcla de compuesto (1a) que es una forma amino y el compuesto (1a-trans) que es un isómero trans del compuesto (1a) es tratada con ácido oxálico para obtener el compuesto (1) que es una sal de ácido añadido con el ácido oxálico, de manera que el compuesto se obtiene sustancialmente en forma de un único isómero cis.

Sin embargo, como procedimiento de producción del compuesto (1) y el compuesto (1a) que son intermedios importantes en la producción de compuestos (X) y (X-a) que son inhibidores de FXa, hasta la fecha, sólo se conoce el procedimiento indicado anteriormente pasando por el compuesto (A-7) que es una forma azida, lo que causa muchos problemas [(a) y (b)] tal como se ha descrito anteriormente (véanse, por ejemplo, las Literaturas de Patentes 1 a 6).

Lista de citas

Literatura de patentes

Literatura de Patentes 1: publicación internacional N° WO 2003/000657

Literatura de Patentes 2: publicación internacional N° WO 2003/000680

Literatura de Patentes 3: publicación internacional N° WO 2003/016302

Literatura de Patentes 4: publicación internacional N° WO 2004/058715

Literatura de Patentes 5: publicación internacional N° WO 2001/074774

Literatura de Patentes 6: publicación internacional N° WO 2007/032498

Literatura de patentes 7 (EP2407450) divulga un procedimiento de preparación del compuesto (1d) que usa sales de azida.

Resumen de la invención

Problema técnico

Es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para producir eficientemente el compuesto (1) o el compuesto (1a) que es un intermedio importante en la producción de inhibidores de FXa (X) y (X-a).

Solución al problema

Los presentes inventores han realizado estudios diligentes con el objetivo de conseguir el objeto indicado anteriormente. Como resultado, los presentes inventores han tenido éxito en la consecución de un nuevo procedimiento de producción del compuesto (1a) y el compuesto (1), que no pasa a través del compuesto (A-7) que es una forma azida usada como un intermedio en la producción de compuesto (1a) y el compuesto (1). Específicamente, los presentes inventores han hecho posible la introducción directa de una cadena principal de diamino en la configuración cis, mediante la construcción de un anillo (3aR,7aS)-octahidro-2,1,3-benzotiadiazol estereoselectivo, utilizando una reacción de sustitución de ciclación intramolecular y realizando también una desulfonilación para eliminar un grupo sulfonilo de una estructura parcial de sulfamoilo. Además, los presentes inventores han encontrado que la reacción de sustitución de ciclación intramolecular progresa regioselectivamente. Es decir, los inventores han encontrado que es posible producir una forma protegida con amino regioselectiva, completando de esta manera la presente invención relacionada con la producción del compuesto (1a) y del compuesto (1) estereoselectivamente, regioselectivamente y con un alto rendimiento.

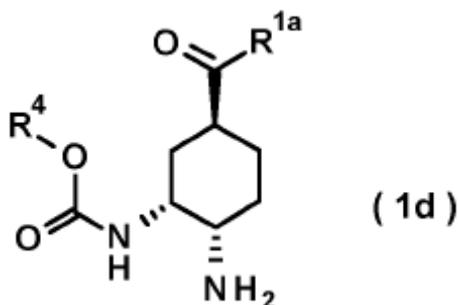
Efectos ventajosos de la invención

La presente invención puede usarse como un nuevo procedimiento para producir industrialmente inhibidores de FXa (X) y (X-a).

Descripción de las realizaciones

La presente invención proporciona los siguientes [1] a [27]

[1] Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (1d) siguiente o una sal o un hidrato del mismo:



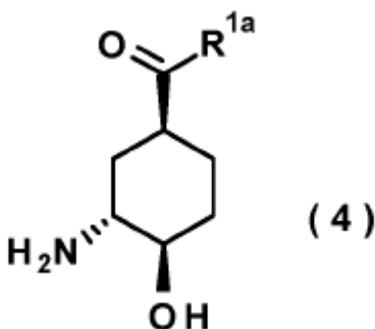
5

en la que R^{1a} representa un grupo di(alquil C1-C6)amino; y R^4 representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno),

10

en el que el procedimiento comprende:

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



15

en la que R^{1a} es tal como se ha definido anteriormente,

con la siguiente [solución A]:

[Solución A] preparada tratando, en un disolvente, un compuesto representado por la fórmula (I) siguiente:



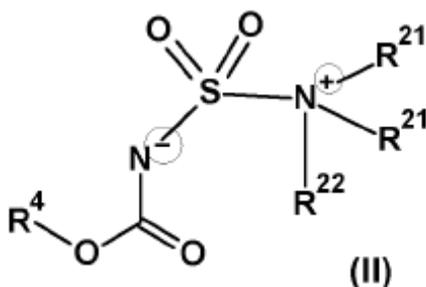
20

25

en la que R^4 es tal como se ha definido anteriormente, con isocianato de clorosulfonilo y una amina terciaria; o

con el siguiente [reactivo B]:

[Reactivo B] que es un compuesto representado por la fórmula (II) siguiente:



30

35

en la que R^4 representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno); y R^{21} y R^{22} representan los siguientes a), b) o c):

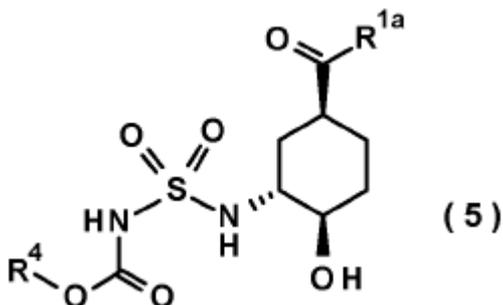
a) R^{21} y R^{22} son idénticos o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo C1-C6;

(b) R²² representa un grupo alquilo C1-C6, y los dos R²¹s, junto con el átomo de nitrógeno al cual se une el R²¹s, forman un anillo piperidina, un anillo pirrolidina o un anillo 1,4-morfolina; o

(c) los dos R²¹s y R²², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen R²² y el R²¹s, forman un anillo 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano o un anillo quinuclidina, para obtener un compuesto representado por la fórmula (5) siguiente:

5

10



en la que R^{1a} y R⁴ son tal como se han definido anteriormente,

tratar, en presencia de una base, el compuesto representado por la fórmula (5) con un compuesto representado por la fórmula (III) siguiente:

15

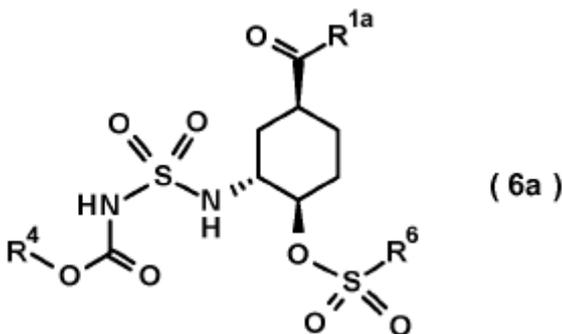


en la que R⁶ representa un grupo alquilo C1-C6, un grupo halo-alquilo C1-C6 o un grupo fenilo (en el que el grupo fenilo puede tener uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno); y X representa un átomo halógeno,

20

con el fin de obtener un compuesto representado por la fórmula (6a) siguiente:

25

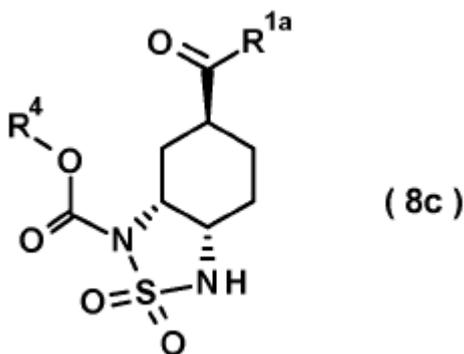


en la que R^{1a}, R⁴ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente,

tratar el compuesto representado por la fórmula (6a) con una base para obtener un compuesto representado por la fórmula (8c) siguiente:

30

35



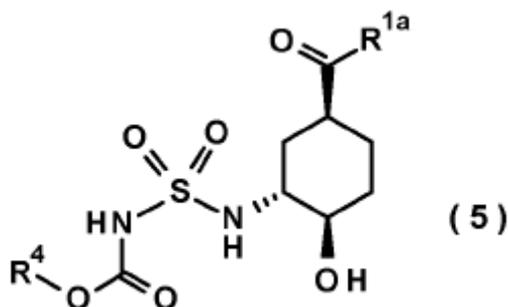
en la que R^{1a} y R⁴ son tal como se han definido anteriormente, y

realizando una desulfonilación del compuesto representado por la fórmula (8c).

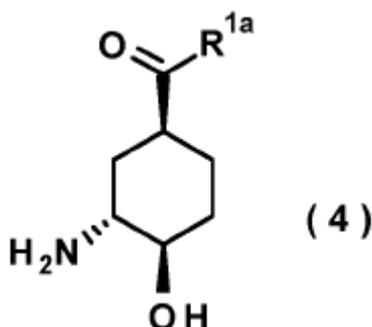
[2] El procedimiento de producción según [1], en el que la desulfonilación se lleva a cabo tratando el compuesto con agua y una base.

[3] El procedimiento de producción según [2], en el que la base es una piridina.

5 [4] Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (5) siguiente:



15 en la que R^4 representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno); y R^{1a} representa un grupo di(alquil C1-C6)amino, en el que el procedimiento comprende tratar un compuesto representado por la fórmula (4) siguiente:



25 en la que R^{1a} es tal como se ha definido anteriormente, con la siguiente [solución A]:

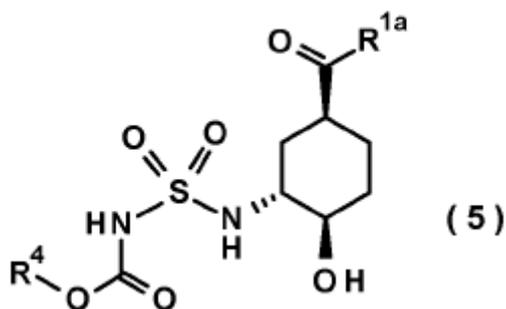
[Solución A] preparada tratando, en un disolvente, un compuesto representado por la fórmula (I) siguiente:



30 en la que R^4 es tal como se ha definido anteriormente, con isocianato de clorosulfonilo y una amina terciaria.

[5] Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (5) siguiente:

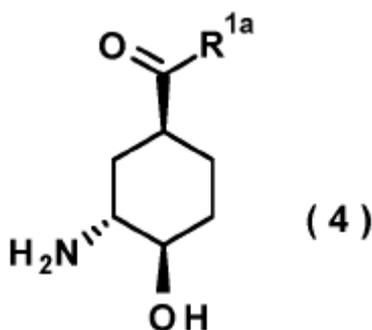
5



10

en la que R^{1a} representa un grupo di(alquilo C1-C6)amino; y R^4 representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno), en el que el procedimiento comprende tratar un compuesto representado por la fórmula (4) siguiente:

15

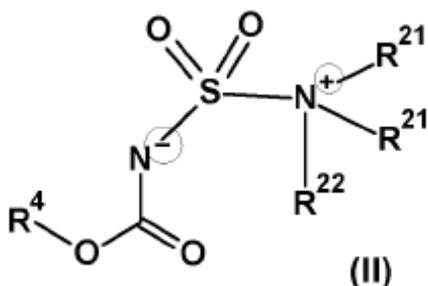


20

en la que R^{1a} es tal como se ha definido anteriormente, con el siguiente [reactivo B]:

[Reactivo B] que es un compuesto representado por la fórmula (II) siguiente:

25



en la que R^4 es tal como se ha definido anteriormente; y

R^{21} y R^{22} representan los siguientes a), b) o c):

30

(a) R^{21} y R^{22} son idénticos o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo C1-C6;

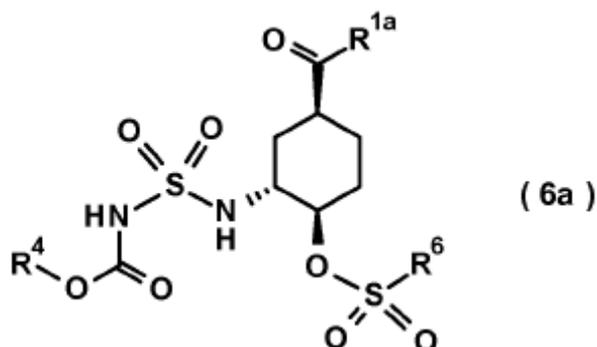
(b) R^{22} representa un grupo alquilo C1-C6, y los dos R^{21} s, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen los R^{21} s, forman un anillo piperidina, un anillo pirrolidina o un anillo 1,4-morfolina; o

(c) los dos R^{21} s y R^{22} , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen R^{22} y el R^{21} s, forman un anillo 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano o un anillo quinuclidina.

35

[6] El procedimiento de producción según [1] o [5], en el que cada uno de entre R^{21} y R^{22} representa un grupo etilo.

[7] Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (6a) siguiente:

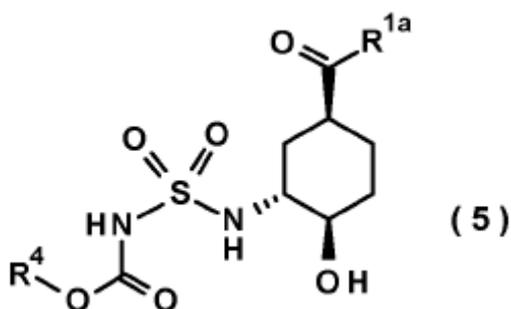


en la que R^{1a} representa un grupo di(alquil C1-C6)amino;

10 R⁴ representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno); y

R⁶ representa un grupo alquilo C1-C6, un grupo halo-alquilo C1-C6, o un grupo fenilo (en el que el grupo fenilo puede tener uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno),

15 en el que el procedimiento comprende tratar, en presencia de una base, un compuesto representado por la fórmula (5) siguiente:



en la que R^{1a} y R⁴ son tal como se han definido anteriormente, con un compuesto representado por la fórmula (III) siguiente:



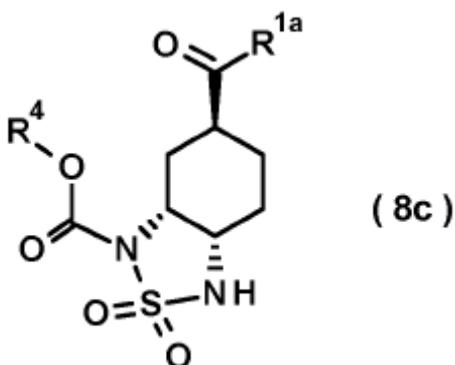
en la que R⁶ es tal como se ha definido anteriormente; y

X representa un átomo halógeno.

[8] El procedimiento de producción según [1] o [7], en el que R⁶ representa un grupo alquilo C1-C6.

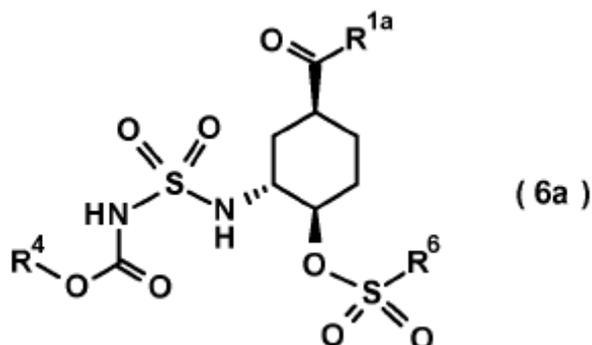
[9] El procedimiento de producción según [1] o [7], en el que R⁶ representa un grupo metilo.

30 [10] Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (8c) siguiente:



en la que R^{1a} representa un grupo di(alquilo C1-C6)amino; y R^4 representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno),

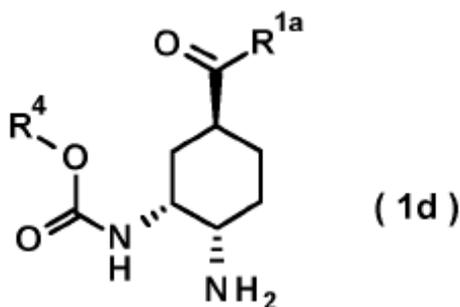
5 en el que el procedimiento comprende tratar un compuesto representado por la fórmula (6a) siguiente:



10 en la que R^{1a} y R^4 son tal como se han definido anteriormente; y R^6 representa un grupo alquilo C1-C6, un grupo halo-alquilo C1-C6, o un grupo fenilo (en el que el grupo fenilo puede tener uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno),

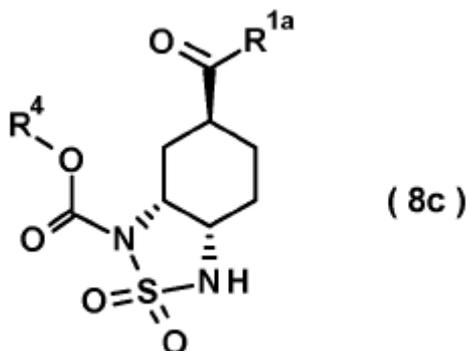
15 Con una base.

[11] Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (1d) siguiente o una sal o un hidrato del mismo:



20 en la que R^{1a} representa un grupo di(alquilo C1-C6)amino; y R^4 representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno),

25 en el que el procedimiento comprende la desulfonilación de un compuesto representado por la fórmula (8c) siguiente:



30 en la que R^{1a} y R^4 son tal como se han definido anteriormente.

[12] El procedimiento de producción según [11], en el que la desulfonilación se lleva a cabo tratando el compuesto con agua y una base.

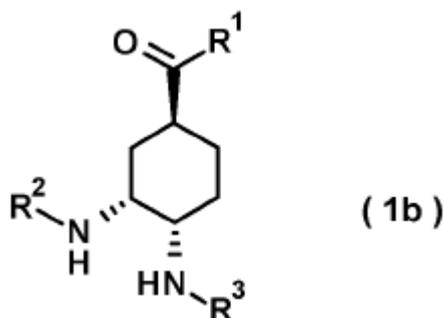
[13] El procedimiento de producción según [12], en el que la base es una piridina.

5 [14] El procedimiento de producción según uno cualquiera de [1] a [13], en el que R^{1a} es un grupo di(metil)amino.

[15] El procedimiento de producción según una cualquiera de [1] a [14], en el que R^4 es un grupo tert-butilo o un grupo bencilo.

10 [16] El procedimiento de producción según [14] o [15], en el que el compuesto representado por la fórmula (1d) o una sal o un hidrato del mismo, es un sulfato del compuesto representado por la fórmula (1d), un oxalato monohidratado del compuesto representado por la fórmula (1d) o un oxalato del compuesto representado por la fórmula (1d).

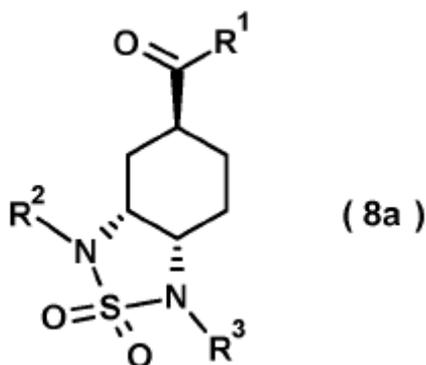
[17] Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (1b) siguiente o una sal o un hidrato del mismo



en la que R^1 representa un grupo alcoxi C1-C6 o un grupo di(alquil C1-C6)amino; y

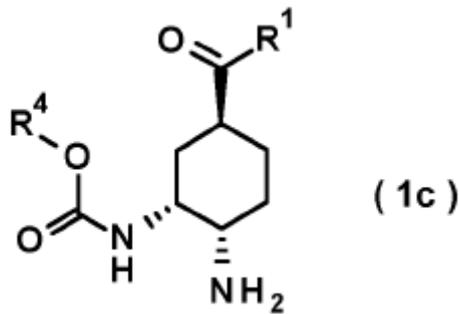
25 R^2 y R^3 , cada uno independientemente, representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxicarbonilo C1-C6 o un grupo benciloxycarbonilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo benceno, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno),

en el que el procedimiento comprende la desulfonilación de un compuesto representado por la fórmula (8a) siguiente:



en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se han definido anteriormente.

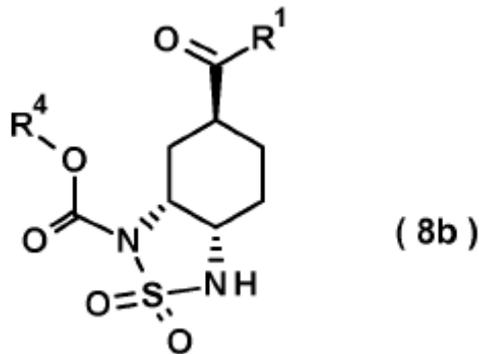
[18] Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (1c) siguiente o una sal o un hidrato del mismo:



en la que R¹ representa un grupo alcoxi C1-C6 o un grupo di(alquil C1-C6)amino; y

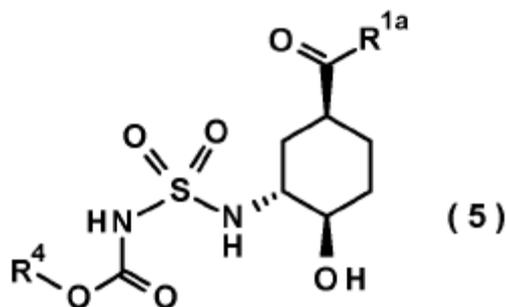
10 R⁴ representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno),

en el que el procedimiento comprende la desulfonilación de un compuesto representado por la fórmula (8b) siguiente:



20 en la que R¹ y R⁴ son tal como se han definido anteriormente.

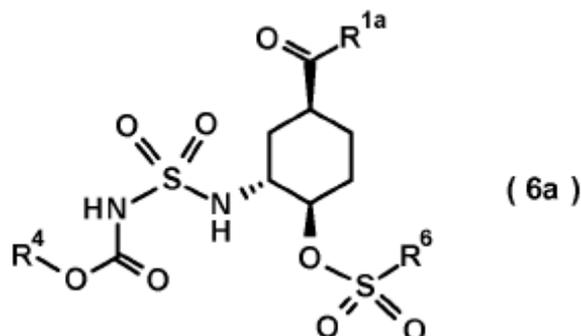
[19] Un compuesto representado por la fórmula (5) siguiente:



30 en la que R^{1a} representa un grupo di(alquil C1-C6)amino; y R⁴ representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno).

35 [20] Un compuesto representado por la fórmula (6a) siguiente:

5



10

en la que R^{1a} representa un grupo di(alquil C1-C6)amino;

R⁴ representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno); y

15

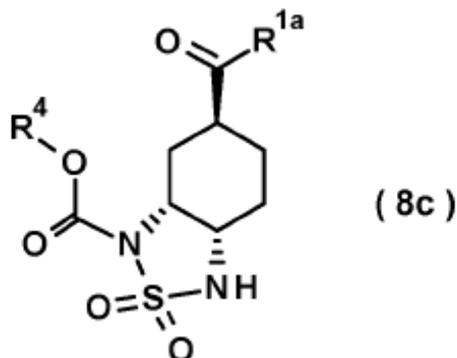
R⁶ representa un grupo alquilo C1-C6, un grupo halo-alquilo C1-C6, o un grupo fenilo (en el que el grupo fenilo puede tener uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno).

[21] El compuesto según [20], en el que R⁶ representa un grupo alquilo C1-C6.

[22] El compuesto según [20], en el que R⁶ representa un grupo metilo.

[23] Un compuesto representado por la fórmula (8c) siguiente:

20



25

en la que R^{1a} representa un grupo di(alquil C1-C6)amino; y R⁴ representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno).

30

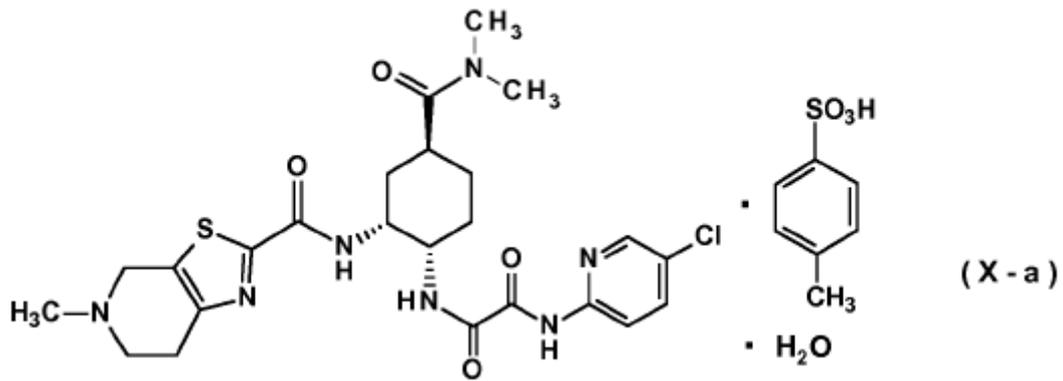
[24] El compuesto según una cualquiera de [19] a [23], en el que R^{1a} representa un grupo di(metil)amino.

[25] El compuesto según una cualquiera de [19] a [23], en el que R⁴ representa un grupo tert-butilo o un grupo bencilo.

35

[26] Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (X-a) siguiente:

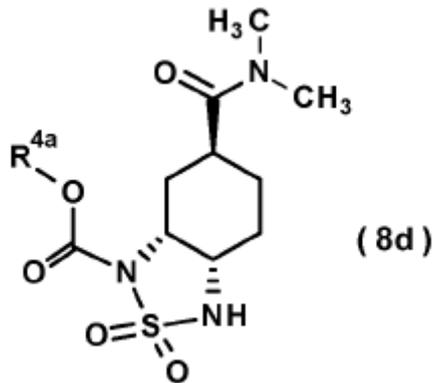
5



10

en el que el procedimiento comprende: una etapa de
tratar un compuesto representado por la fórmula (8d) siguiente:

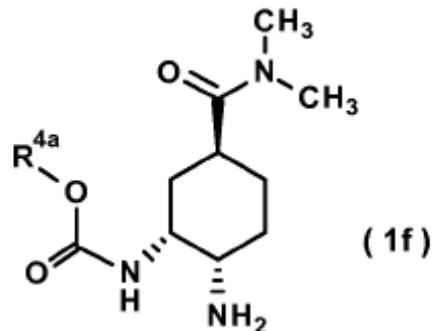
15



20

en la que R^{4a} representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno), con agua y una base, para obtener un compuesto representado por la fórmula (1f) siguiente:

25

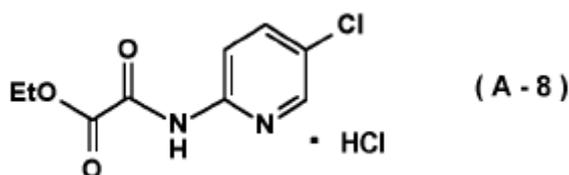


30

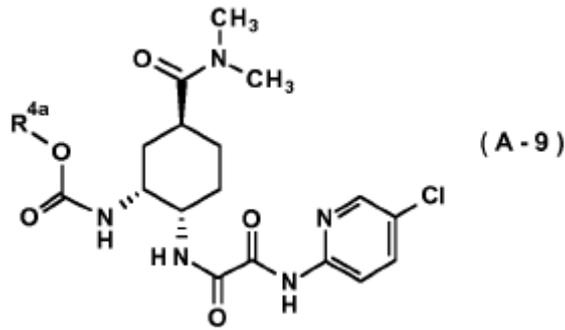
en la que R^{4a} es tal como se ha definido anteriormente,

tratar, en presencia de una base, un oxalato o sulfato del compuesto representado por la fórmula (1f) con un compuesto representado por la fórmula (A-8) siguiente:

35

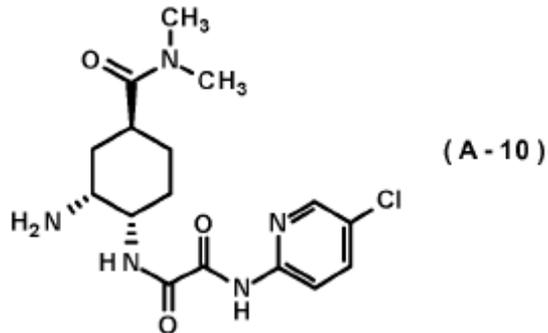


para obtener un compuesto representado por la fórmula (A-9) siguiente:

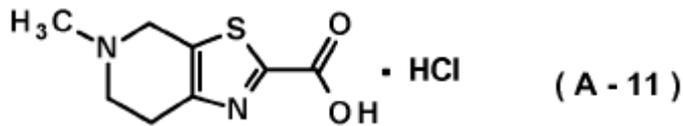


en la que R^{4a} es tal como se ha definido anteriormente,

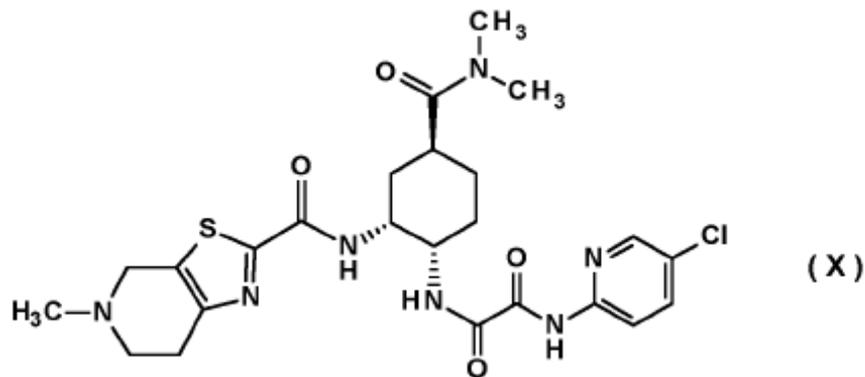
desproteger el compuesto representado por la fórmula (A-9) para obtener un compuesto representado por la fórmula (A-10) siguiente:



y condensar el compuesto representado por la fórmula (A-10) o una sal del mismo con un compuesto representado por la fórmula (A-11) siguiente:



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



y una etapa de tratar el compuesto representado por la fórmula (X) con monohidrato de ácido p-toluensulfónico en etanol acuoso.

[27] El procedimiento de producción según [26], en el que R^{4a} representa un grupo tert-butilo.

35 A continuación, se describirá en detalle la presente invención.

Un "átomo halógeno" en la presente memoria descriptiva significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

Un "grupo alquilo C1 a C6" en la presente memoria descriptiva significa un grupo monovalente lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que es un hidrocarburo saturado. Los ejemplos del grupo alquilo C1 a C6 pueden incluir metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, tert-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

5 Un "grupo halo-alquilo C1 a C6" en la presente memoria descriptiva significa el grupo alquilo C1 a C6 descrito anteriormente, que está sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno idénticos o diferentes. Los ejemplos del grupo halo-alquilo C1 a C6 pueden incluir fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluoroetilo (que significa tanto 1-fluoroetilo como 2-fluoroetilo), 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,3,3,3-pentafluoroetilo y fluoropropilo (que incluye todos los 3-fluoropropilo, 2-fluoropropilo y 1-fluoropropilo).

10 Un "grupo alcoxi C1-C6" en la presente memoria descriptiva significa un grupo alquilo C1 a C6 formado por un grupo alquilo C1 a C6 y un átomo de oxígeno. El alquilo C1-C6 es tal como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos del alcoxi C1-C6 pueden incluir metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, tert-butoxi, n-pentiloxi y n-hexiloxi.

15 Un "grupo di(alquil C1-C6)amino" en la presente memoria descriptiva significa un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C1-C6 idénticos, y el grupo alquilo C1-C6 es tal como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos del di(alquil C1-C6)amino pueden incluir di(metil)amino, di(etil)amino y di(n-propil)amino.

Los ejemplos de un "grupo alcóxicarbonilo C1-C6" en la presente memoria descriptiva pueden incluir metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, n-propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo, n-butoxicarbonilo y tert-butoxicarbonilo.

20 Un "grupo fenilo" en la presente memoria descriptiva significa un grupo monovalente que puede tener un sustituyente o unos sustituyentes en el anillo benceno, y significa que el grupo fenilo puede tener, en el anillo benceno, uno o dos grupos idénticos o diferentes como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno. Los ejemplos del grupo fenilo en la presente memoria descriptiva incluyen fenilo, p-(u o-)metilfenilo, p-(u o)metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, p-(u o)nitrofenilo, clorofenilo y 2, 4-diclorofenilo.

25 Un "grupo bencilo" en la presente memoria descriptiva significa un grupo monovalente formado por un grupo metilo sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido. Esto significa que el grupo fenilo puede tener, en el anillo benceno, uno o dos grupos idénticos o diferentes como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno. Los ejemplos del grupo bencilo en la presente memoria descriptiva incluyen bencilo, p-(u o)metilbencilo, p-(u o)metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, p-(u o)nitrobencilo, clorobencilo y 2, 4-diclorobencilo.

30 Un "grupo benciloxicarbonilo" en la presente memoria descriptiva significa un grupo monovalente formado por un grupo metoxi y un grupo carbonilo sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido. Esto significa que el grupo fenilo puede tener, en el anillo benceno, uno o dos grupos idénticos o diferentes como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno. El grupo benciloxicarbonilo usado en la presente memoria descriptiva no está particularmente limitado, siempre que se use comúnmente como un grupo protector para grupos amino. Aquí, en lo que se refiere a las condiciones de selección, introducción y eliminación del "grupo protector", etc., las publicaciones descritas en los documentos de revisión tales como Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Green y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991). Los ejemplos del grupo benciloxicarbonilo incluyen benciloxicarbonilo, p-(u o)metilbenciloxicarbonilo, p-(u o)metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, p-(u o)nitrobenciloxi carbonilo, clorobenciloxicarbonilo y 2,4 diclorobenciloxicarbonilo.

35

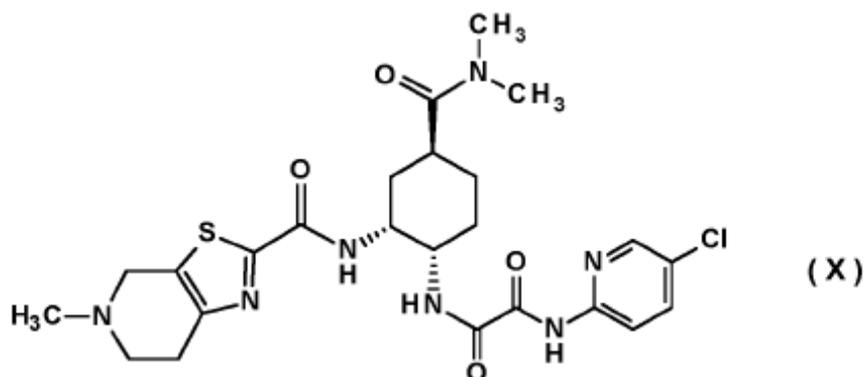
40

Un "grupo alquilsulfonilo C1-C6" en la presente memoria descriptiva significa un grupo monovalente formado por un grupo alquilo C1-C6 y un grupo sulfonilo, y el grupo alquilo C1-C6 es tal como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos del grupo alquilsulfonilo C1-C6 incluyen metanosulfonilo, etanosulfonilo y n-propilsulfonilo.

45 Un "grupo halo-alquilsulfonilo C1-C6" en la presente memoria descriptiva significa un grupo monovalente formado por un grupo halo-alquilo C1-C6 y un grupo sulfonilo, y el grupo halo-alquilo C1-C6 es tal como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos del grupo halo-alquilsulfonilo C1-C6 en la presente memoria descriptiva incluyen clorometanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo y (2,2,2-trifluoroetan)sulfonilo.

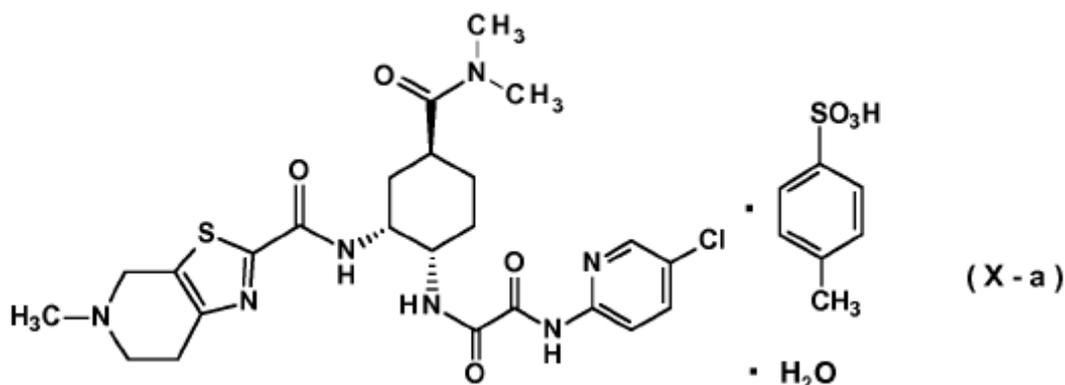
50 Un "grupo fenilsulfonilo" en la presente memoria descriptiva significa un grupo monovalente formado por un grupo fenilo opcionalmente sustituido y un grupo sulfonilo. El grupo fenilo puede tener, en el anillo benceno, uno o dos grupos idénticos o diferentes como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno. Los ejemplos del grupo fenilsulfonilo incluyen bencenosulfonilo, o- (m- o p-)clorobencenosulfonilo, 3,5-diclorobencenosulfonilo, o- (m- o p-)nitrobenceno sulfonilo, o- (m- o p-)metilbencenosulfonilo(o- (m- o p-)toluenosulfonilo) y o- (m- o p-)metoxibencenosulfonilo.

En la presente invención, 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, representada por la fórmula (X) siguiente:



es la forma libre del compuesto (X-a), y este compuesto se ha registrado en la Organización Mundial de la Salud (OMS) como N-(5-cloropiridin-2-il)-N'-[(1S,2R,4S)-4-(N,N-dimetilcarbamoyl)-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazol[5,4-c]piridin-2-carboxamido)ciclohexil]oxamida (Denominación Común Internacional (DCI): edoxaban).

15 El compuesto (X) descrito anteriormente puede ser una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o también puede ser un hidrato del mismo. Como dicho compuesto (X), el compuesto representado por la fórmula (X-a) siguiente:



que es monohidrato de 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.

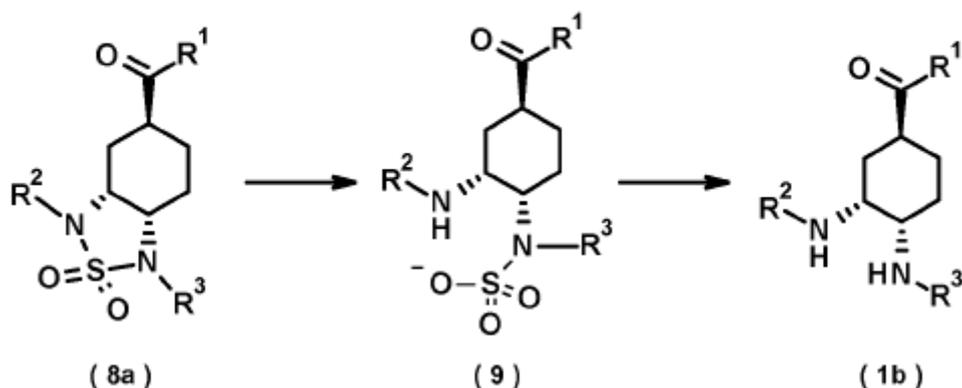
A continuación, se describirá en detalle el procedimiento de producción de la presente invención.

Tal como se muestra en el [Esquema 1] a continuación, una realización del procedimiento de producción de la presente invención se refiere a un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (1b) tal como se muestra a continuación que tiene una cadena principal cis-diamino mediante la construcción de una cadena principal octahidro-2,1,3-benzotiadiazol representada por la fórmula (8a) tal como se muestra a continuación que es un compuesto bicíclico en la configuración cis, y mediante la realización de una reacción de desprotección (desulfonilación) para eliminar un grupo sulfonilo de una estructura parcial de sulfamilo. Debido a que la desulfonilación, que es una reacción de desprotección, progresa de una manera escalonada, es posible también aislar el compuesto representado por la fórmula (9) tal como se muestra a continuación en forma de una sal, según se desee.

30

35

[Esquema 1]



en las que R¹ representa un grupo alcoxi C1-C6 o un grupo di(alquil C1-C6)amino;

R² y R³, cada uno independientemente, representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcocarbonilo C1-C6 o un grupo bencilocarbonilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo benceno, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno).

Como la etapa de reacción descrita anteriormente, concretamente, como una reacción de desprotección (reacción de desulfonilación) para eliminar un "grupo sulfonilo (-S(O)₂-)", que es un grupo protector para dos grupos amino, la reacción puede llevarse a cabo tratando el compuesto con un ácido o una base, de manera que se escindan dos enlaces nitrógeno-azufre en el anillo tiadiazolidina, según procedimientos conocidos (véanse, por ejemplo, publicaciones tales como *Organic Letters*, 9(24), 4943-4945 (2007), *Synlett*, N° 6, 623-624 (1998), *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 48(15), 2777-2779 (2009), o el folleto de la patente japonesa abierta a inspección pública N° 2012-036181). La desulfonilación, que es una reacción de desprotección aplicada en la presente invención, es preferentemente un procedimiento para calentar el compuesto (8a) en un disolvente mixto de agua y una base. Aquí, el derivado de ácido sulfámico (9) en el que sólo se escinde un enlace S-N se genera como intermedio para la producción del compuesto (1b) a partir del compuesto (8a), y tal como se ha descrito anteriormente, puede aislarse según se desee. Sin embargo, el compuesto (8a) puede ser convertido directamente en el compuesto (1b) tratando el compuesto (8a) bajo calentamiento en agua y una base, sin aislar el compuesto (9) como un intermedio.

Como una base usada en la presente reacción de desprotección (reacción de desulfonilación), puede usarse una base orgánica o una base inorgánica. De entre éstas, es preferente una base orgánica; y sus ejemplos preferentes incluyen: etilendiaminas tales como etilendiamina y N,N,N',N'-(tetra-alquil C1-C6)etilendiamina; piridinas tales como piridina, picolina (en la que la picolina incluye todos los isómeros tales como α-picolina, β-picolina y γ-picolina), lutidina (en la que la lutidina incluye todos los isómeros tales como 2,3-lutidina, 2,4-lutidina, 2,5-lutidina, 2,6-lutidina, 3,4-lutidina y 3,5-lutidina), colidina (en la que la colidina incluye todos los isómeros tales como 2,3,4-colidina, 2,3,5-colidina, 2,3,6-colidina, 2,4,5-colidina, 2,4,6-colidina y 3,4,5-colidina) y 4-dimetilaminopiridina; y entre éstos, son más preferentes las piridinas tales como piridina.

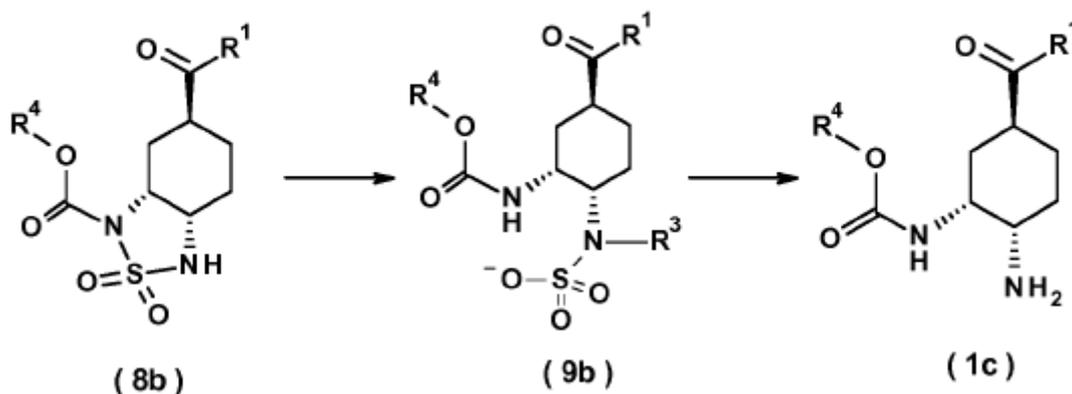
Con respecto a la relación aditiva de agua y base, el agua y la base pueden añadirse en una proporción de 1:1 a 1:10 (V/V).

Con respecto a la temperatura de reacción, la reacción puede llevarse a cabo en el intervalo de 50°C hasta el punto de ebullición de un disolvente, y preferentemente en el intervalo de 70°C a 85°C.

En la presente etapa, puede usarse un disolvente orgánico como disolvente de reacción auxiliar. El disolvente orgánico no está particularmente limitado, siempre que no inhiba la reacción. Sus ejemplos incluyen disolventes de éter tales como tetrahidrofurano o dioxano, disolventes hidrocarbonados halogenados, disolventes hidrocarbonados aromáticos, disolventes que contienen nitrógeno tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil pirrolidona, disolventes cetónicos y disolventes mixtos de los mismos.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento de producción del compuesto (1c) a partir del compuesto (8b), tal como se muestra en el [Esquema 2] siguiente.

[Esquema 2]



5

10

en las que R¹ representa un grupo alcoxi C1-C6 o un grupo di(alquil C1-C6)amino; y

R⁴ representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno).

15

En el [Esquema 2], R¹ es preferentemente un grupo di(alquil C1-C6)amino y R⁴ es preferentemente un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo.

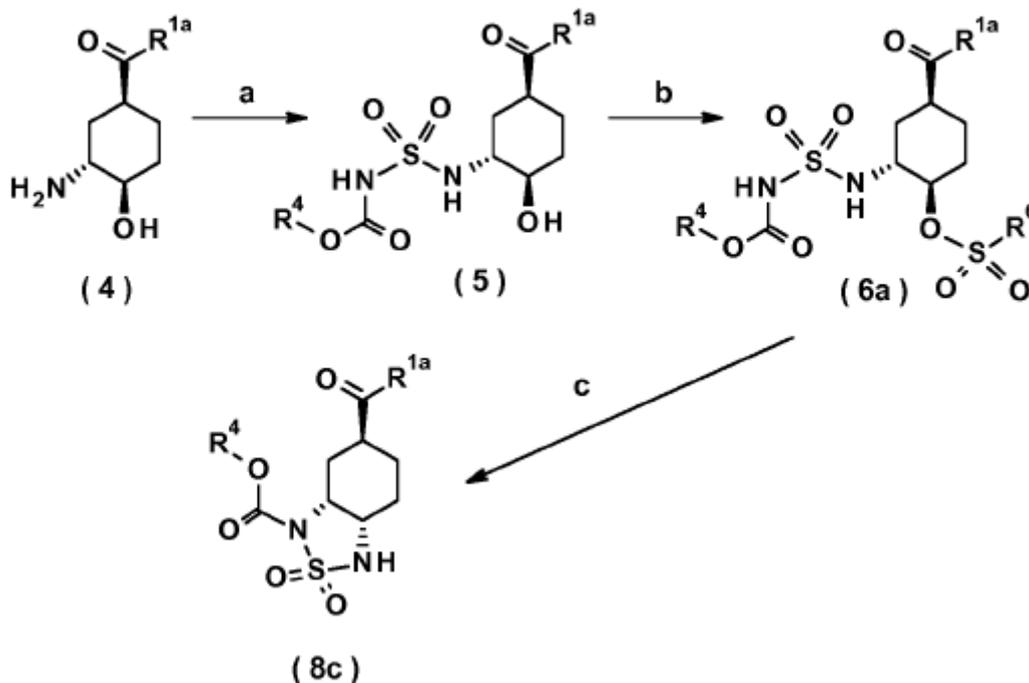
En la etapa de reacción mostrada en el [Esquema 2], puede usarse el procedimiento de producción explicado anteriormente en el [Esquema 1] anterior. Además, el compuesto (9b), que es un intermedio, puede aislarse en forma de una sal, tal como se ha descrito anteriormente.

20

A continuación, se describirá una realización más preferente de la presente invención.

Como un ejemplo específico de producción del derivado (3aR,7aS)-octahidro-2,1,3-benzotiadiazol descrito anteriormente, en el [Esquema 3] siguiente se muestra una ruta para producir el compuesto (8c), en el que R^{1a} es un grupo di(alquil C1-C6)amino.

[Esquema 3]



25

30

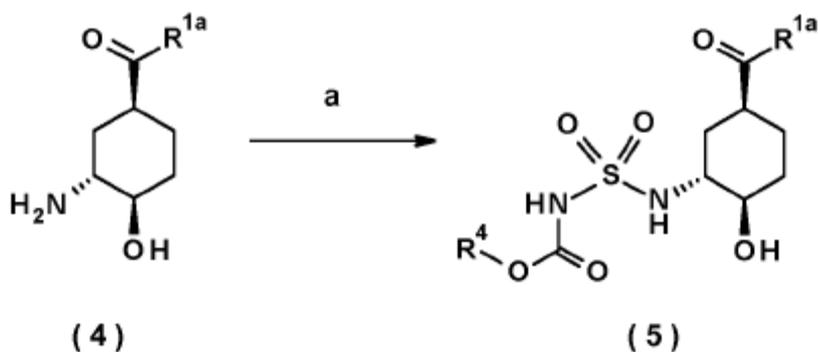
35

en las que R^{1a} representa un grupo di(alquil C1-C6)amino;

R^4 representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno); y

R^6 representa un grupo alquilo C1-C6, un grupo halo-alquilo C1-C6 o un grupo fenilo (en el que el grupo fenilo puede tener uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno).

(Etapa a)



en las que R^{1a} y R^4 son tal como se han definido anteriormente.

(Etapa a) es una etapa de sulfonilación del grupo amino del compuesto (4) (en el que se describirá un procedimiento de producción común más adelante) con el compuesto (II) para producir el compuesto (5). Además, puede usarse directamente un producto comercialmente disponible como dicho compuesto (II) ([reactivo B]), o puede prepararse y usarse la [solución A] que contiene el compuesto (II), tal como se describe a continuación.

[Solución A]

La solución A se prepara tratando, en un disolvente, un compuesto representado por la fórmula (I) siguiente: R^4 -OH (I), en la que R^4 es tal como se ha definido anteriormente, con isocianato de clorosulfonilo (en adelante abreviado también como "CSI") y una amina terciaria.

Aquí, se describirán R^{1a} y R^4 en el compuesto (4), el compuesto (5) y el compuesto (I).

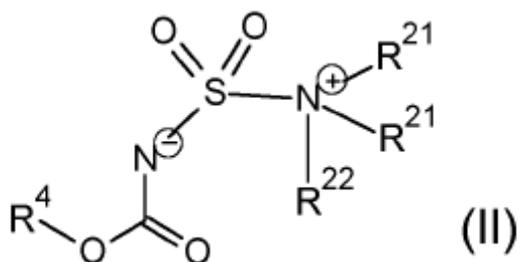
R^{1a} representa un grupo di(alquil C1-C6)amino, y es preferentemente un grupo di(metil)amino.

R^4 representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno); y R^4 es preferentemente un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo, y es más preferentemente un grupo tert-butilo o un grupo bencilo.

La solución A puede prepararse tratando el isocianato de clorosulfonilo disponible comercialmente, que se conoce como un reactivo usado para reacciones de deshidratación o conversión de un grupo carboxi en un grupo ciano, con alcohol (I) representado por la fórmula (I) siguiente:



en la que R^4 es tal como se ha definido anteriormente, y con una amina terciaria en un disolvente. Los ejemplos preferentes de la amina terciaria usada en la preparación de la solución A incluyen trietilamina, diisopropilamina, 4-metilmorfolina, piperidina, pirrolidina, tributilamina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y quinuclidina. Entre otros, la trietilamina es particularmente preferente. La solución A se prepara usando alcohol (I) y la amina terciaria sirviendo como base en un disolvente, y contiene, como un componente principal, el reactivo de reacción representado por la fórmula (II) siguiente:



en la que R^{21} y R^{22} representan los siguientes a), b) o c):

(a) R^{21} y R^{22} son idénticos o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo C1-C6;

(b) R^{22} representa un grupo alquilo C1-C6, y los dos R^{21} s, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen los R^{21} s, forman un anillo piperidina, un anillo pirrolidina o un anillo 1,4-morfolina; o

(c) los dos R^{21} s y R^{22} , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen R^{22} y los R^{21} s, forman un anillo 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano o un anillo quinclidina; y

R^4 es tal como se ha descrito anteriormente. Aquí, el compuesto (II), en el que cada uno de entre R^{21} y R^{22} representa un grupo etilo y R^4 representa un grupo metilo, está disponible comercialmente como Reactivo de Burgess (véase, por ejemplo, J. Indian Inst. Sci., 2001, 81, 461-476).

Los ejemplos del disolvente usado en la preparación de la disolución A pueden incluir: disolventes de éter tales como éter dietílico, éter di-n-propílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, éter metil tert-butílico o éter ciclopentilmetílico; disolventes de éster tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo o acetato de fenilo; disolventes de hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano o tetracloroetano; disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, clorobenceno, tolueno o xileno; disolventes que contienen nitrógeno tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona; disolventes cetónicos tales como acetona o metil isobutil cetona; y sus disolventes mixtos. Los ejemplos preferentes del disolvente incluyen éter ciclopentilmetílico, tetrahidrofurano, acetato de etilo, cloroformo, diclorometano, tolueno, acetonitrilo, metilisobutil cetona, y sus disolventes mixtos; y entre otros, el acetonitrilo es particularmente preferente.

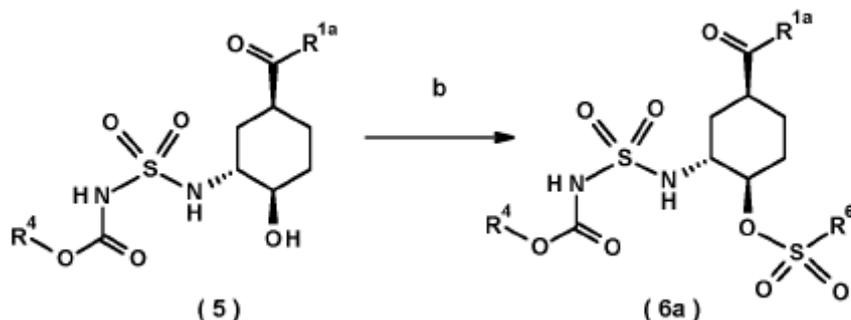
Las cantidades de CSI, alcohol (I) y amina terciaria que sirven como base usadas en la preparación de la solución A son, de manera estequiométricamente preferente, una relación de equivalentes molares de aproximadamente 1:0,95 a 1,05:2 a 4 (CSI:alcohol (I):amina terciaria).

La temperatura de reacción aplicada en la preparación de la solución A es preferentemente la temperatura ambiente o inferior. El tiempo de reacción aplicado en la preparación de la solución A es de aproximadamente 0,5 a 5 horas.

De manera alternativa, el compuesto (5) puede producirse haciendo reaccionar una solución acuosa del compuesto (4) (aquí, se ejemplifica un procedimiento de producción usando una solución acuosa) con la [solución A] descrita anteriormente a una temperatura de aproximadamente 0°C. En este momento, puede añadirse una base, y aquí puede usarse una base inorgánica o una base orgánica, y de entre éstas, una base inorgánica es preferente. Los ejemplos preferentes de la base inorgánica pueden incluir hidróxidos y carbonatos de metales alcalinos o metales alcalino-térreos. Entre otros, el hidróxido de litio, el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio, el carbonato de sodio y el carbonato de potasio son preferentes, y es preferente usar la base en forma de una solución acuosa que contenga dicha base inorgánica. Con respecto a la cantidad aditiva de dicha base, es preferente añadir la base en una cantidad en la que la solución de reacción pueda mantener la neutralidad o la basicidad incluso después de la adición de la [solución A]. La temperatura de reacción después de la adición de la [solución A] es preferentemente de 0°C a temperatura ambiente, y el tiempo de reacción requerido hasta la terminación de la reacción es de aproximadamente 0,5 a 5 horas.

Una vez completada la reacción, se añade un ácido mineral tal como ácido clorhídrico a la solución de reacción, de manera que el pH pasa a un intervalo débilmente ácido. A continuación, la extracción se lleva a cabo con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo para obtener el compuesto (5).

(Etapa b)



5

en las que R^6 representa un grupo alquilo C1-C6, un grupo halo-alquilo C1-C6, o un grupo fenilo (en el que el grupo fenilo puede tener uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno); y

10 R^{1a} y R^4 son tal como se han definido anteriormente.

La (Etapa b) es una etapa de tratamiento, en presencia de una base, del compuesto (5) con un compuesto representado por la fórmula (III) siguiente:



en la que R^6 es tal como se ha definido anteriormente,

15 para producir el compuesto (6a). Tal como se ha descrito anteriormente, R^1 en el compuesto (5) y el compuesto (6a) es, de manera particularmente preferente, un grupo di(metil)amino; R^4 es preferentemente un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo y, de manera particularmente preferente, un grupo tert-butilo o un grupo bencilo; y R^6 es preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo fenilo o un grupo 4-metilfenilo (grupo p-tolilo) y, de manera particularmente preferente, un grupo metilo.

20 En la (Etapa b), se usa preferentemente un disolvente orgánico como disolvente de reacción. Los ejemplos del disolvente orgánico pueden incluir: disolventes de éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil tert-butílico (MTBE), tetrahidrofurano (THF), éter ciclopentilmetílico, dimetoxietano o 1,4-dioxano; disolventes de éster tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo o acetato de fenilo; disolventes de hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano o tetracloroetano; disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, clorobenceno, tolueno o xileno; disolventes que contienen nitrógeno tales como acetonitrilo; disolventes cetónicos tales como acetona o metil isobutil cetona; y sus disolventes mixtos. Los ejemplos preferentes del disolvente pueden incluir tetrahidrofurano, acetato de etilo, cloroformo, diclorometano, tolueno, acetonitrilo, metilisobutil cetona, y sus disolventes mixtos; y entre otros, el acetonitrilo es particularmente preferente.

30 Puede usarse una base orgánica o una base inorgánica como la base en la (Etapa b). De entre éstas, es preferente una base orgánica, y los ejemplos de la base orgánica que puede usarse en la presente memoria incluyen: aminas terciarias tales como trietilamina, tributilamina o N,N-diisopropiletilamina; y otras bases tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,8-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), dimetil anilina o N-metilmorfolina.

35 Entre estas bases, son preferentes las aminas terciarias tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 2,6-lutidina o N-metilimidazol en la (Etapa b). Entre otras, son particularmente preferentes la trietilamina, la N-metilmorfolina y la 2,6-lutidina.

En general, la cantidad de la base usada puede estar comprendida estequiométricamente en el intervalo de 0,8 a 5 equivalentes molares y, preferentemente, de 1 a 1,5 equivalentes molares, con respecto al compuesto (5).

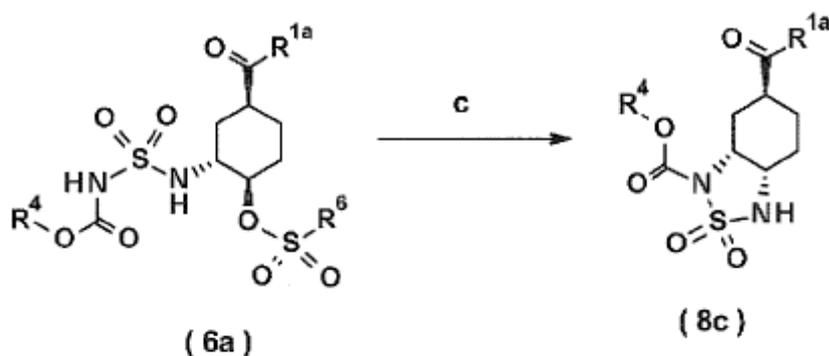
40 Como compuesto (III), son preferentes cloruro de metanosulfonilo, cloruro de etanosulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo y similares y, entre estos compuestos, es más preferente el cloruro de metanosulfonilo.

En general, la cantidad de compuesto (III) usada puede estar comprendida estequiométricamente en el intervalo de 0,8 a 3 equivalentes molares y, preferentemente, de 1 a 1,5 equivalentes molares, con respecto al compuesto (5).

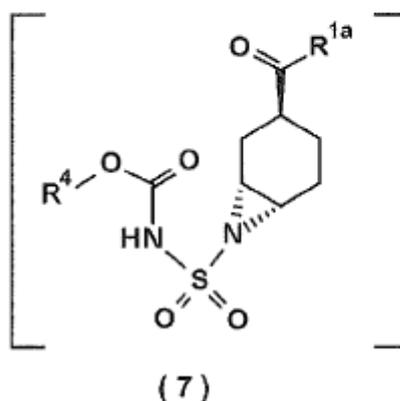
45 La (Etapa b) se lleva a cabo a una temperatura de reacción de preferentemente 40°C o inferior y, más preferentemente, a aproximadamente 0°C. El tiempo de reacción necesario hasta la terminación de la reacción es generalmente de 0,5 a 5 horas.

(Etapa c)

5



10



15

en las que R^{1a} representa un grupo di(alquil C1-C6)amino;

20

R^4 representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno); y

30

R^6 representa un grupo alquilo C1-C6, un grupo halo-alquilo C1-C6, o un grupo fenilo (en el que el grupo fenilo puede tener uno o más grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo halo-alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno).

25

La (Etapa c) se caracteriza en que el compuesto (6a) se trata con una base y, en esta etapa, el compuesto (8c) que tiene un anillo (3aR,7aS)-octahidro-2,1,3-benzotiadiazol se produce realizando una reacción de ciclación intramolecular estereoselectiva y regioselectiva. Aquí, el comportamiento de HPLC y los resultados de LC-MS apoyan el hecho de que la reacción progresa a través del compuesto (7) que es un derivado de aziridina que sirve como un intermedio de reacción en la (Etapa c). Es decir, con respecto a la alta regioselectividad en la (Etapa c), se supone que el compuesto (7), que se considera químico-cinéticamente preferente, se obtiene como un intermedio de reacción mediante el tratamiento del compuesto (6a) con la base y, a continuación, el anillo de aziridina se abre regioselectivamente y, a continuación, se produce de nuevo un cierre de anillo para formar un anillo de 5 miembros, termodinámicamente estable, de manera que el compuesto (8c) puede ser generado selectivamente.

Debido a que la (Etapa c) es una reacción intramolecular, es preferente llevar a cabo esta etapa en un disolvente orgánico bajo dilución.

35

R^{1a} es preferentemente un grupo di(metil)amino; R^4 es preferentemente un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo, y es de manera particularmente preferente un grupo tert-butilo o un grupo bencilo; y R^6 es preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo fenilo o un grupo 4-metilfenilo (grupo p-tolilo), y es de manera particularmente preferente un grupo metilo.

40

Los ejemplos del disolvente orgánico usado en la etapa (c) incluyen: disolventes de éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil tert-butílico (MTBE), tetrahidrofurano (THF), éter ciclopentilmetílico, dimetoxietano o 1,4 dioxano; disolventes de éster tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo o acetato de fenilo; disolventes de hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano o tetracloroetano; disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, clorobenceno, tolueno o xileno; disolventes que contienen nitrógeno tales como acetonitrilo; disolventes cetónicos tales como acetona o metil isobutil cetona; y sus disolventes mixtos. Los ejemplos preferentes del disolvente incluyen

45

tetrahidrofurano, cloroformo, diclorometano, tolueno, acetonitrilo y sus disolventes mixtos; y entre otros, el acetonitrilo es particularmente preferente.

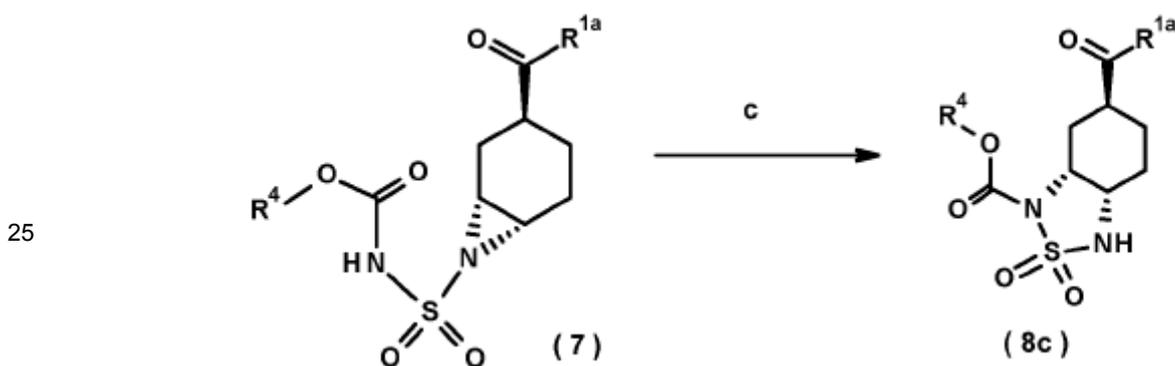
5 Puede usarse una base orgánica o una base inorgánica como la base en la Etapa (c). De entre éstas, es preferente una base orgánica, y los ejemplos de la base orgánica que puede usarse en la presente invención pueden incluir: aminas terciarias tales como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina; y otras bases tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,8-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), (N,N-dimetil)anilina o N-metilmorfolina.

En la presente etapa, entre estas bases, son preferentes las aminas terciarias tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o piridina. Entre otras, la trietilamina es particularmente preferente.

10 En general, la cantidad de la base usada puede estar comprendida estequiométricamente en el intervalo de 0,8 a 2 equivalentes molares, y preferentemente de 1 a 1,2 equivalentes molares, con respecto al compuesto (6a).

15 La (Etapa c) puede llevarse a cabo a una temperatura de reacción desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición de un disolvente. La temperatura de reacción está comprendida preferentemente en el intervalo de 70°C hasta el punto de ebullición de un disolvente. El tiempo de reacción necesario hasta la terminación de la reacción es de aproximadamente 1 a 10 horas.

20 Se ha explicado que la progresión de la reacción a través del compuesto (7), que es un derivado de aziridina, es importante en la etapa (c) para la producción selectiva del compuesto (8c) como un único producto de reacción, tal como se ha descrito anteriormente. Por consiguiente, tal como se muestra en el esquema siguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para producir selectivamente el compuesto representado por la fórmula (8c) siguiente a partir del derivado de aziridina representado por la fórmula (7) siguiente.

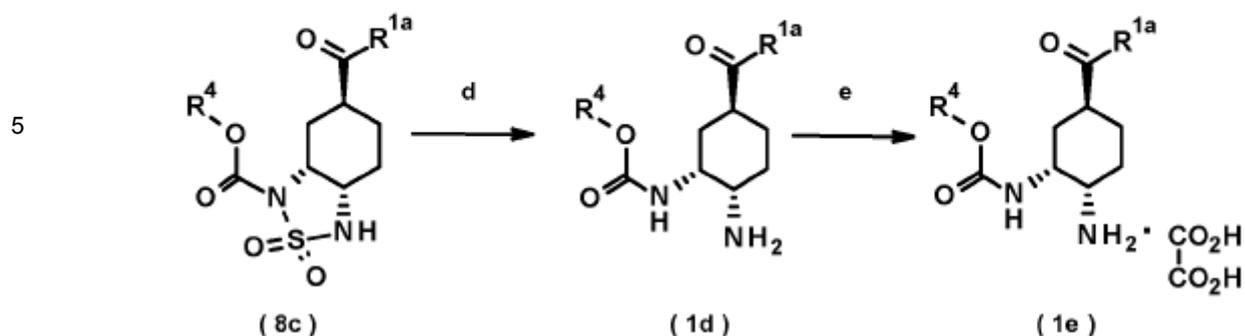


en las que R^{1a} y R⁴ son tal como se han definido anteriormente.

30 Aquí, R^{1a} es preferentemente un grupo di(metil)amino; y R⁴ es preferentemente un grupo tert-butilo o un grupo bencilo.

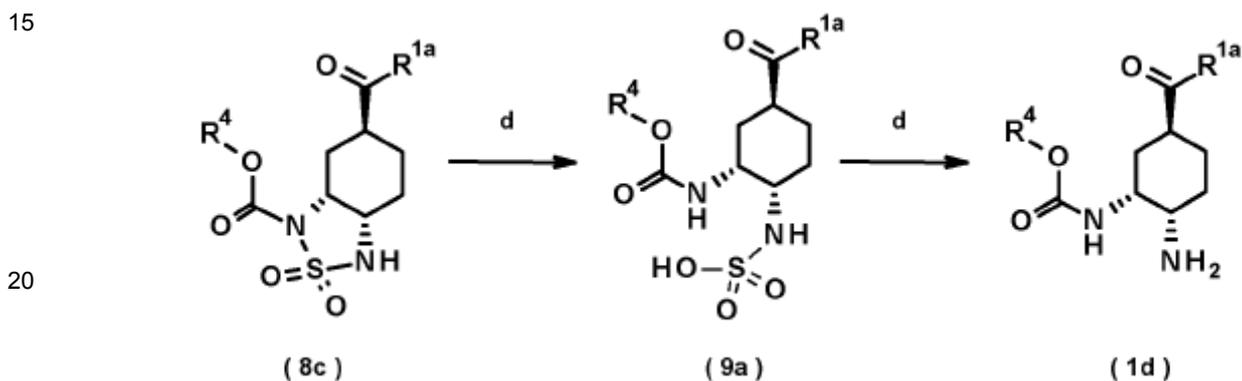
La (Etapa d) y la (Etapa e), en las que se produce un compuesto (1e) a partir del compuesto (8c), se muestran en el [Esquema 4] siguiente.

[Esquema 4]



10 en las que R^{1a} representa un grupo di(alquil C1-C6)amino; y R^4 representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno).

(Etapa d)



en las que R^{1a} y R^4 son tal como se han definido anteriormente.

25 La (Etapa d) es una etapa de escisión de dos enlaces nitrógeno-azufre en el anillo tiadiazol para producir el compuesto (1d). Aquí, el "grupo sulfonilo (-S(O)₂-)" a ser eliminado se considera que es un grupo protector para dos grupos amino. Por consiguiente, tal como se ha descrito anteriormente, la etapa puede llevarse a cabo con referencia a las condiciones de reacción para la desprotección con respecto a un "grupo protector" para grupos 1,2-diamino (véanse, por ejemplo, publicaciones tales como Organic Letters, 9 (24), 4943-4945 (2007), Synlett, (6), 623-624 (1998), y la patente japonesa abierta a inspección pública N° 2012-036181). Aquí, en la reacción de desulfonilación, primero se genera un derivado (9a) de ácido sulfámico, en el que sólo se escinde un enlace S-N y, a continuación, se genera el compuesto (1d) mediante una escisión adicional del otro enlace S-N. Sin embargo, es posible producir directamente el compuesto (1d) deseado o una sal o un hidrato del mismo con un alto rendimiento bajo las condiciones de producción indicadas a continuación, sin aislar el compuesto (9a).

35 En una realización preferente de la (Etapa d), el compuesto (8c) se calienta en un disolvente mixto de agua y una base para producir el compuesto (1d).

Puede usarse como base una base orgánica o una base inorgánica. De entre éstas, es preferente una base orgánica; las piridinas tales como piridina, lutidina o colidina son más preferentes; y la piridina es particularmente preferente.

40 Con respecto a la relación aditiva de agua y base, el agua y la base pueden añadirse en una relación de 1:1 a 1:10 (V/V), y preferentemente en una relación de aproximadamente 1:1,5 a 1:5 (V/V).

Con respecto a la temperatura de reacción, la reacción puede llevarse a cabo en el intervalo de 50°C al punto de ebullición de un disolvente, y preferentemente en el intervalo de 70°C a 100°C.

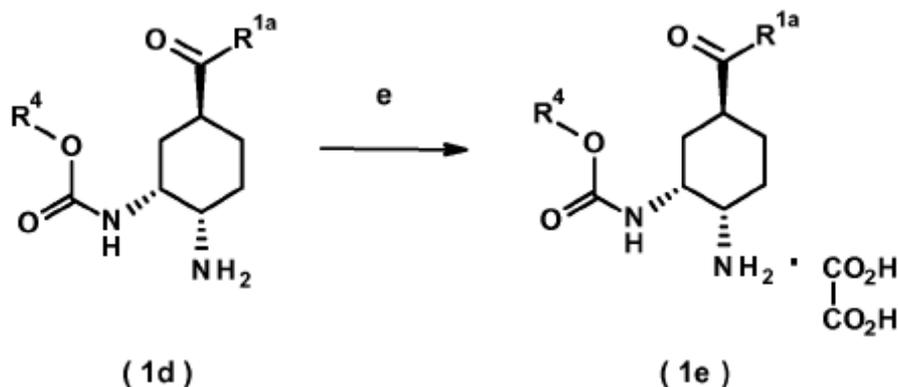
El tiempo de reacción necesario hasta la terminación de la reacción es de aproximadamente 1 a 10 horas.

Además, en la (Etapa d), puede usarse un disolvente orgánico como un disolvente auxiliar de reacción. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen: disolventes de éter tales como éter dipropílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, éter metil tert-butílico o éter ciclopentilmetílico; disolventes de hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano o tetracloroetano; disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, clorobenceno, tolueno o xileno; disolventes que contienen nitrógeno tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona; disolventes cetónicos tales como acetona o metil isobutil cetona; y sus disolventes mixtos. Los ejemplos preferentes pueden incluir tetrahidrofurano, cloroformo, tolueno, acetonitrilo y sus disolventes mixtos.

Debido a que el compuesto (1d), que es un producto, es un compuesto básico, como un post-tratamiento realizado después de la terminación de la reacción, es preferente convertir la mezcla de reacción en una mezcla alcalina y, a continuación, extraer la mezcla con un disolvente orgánico. Con el fin de convertir la mezcla de reacción en una mezcla alcalina, puede añadirse a la mezcla de reacción una solución acuosa del hidróxido o carbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo. Es preferente usar hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico en forma de una solución acuosa. Los ejemplos del disolvente de extracción incluyen: disolventes de éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil tert-butílico (MTBE), tetrahidrofurano (THF), éter ciclopentilmetílico, dimetoxietano o 1,4-dioxano; disolventes de éster tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo o acetato de fenilo; disolventes de hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano o tetracloroetano; y disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, clorobenceno, tolueno o xileno.

Por otra parte, después de la terminación de la reacción, como una sal de adición ácida con ácido sulfúrico generada como resultado de la desulfonilación, el sulfato del compuesto (1d) precipitado desde la solución de reacción se filtra y se lava, de manera que el producto puede ser aislado y purificado sin realizar los procedimientos de extracción descritos anteriormente.

(Etapa e)



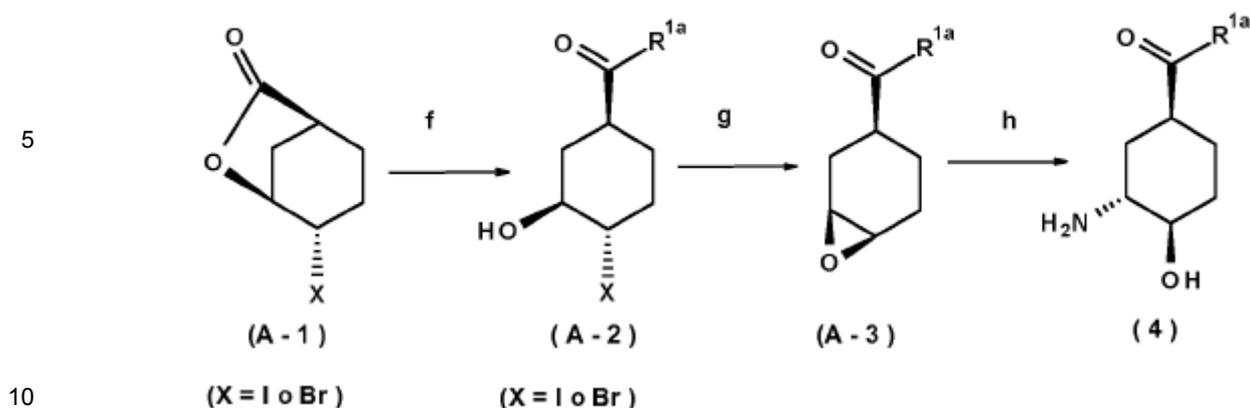
en las que R^{1a} y R^4 son tal como se han definido anteriormente.

(Etapa e) es una etapa de tratamiento del compuesto (1d) producido en la (Etapa d) con ácido oxálico para producir un oxalato del compuesto (1d), o un hidrato del mismo que es el compuesto (1e), y pueden usarse procedimientos conocidos descritos, por ejemplo, en la Publicación 6 o en el documento WO 2012/002538.

Además, tal como se ha descrito anteriormente, después de la terminación de la reacción de la (Etapa d), como una sal de adición ácida con ácido sulfúrico generada como un resultado de la desulfonilación, el sulfato del compuesto (1d) que se ha precipitado a partir de la solución de reacción es filtra y, a continuación, se lava, de manera que el producto pueda ser aislado y purificado sin realizar los procedimientos de extracción descritos anteriormente. Además, dicho sulfato del compuesto (1d) puede ser usado en la producción indicada a continuación del compuesto (A-9), tal como en el caso del compuesto (1e).

Tal como se muestra en el [Esquema 5] siguiente, el compuesto (4) [o una solución acuosa del compuesto (4)] usado en la (Etapa a) descrita anteriormente puede ser producido a partir del compuesto (A-1) a través del compuesto (A-2) y el compuesto (A-3) según procedimientos conocidos.

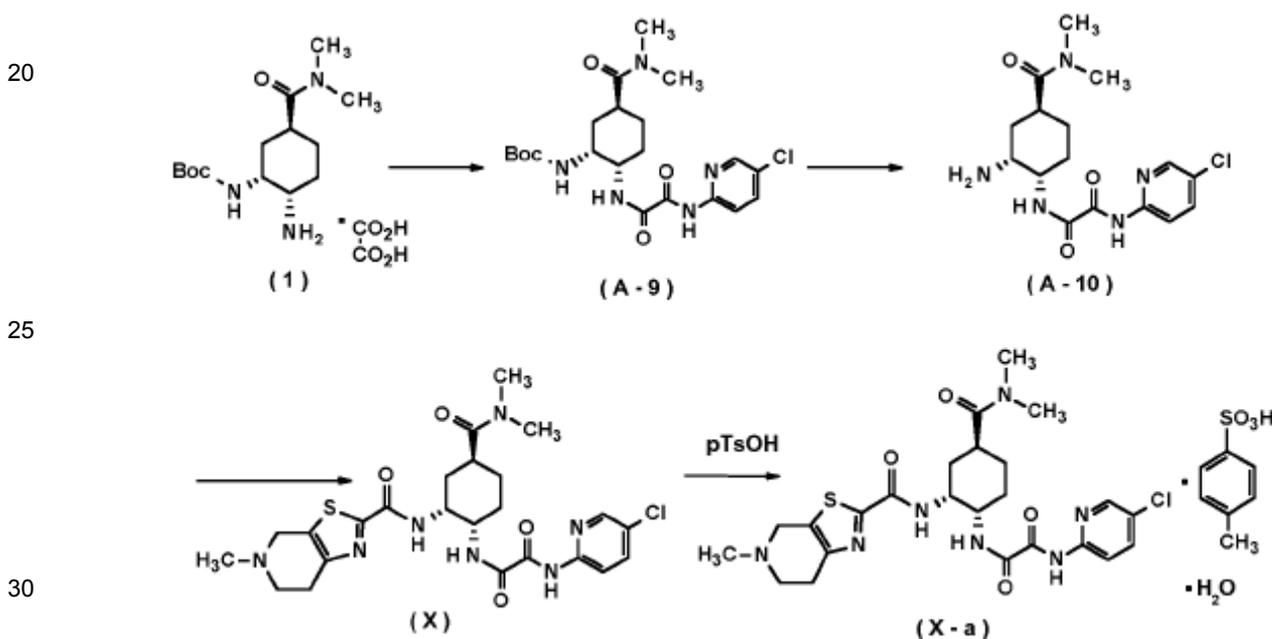
[Esquema 5]



en las que R^{1a} representa un grupo di(alquil C1-C6)amino; y X representa un átomo de yodo o un átomo de bromo.

Los ejemplos específicos de producción del compuesto, en el que R^{1a} representa un grupo di(metil)amino, mediante la (Etapa f) a la (Etapa h) se describirán como ejemplos de referencia en los ejemplos siguientes.

15 Como un procedimiento de producción del compuesto (X) que es un inhibidor de FXa de alta pureza y el compuesto (X-a) que es mono-p-toluenosulfonato monohidrato del compuesto (X), usando el compuesto (A-9) producido a partir del compuesto (1) de la presente invención, pueden usarse procedimientos conocidos descritos en la Literatura de Patentes 1 o en la Literatura de Patentes 3 y, específicamente, el procedimiento es tal como se describe en el esquema siguiente y en los ejemplos siguientes.

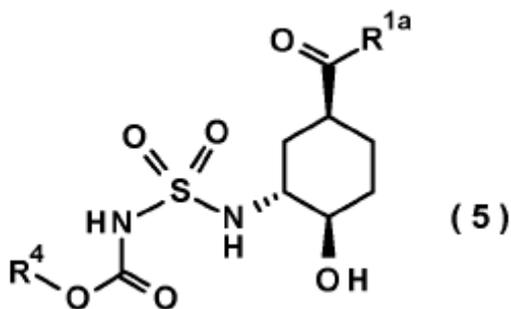


en las que Boc representa un grupo tert-butoxicarbonilo.

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto intermedio obtenido en cada una de las etapas siguientes, así como al procedimiento de producción descrito anteriormente.

35 La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula (5) siguiente:

5



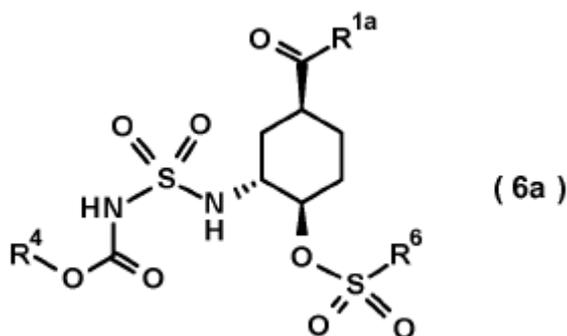
10

en la que R^{1a} representa un grupo di(alquil C1-C6)amino; y R^4 representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno).

En este caso, como sustituyentes en el compuesto (5), R^{1a} es preferentemente un grupo di(metil)amino; y R^4 es preferentemente un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo; y más preferentemente un grupo tert-butilo o un grupo bencilo.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula (6a) siguiente:

15



20

en la que R^{1a} representa un grupo di(alquil C1-C6)amino;

25

R^4 representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno); y

R^6 representa un grupo alquilo C1-C6, un grupo halo-alquilo C1-C6, o un grupo fenilo (en el que el grupo fenilo puede tener uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno).

30

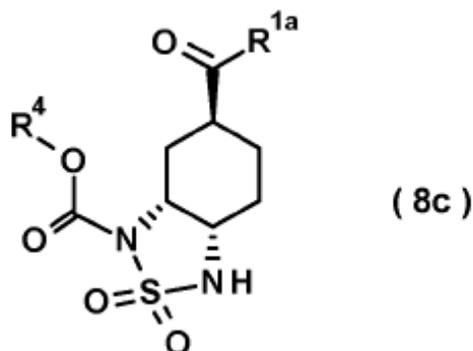
En este caso, como sustituyentes en el compuesto representado por la fórmula (6a) anterior, R^{1a} es preferentemente un grupo di(metil)amino; y

R^4 es preferentemente un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo; y de manera particularmente preferente un grupo tert-butilo o un grupo bencilo.

R^6 es preferentemente un grupo alquilo C1-C6 o un grupo 4-metilfenilo; y de manera particularmente preferente un grupo metilo.

35

Además, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula (8c) siguiente:



10 en la que R^{1a} representa un grupo di(alquil C1-C6)amino; y R⁴ representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno).

Aquí, como sustituyentes en el compuesto representado por la fórmula (8c) anterior, R^{1a} es preferentemente un grupo di(metil)amino; y

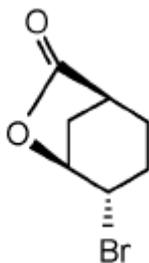
15 R⁴ es preferentemente un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo; y de manera particularmente preferente un grupo tert-butilo o un grupo bencilo.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se describirá en detalle con referencia a los ejemplos. Sin embargo, la presente invención no pretende estar limitada, en modo alguno, a estos ejemplos.

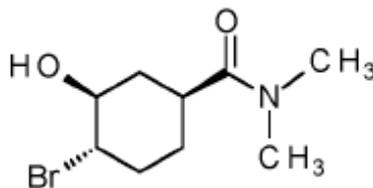
20 Se usó tetrametilsilano como estándar interno para los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN). Las abreviaturas que muestran multiplicidad representan s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete y brs = singlete ancho.

(Ejemplo de Referencia 1) (1S,4S,5S)-4-bromo-6-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-ona



30 Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (4) (11,6 g, 40,6 mol) a una solución de sal de (R)- α -feniletilamina de ácido (S)-3-ciclohexen-1-carboxílico (2-b) (10,0 g, 40,4 mmol) en acetonitrilo (25 ml) que había sido enfriada sobre hielo. La temperatura de la solución de reacción se aumentó a la temperatura ambiente y, a continuación, la solución de reacción se agitó durante 2 horas. A continuación, se añadieron acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% (40 ml) a la solución de reacción para separarla. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml), y las capas orgánicas se recogieron y, a continuación, se lavaron con una solución acuosa de ácido cítrico al 5% (40 ml). La capa orgánica resultante se lavó con solución salina saturada (30 ml) y, a continuación, se concentró a presión reducida. A continuación, se añadió alcohol isopropílico (50 ml) al residuo y, a continuación, el disolvente se concentró a presión reducida, de manera que el volumen pasó a ser de 30 ml. El líquido en suspensión obtenido se enfrió a -10°C, y un precipitado se filtró y se lavó a continuación con alcohol isopropílico enfriado con hielo (10 ml) para obtener el compuesto del título (6,9 g, rendimiento: 84%).

40 Varios datos de espectros del compuesto obtenido se compararon con los datos descritos en la publicación [M. Chini, et al., Tetrahedron, 48(3), 539-544, 1992].

(Ejemplo de referencia 2) (1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-bromo-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida

5

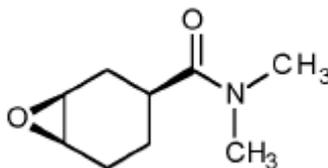
Se enfrió acetato de etilo (1250 ml) a 5°C y, a continuación, se añadió (1S,4S,5S)-4-bromo-6-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (250 g). A continuación, se añadió una solución acuosa de dimetilamina al 50% (382 ml) a la solución obtenida anteriormente, y la mezcla obtenida se agitó a continuación durante 14 horas. A continuación, se añadieron ácido cítrico (234,2 g), solución salina al 20% (500 ml) y acetato de etilo (625 ml) a la mezcla de reacción y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó durante 30 minutos, de manera que la capa orgánica se separó. Además, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1.875 ml). Las capas orgánicas se recogieron y, a continuación, la capa orgánica recogida se concentró a 1.250 ml. A continuación, se añadió agua (500 ml) a la solución concentrada y, a continuación, la solución mixta se concentró de nuevo para obtener el compuesto del título (274,5 g, rendimiento: 90%) en forma de una solución acuosa (625 ml).

Además, el presente compuesto puede aislarse también mediante filtración de cristales que se han precipitado a partir de la solución concentrada de acetato de etilo descrita anteriormente.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,60-1,78 (2H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 2,18-2,24 (1H, m), 2,34-2,41 (1H, m), 2,81-2,90 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,74-3,79 (1H, m), 4,03-4,08 (1H, m).

HRMS: calculado para C₉H₁₆BrNO₂, [M+H]⁺: M/z 249,0364; encontrado: m/z 249,0437.

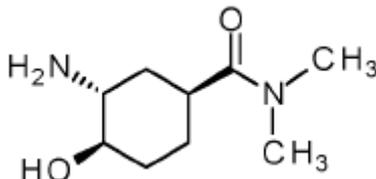
HRMS (ESI⁺): calculado para C₉H₁₆BrNO₂, [M+H]⁺: M/z 250,0443; encontrado: m/z 250,0437.

(Ejemplo de referencia 3) (1S,3S,6R)-N,N-dimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxamida

25

Se enfrió cloruro de metileno (125 ml) a 0°C y, a continuación, se añadió (1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-bromo-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (25 g) al mismo. A continuación, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25% (16 ml) a la solución obtenida anteriormente, y la temperatura de la mezcla obtenida se aumentó a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla durante 3 horas. A continuación, la capa orgánica se separó de la mezcla de reacción y, a continuación, se concentró y se secó para solidificarse. A continuación, el producto resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y, a continuación, se filtró sobre gel de sílice (25 g). El filtrado se concentró y se secó para solidificarse y, a continuación, se añadió heptano (250 ml) al mismo, seguido de cristalización, para obtener el compuesto del título (13,91 g, rendimiento: 82%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,40-1,46 (1H, m), 1,56-1,67 (1H, m), 1,73-1,85 (1H, m), 1,96-2,03 (1H, m), 2,17-2,25 (2H, m), 2,41-2,49 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,18-3,20 (2H, m).

(Ejemplo de referencia 4) (1S,3R,4R)-3-amino-4-hidroxi-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida

40

Se añadió una solución acuosa de amoníaco al 28% (1.563 ml) a una solución acuosa (500 ml) de (1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-bromo-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (274,5 g) y, a continuación, la solución obtenida se calentó a 40°C, seguido de agitación de la solución de reacción durante 8 horas. A continuación, la solución de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 6 horas. A continuación, se añadió hidróxido de sodio al 48%

(67,3 ml) a la mezcla de reacción y, a continuación, la mezcla obtenida se concentró a 500 ml para obtener el compuesto del título (184,0 g, rendimiento: 81%) en forma de una solución acuosa (572 g).

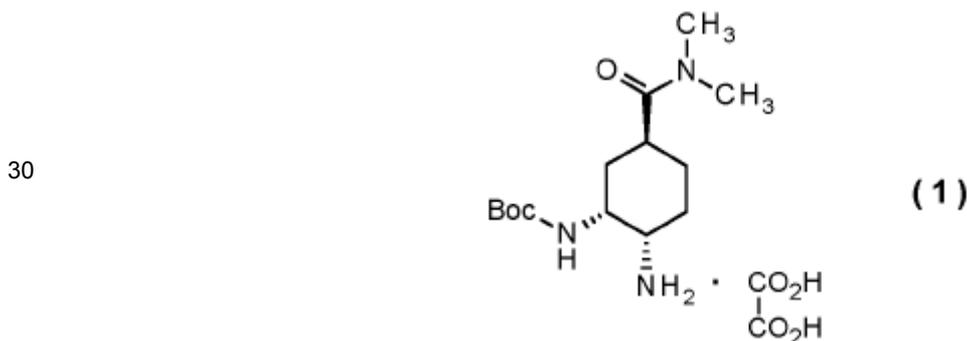
(Ejemplo de referencia 5) (1S,3R,4R)-3-amino-4-hidroxi-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida

5 Se añadió una solución acuosa de amoníaco al 28% (125 ml) a una solución acuosa (50 ml) de (1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-bromo-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (21,84 g) y, a continuación, la solución obtenida se calentó a 40°C, seguido de agitación de la solución de reacción durante 8 horas. A continuación, la disolución de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 6 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a 50 ml para obtener 14,33 g del compuesto del título (rendimiento: 79%) en forma de una solución acuosa (49 g).

(Ejemplo de referencia 6) (1S,3R,4R)-3-amino-4-hidroxi-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida

10 Se añadió (1S,4S,5S)-4-bromo-6-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (1000 g) a acetato de etilo (1.000 ml) y la solución obtenida se enfrió a continuación a 5°C. A continuación, se añadió una solución acuosa de dimetilamina al 50% (305,7 ml) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó a continuación durante 14 horas. A continuación, se añadió a la solución de reacción una solución mixta de ácido cítrico (131,17 g), sal común (92,00 g) y agua (324 ml), y la mezcla obtenida se calentó a continuación a 30°C. La solución de reacción se agitó durante 30 minutos y, a
15 continuación, se dejó en reposo, de manera que la capa orgánica se separó. Además, la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (800 ml). Las capas orgánicas se recogieron y la capa orgánica recogida se concentró a continuación a 1.000 ml. Se añadió agua (400 ml) a la solución concentrada, y la solución mixta obtenida de esta manera se concentró de nuevo para obtener una solución acuosa (500 ml) de (1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-bromo-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida. A esta solución acuosa (500 ml), se añadieron una solución acuosa de amoníaco al
20 28% (1.247 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico al 25% (123 ml), y la solución obtenida se calentó a continuación a 40°C, seguido de agitación de la solución de reacción durante 6 horas. A continuación, la solución de reacción se concentró a 1.000 ml para obtener una solución acuosa que contenía el compuesto del título (147,52 g, rendimiento: 81%).

25 **(Ejemplo de Referencia 7) Oxalato de {(1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}carbamato de tert-butilo (1) (el procedimiento de producción descrito en el folleto de la publicación internacional Nº WO 2007/032498)**



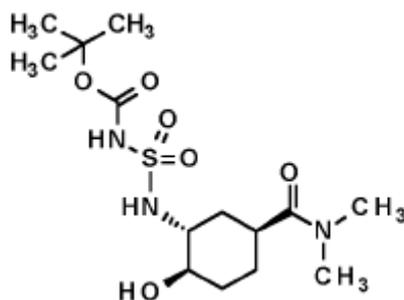
en la que Boc representa un grupo tert-butoxicarbonilo.

35 Se añadieron azida sódica (7,14 g) y cloruro de dodecilmiridinio (7,80 g) a una solución de (1R,2R,4S)-2-[(tert-butoxicarbonil)amino]-4-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexilmetanosulfonato (A-6) (20,0 g) en tolueno (100 ml) a temperatura ambiente. La solución mixta se agitó a 60°C durante 72 horas y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió agua y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua y, a continuación, el disolvente se separó
40 mediante destilación.

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

¹H-RMN (D₂O) δ: 1,30 (9H, s), 1,37-1,49 (2H, m), 1,60-1,66 (1H, m), 1,72-1,83 (3H, m), 2,77 (3H, s) 2,80-2,83 (1H, m), 2,96 (3H, m), 3,30-3,33 (1H, m), 4,10 (1H, br). Análisis elemental: C₁₆H₂₉N₃O₇.

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



5

Se añadió alcohol tert-butílico (9,2 ml) a cloruro de metileno (70 ml) y, a continuación, la solución obtenida se enfrió a aproximadamente 0°C. Se añadió gota a gota isocianato de clorosulfonilo (8,34 ml) a la solución de reacción durante aproximadamente 15 minutos y, a continuación, la solución obtenida de esta manera se agitó durante aproximadamente 5 minutos. A continuación, se añadió gota a gota trietilamina (28,7 ml) a la mezcla de reacción durante aproximadamente 20 minutos, para preparar un reactivo de tipo Burgess.

A una solución acuosa (34 g) de (1S,3R,4R)-3-amino-4-hidroxi-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (10,0 g) preparada mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 5, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 48% (11,2 ml) y, a continuación, la solución obtenida se agitó durante aproximadamente 30 minutos. A continuación, se añadió el reactivo de tipo Burgess preparado mediante el procedimiento descrito anteriormente a la mezcla de reacción durante aproximadamente 5 minutos y la solución preparada de esta manera se lavó con cloruro de metileno (5 ml), seguido de adición gota a gota, y la mezcla obtenida se agitó por 2 horas. A continuación, se añadió una solución de ácido clorhídrico 6 mol/L a la mezcla de reacción, de manera que el pH de la mezcla se ajustó a pH 1,5. A continuación, la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo de nuevo con cloruro de metileno (100 ml). Las capas orgánicas se recogieron y la capa orgánica recogida se lavó con solución salina al 20% (50 ml) y, a continuación, se concentró y se secó hasta la solidificación. Se añadió acetato de etilo (300 ml) al residuo obtenido y, a continuación, la solución obtenida se concentró a aproximadamente 100 ml. La solución concentrada obtenida se enfrió a aproximadamente 0°C y, a continuación, se agitó durante aproximadamente 30 minutos. A continuación, los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y, a continuación, se secaron a presión reducida. Los cristales brutos obtenidos se añadieron a agua (30 ml) y, a continuación, se agitó la solución obtenida. La mezcla se filtró y, a continuación, se lavó con agua. Los cristales obtenidos se secaron a presión reducida para obtener 13,26 g del compuesto del título (rendimiento: 68%) en forma de cristales.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 1,49-1,62 (2H, m), 1,72-1,80 (1H, m), 1,83-1,90 (2H, m), 2,31 (1H, td, J=5,0, 13,4Hz), 2,86-2,91 (2H, m), 2,93 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,55 (1H, m), 3,84-3,89 (1H, m), 5,32 (1H, d, J=6,9Hz), 8,12 (1H, s).

HRMS (ESI⁺): Calculado para C₁₄H₂₇N₃O₆S, [M-H]⁺: M/z 364,1542. Encontrado m/z 364,1549.

(Ejemplo 2) [(1R,2R,5S)-5-(dimetilcarbamoyl)-2-hidroxyciclohexil]sulfamoyl]carbamato de tert-butilo

Se añadió alcohol tert-butílico (51 ml) a acetonitrilo (600 ml) y la solución obtenida se enfrió a aproximadamente 0°C. A continuación, se añadió gota a gota isocianato de clorosulfonilo (46,3 ml) a la solución de reacción durante aproximadamente 20 minutos y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó durante aproximadamente 15 minutos. A continuación, se añadió gota a gota trietilamina (156,3 ml) a la mezcla de reacción durante aproximadamente 30 minutos, y la mezcla obtenida se agitó adicionalmente durante aproximadamente 30 minutos para preparar un reactivo de tipo Burgess.

Una solución acuosa (229 g) de (1S,3R,4R)-3-amino-4-hidroxi-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (73,6 g), preparada mediante el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo de Referencia 4, se enfrió a aproximadamente 0°C y, a continuación, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 48% (40,4 ml) a la solución de reacción, seguido de agitación de la mezcla durante aproximadamente 30 minutos. A continuación, el reactivo de tipo Burgess, preparado mediante el procedimiento descrito anteriormente, se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y, a continuación, la solución preparada de esta manera se lavó con acetonitrilo (75 ml), seguido de adición gota a gota, y la mezcla obtenida se agitó durante aproximadamente 1 hora. A continuación, se añadió una solución de ácido clorhídrico 6 mol/l (211 ml) a la mezcla de reacción, de manera que el pH de la mezcla se ajustó a pH 4. A continuación, el acetonitrilo se separó mediante destilación. A la mezcla de reacción concentrada, se añadieron acetato de etilo (750 ml) y agua (75 ml), y la mezcla obtenida se agitó intensamente y, a continuación, la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (750 ml). Las capas orgánicas recogidas se lavaron con solución salina al 22% (380 ml) y, a continuación, se concentraron. Al residuo obtenido se añadió acetonitrilo (750 ml) y, a continuación, la mezcla obtenida se concentró. Se añadió de nuevo acetonitrilo (750

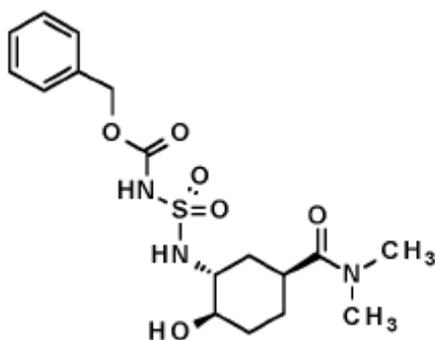
ml) al residuo y la mezcla obtenida se concentró para obtener el compuesto del título (138,5 g, rendimiento: 96%) en forma de un líquido de suspensión de acetonitrilo (300 ml). Los espectros de un producto resultante parcialmente aislado del presente líquido, que se obtuvieron usando diversos dispositivos, se compararon con los obtenidos en el Ejemplo 1.

5 **(Ejemplo 3) {[(1R,2R,5S)-5-(dimetilcarbamoyl)-2-hidroxiciclohexil]sulfamoil}carbamato de tert-butilo**

Se añadió alcohol tert-butílico (5,56 ml) a acetonitrilo (60 ml) y, a continuación, la solución obtenida se enfrió a aproximadamente 0°C. Se añadió gota a gota isocianato de clorosulfonilo (5,06 ml) a la solución de reacción durante aproximadamente 10 minutos y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó durante aproximadamente 15 minutos. A continuación, se añadió gota a gota trietilamina (17,1 ml) a la mezcla de reacción durante aproximadamente 15 minutos y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó durante aproximadamente 30 minutos para preparar un reactivo de tipo Burgess.

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25% (9,14 ml) a una solución acuosa (46,5 g) de (1S,3R,4R)-3-amino-4-hidroxi-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (6,43 g) mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 4 y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Esta mezcla se añadió gota a gota al reactivo de tipo Burgess preparado mediante el procedimiento descrito anteriormente durante aproximadamente 10 minutos y tras completar la adición gota a gota, la mezcla obtenida se agitó durante 3 horas. A continuación, el acetonitrilo se separó mediante destilación a partir de la mezcla de reacción y, a continuación, se añadieron acetato de etilo (75 ml) y ácido cítrico (4,21 g) al residuo, de manera que el pH de la mezcla se ajustó a pH 4. A continuación, la mezcla se agitó intensamente y, a continuación, la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (75 ml). Las capas orgánicas recogidas se lavaron con solución salina al 20% (38 ml) y, a continuación, se concentraron. Al residuo obtenido, se añadió acetonitrilo (75 ml) y, a continuación, la mezcla obtenida se concentró. Se añadió de nuevo acetonitrilo (75 ml) al residuo y, a continuación, la mezcla obtenida se concentró para obtener el compuesto del título (12,1 g, rendimiento: 96%) en forma de una solución de acetonitrilo (30 ml). Los espectros de un producto resultante parcialmente aislado a partir del presente líquido, que se obtuvieron usando diversos dispositivos, se compararon con los obtenidos en el Ejemplo 1.

(Ejemplo 4) {[(1R,2R,5S)-5-(dimetilcarbamoyl)-2-hidroxiciclohexil]sulfamoil}carbamato de bencilo



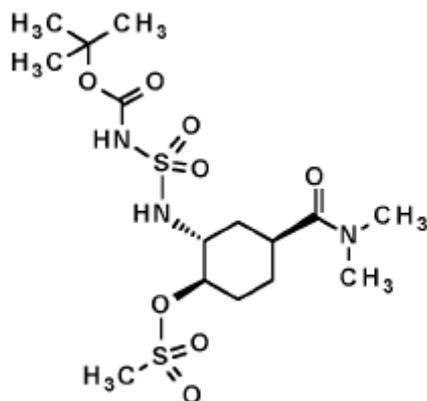
30 Se añadió isocianato de clorosulfonilo (1,36 ml) a cloruro de metileno (15 ml) y, a continuación, la solución obtenida se enfrió a aproximadamente 0°C. Se añadió gota a gota alcohol bencílico (1,36 ml) a la solución de reacción durante aproximadamente 15 minutos y la mezcla obtenida se agitó a continuación durante 5 minutos. A continuación, se añadió gota a gota trietilamina (4,42 ml) a la mezcla de reacción durante aproximadamente 20 minutos para preparar un reactivo de tipo Burgess.

40 Se añadió una solución de ácido clorhídrico 6 mol/l (15,00 ml) a {[(1R,2R,5S)-5-[(dimetilamino)carbonil]-2-hidroxiciclohexil]carbamato de tert-butilo (Ejemplo 12 en la publicación internacional N° WO 2007/032498) (3,00 g), y la mezcla obtenida se agitó a continuación durante aproximadamente 30 minutos. A continuación, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 48% (9,7 ml) a la mezcla de reacción y, a continuación, se añadió el reactivo de tipo Burgess preparado usando cloruro de metileno (5 ml) durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla obtenida de esta manera se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas.

Una vez confirmada la terminación de la reacción, se añadió una solución de ácido clorhídrico 6 mol/l a la solución de reacción, de manera que el pH de la solución se ajustó a pH 1,5 y, a continuación, se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo de nuevo con cloruro de metileno (100 ml). Las capas orgánicas se recogieron y la capa orgánica recogida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2,22 g del compuesto del título (rendimiento: 53%) en forma de un compuesto oleoso.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,38-1,55 (2H, m), 1,62-1,72 (1H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 2,15-2,21 (1H, m), 2,74-2,79 (1H, m), 2,85 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,42-3,49 (1H, m), 3,82-3,91 (1H, m), 5,12 (1H, d, $J=12,0\text{Hz}$), 5,15 (1H, d, $J=12,0\text{Hz}$), 7,28-7,36 (6H, m).

(Ejemplo 5) Metanosulfonato de (1R,2R,4S)-2-[[tert-butoxicarbonil]sulfamoil]amino-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexilo



Se añadió acetonitrilo (460 ml) y trietilamina (87,0 ml) a una solución de {(1R,2R,5S)-5-(dimetilcarbamoil)-2-hidroxiciclohexil]sulfamoil}carbamato de tert-butilo (138,5 g) en acetonitrilo (300 ml) y, a continuación, la solución obtenida se enfrió a aproximadamente 0°C . Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (38,5 ml) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó a continuación durante aproximadamente 30 minutos. A continuación, se añadió agua (610 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla obtenida se agitó durante aproximadamente 30 minutos. A continuación, se añadió agua (930 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla obtenida se agitó adicionalmente durante aproximadamente 3 horas. A continuación, el sólido precipitado se recogió mediante filtración y, a continuación, se lavó con acetonitrilo acuoso al 27,5% (300 ml). El sólido obtenido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (138,5 g, rendimiento: 82%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,49 (9H, s), 1,61-1,69 (2H, m), 1,84-1,91 (1H, m), 1,98-2,05 (2H, m), 2,35 (1H, ddd, $J=4,8, 8,9, 14,4\text{Hz}$), 2,82-2,86 (1H, m), 2,94 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,99 (1H, m), 4,72-4,75 (1H, m), 5,37 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,39 (1H, s).

HRMS (ESI): Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}_2$, M^- M/z 442,1318. Encontrado m/z 442,1326.

(Ejemplo 6) Metanosulfonato de (1R,2R,4S)-2-[[tert-butoxicarbonil]sulfamoil]amino-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexilo

Se añadió acetonitrilo (30 ml) a una solución de {(1R,2R,5S)-5-(dimetilcarbamoil)-2-hidroxiciclohexil]sulfamoil}carbamato de tert-butilo (12,1 g) en acetonitrilo (30 ml) y, a continuación, la solución obtenida se enfrió a aproximadamente 0°C . A continuación, se añadió cloruro de metanosulfonilo (3,77 ml) a la solución de reacción. Se añadió gota a gota N-metilmorfolina (6,81 ml) a la mezcla de reacción y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó durante aproximadamente 3 horas. A continuación, se añadió agua (61 ml) a la mezcla de reacción y, a continuación, se añadió una solución de ácido clorhídrico 6 mol/l para ajustar el pH de la mezcla a pH 3. Se añadió además agua (93 ml) a la mezcla, y la mezcla obtenida de esta manera se agitó a continuación durante aproximadamente 15 horas. A continuación, el sólido precipitado se recogió mediante filtración y, a continuación, se lavó con una solución acuosa de acetonitrilo al 27,5% (30 ml). El sólido obtenido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (13,0 g, rendimiento: 89%). Los espectros del producto resultante, que se obtuvieron usando varios dispositivos, se compararon con los obtenidos en el Ejemplo 5.

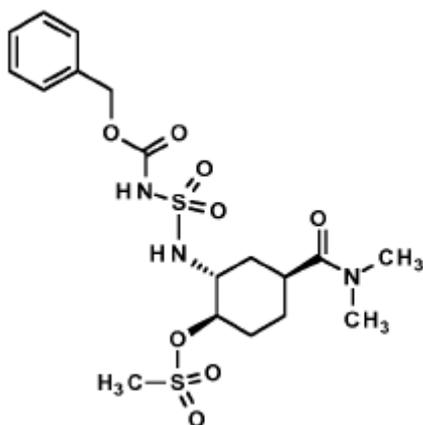
(Ejemplo 7) Metanosulfonato de (1R,2R,4S)-2-[[tert-butoxicarbonil]sulfamoil]amino-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexilo

Se mezcló alcohol tert-butilico (117 ml) con acetonitrilo (550 ml) y, a continuación, la solución mixta se enfrió a aproximadamente 0°C . A continuación, se añadió gota a gota isocianato de clorosulfonilo (101 ml) a la solución de reacción durante 3 horas. La solución de reacción obtenida se añadió gota a gota a una solución mixta de acetonitrilo (650 ml) y trietilamina (480 ml) durante aproximadamente 4 horas para preparar una solución de un reactivo de tipo Burgess en acetonitrilo.

Se enfrió una solución acuosa de (1S,3R,4R)-3-amino-4-hidroxi-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (147,52 g) preparada mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 6 a aproximadamente a 5°C y, a continuación, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25% (184 ml) a la solución de reacción. Esta

solución se añadió gota a gota a la solución descrita anteriormente del reactivo de tipo Burgess en acetonitrilo durante aproximadamente 30 minutos y, a continuación, se añadió agua (100 ml). La mezcla obtenida se agitó a aproximadamente 5°C durante aproximadamente 5 horas. A continuación, la solución de reacción obtenida se concentró a aproximadamente 1.400 ml y, a continuación, se añadieron acetato de etilo (1.500 ml), ácido cítrico (74,96 g) y agua (100 ml) a la misma. La mezcla obtenida se calentó a aproximadamente 40°C, a continuación, se agitó y se dejó en reposo. A continuación, la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (1.500 ml) y las capas orgánicas se recogieron. La capa orgánica recogida se lavó con solución salina al 20% (760 ml) y, a continuación, se concentró a aproximadamente 1.000 ml. A la solución concentrada obtenida se añadió acetonitrilo (1.500 ml) y la mezcla obtenida se concentró a aproximadamente 600 ml. A continuación, se añadió acetonitrilo (1.500 ml) al concentrado y la mezcla obtenida se concentró adicionalmente para obtener una solución de {{{(1R,2R,5S)-5-(dimetilcarbamoil)-2-hidroxiclohexil}sulfamoil}carbamato de tert-butilo en acetonitrilo (aproximadamente 600 ml). Se añadió acetonitrilo (600 ml) a esta solución de acetonitrilo (aproximadamente 600 ml) y, a continuación, la solución obtenida se enfrió a aproximadamente 5°C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (77 ml) a la solución de reacción y, a continuación, se añadió gota a gota N-metilmorfolina (136 ml) a la solución mezclada durante aproximadamente 15 minutos. La solución mezclada se agitó durante aproximadamente 3 horas y, a continuación, se añadieron agua (100 ml) y ácido clorhídrico concentrado (49,39 g) a la solución de reacción. Esta mezcla de reacción se añadió lentamente a agua (2.980 ml) que había sido enfriada a aproximadamente 5°C y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó durante aproximadamente 12 horas. A continuación, los cristales precipitados se recogieron mediante filtración. La torta de cristal se lavó con una solución acuosa de acetonitrilo al 27% (600 ml) y tolueno (400 ml) y, a continuación, se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (284,44 g).

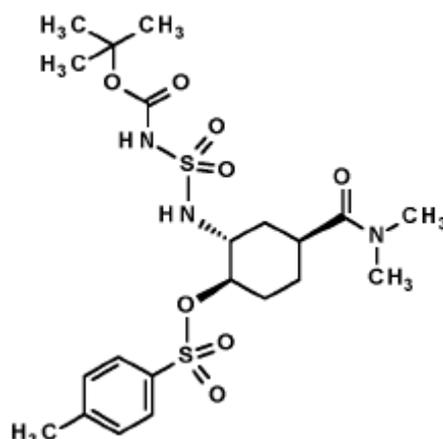
(Ejemplo 8) Metanosulfonato de (1R,2R,4S)-2-[[benciloxycarbonil]sulfamoil]amino]-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexilo



Se añadió {{{(1R,2R,5S)-5-(dimetilcarbamoil)-2-hidroxiclohexil}sulfamoil}carbamato de bencilo (1,00 g) a cloruro de metileno (10 ml) y, a continuación, la solución obtenida se enfrió a aproximadamente 0°C. Se añadió trietilamina (0,52 ml) a la solución de reacción y, a continuación, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,28 ml) a la solución mixta. La mezcla obtenida se agitó durante aproximadamente 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y, a continuación, se lavaron con cloruro de metileno (1 ml). Los cristales obtenidos se secaron a presión reducida para obtener 866 mg del compuesto del título (rendimiento: 72%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,51-1,66 (2H, m), 1,81-1,87 (1H, m), 1,96-2,01 (2H, m), 2,20-2,26 (1H, m), 2,76-2,88 (1H, m), 2,91 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,04 (3H, s), 4,05-4,10 (1H, m), 4,62-4,66 (1H, m), 5,15 (1H, d, J=14Hz), 5,19 (1H, d, J=14Hz), 5,65 (1H, br), 7,31-7,37 (6H, m).

(Ejemplo 9) 4-metilbencenosulfonato de (1R,2R,4S)-2-[[t-butoxicarbonil]sulfamoil]amino]-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexilo



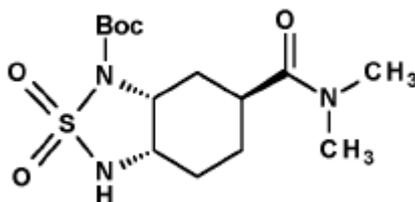
5

10 Se disolvió {[{(1R,2R,5S)-5-(dimetilcarbamoil)-2-hidroxiciclohexil]sulfamoil}carbamato de t-butilo (200 mg) en diclorometano (2,0 ml) y, a continuación, se añadieron cloruro de p-toluenosulfonilo (136 mg) y N -metilimidazol (87,0 ml) a la solución obtenida. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 horas. A continuación, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (107 mg, rendimiento: 38%) en forma de polvo.

15 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,52-1,65 (2H, m), 1,70-1,78 (2H, m), 1,81-1,87 (1H, m), 2,18-2,27 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,77-2,83 (1H, m), 2,90 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,78-3,82 (1H, m), 4,64-4,66 (1H, m), 5,85-5,91 (1H, m), 7,34 (2H, d, $J=7,9\text{Hz}$), 7,81 (2H, d, $J=8,4\text{Hz}$)

(Ejemplo 10) (3aS,6S,7aR)-6-(dimetilcarbamoil)-2,2-dioxohexahidro-2,1,3-benzotiadiazol-1(3H)-carboxilato de tert-butilo

20



25

Se añadieron cloruro de metileno (200 ml) y trietilamina (18,5 ml) a {[{(1R,2R,5S)-5-(dimetilcarbamoil)-2-hidroxiciclohexil]sulfamoil}carbamato de tert-butilo (20 g) y, a continuación, la solución obtenida se enfrió a aproximadamente 0°C . Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (5,2 ml) a la solución de reacción y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó durante aproximadamente 1 hora. A continuación, se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y, a continuación, la capa orgánica se separó. El disolvente se separó mediante destilación de la capa orgánica a presión reducida. Se añadieron acetonitrilo (200 ml) y trietilamina (15,4 ml) al residuo y, a continuación, la mezcla obtenida se calentó a aproximadamente 90°C , seguido de agitación de la mezcla durante aproximadamente 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación, se añadió solución salina al 10% (100 ml) a la mezcla y, a continuación, se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas recogidas se concentraron y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (14,02 g, rendimiento: 74%) en forma de polvo.

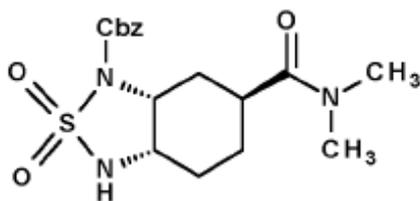
30

35 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,52 (9H, s), 1,66-1,79 (2H, m), 1,89-1,96 (1H, m), 2,10-2,21 (3H, m), 2,92 (3H, s), 2,92-2,98 (1H, m), 3,02 (3H, s), 3,86-3,90 (1H, m), 4,67-4,71 (1H, m), 4,81-4,83 (1H, br, NH).

HRMS (ESI): Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, $\text{M}-\text{H}^-$ M/z 346,1437. Encontrado m/z 346,1446.

40

(Ejemplo 11) (3aS,6S,7aR)-6-(dimetilcarbamoil)-2,2-dioxohexahidro-2,1,3-benzotiadiazol-1(3H)-carboxilato de bencilo



Se añadió trietilamina (5 ml) a metanosulfonato de (1R,2R,4S)-2-[[[benciloxicarbonil]sulfamoil]amino]-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexilo (500 mg) y, a continuación, la solución obtenida se calentó a aproximadamente 90°C. La solución de reacción se agitó durante aproximadamente 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, el disolvente se concentró y se separó mediante destilación. El residuo se añadió a cloruro de metileno (10 ml), a continuación, se añadió 1 mol/l de una solución de ácido clorhídrico (5 ml) para separar la solución y, a continuación, se retiró la capa orgánica. La capa orgánica se concentró a presión reducida y, a continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina para obtener 399 mg del compuesto del título (rendimiento: 75%) en forma de un producto oleoso.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,65-1,81 (2H, m), 1,89-1,97 (1H, m), 2,01-2,23 (3H, m), 2,90 (3H, s), 2,91-2,93 (1H, m), 2,94 (3H, s), 3,89-3,93 (1H, m), 4,80-4,85 (1H, m), 5,28 (1H, d, J=12,0Hz), 5,33 (1H, d, J=12,0Hz), 7,29-7,41 (5H, m).

(Ejemplo 12) (3aS,6S,7aR)-6-(dimetilcarbamoil)-2,2-dioxohexahidro-2,1,3-benzotiadiazol-1(3H)-carboxilato de bencilo

Se añadió {[[(1R,2R,5S)-5-(dimetilcarbamoil)-2-hidroxiciclohexil]sulfamoil]carbamato de tert-butilo (1,00 g) a cloruro de metileno (10 ml) y, a continuación, se añadió trietilamina (1,76 ml) a la solución obtenida. A continuación, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,28 ml) a la solución mixta, y la mezcla obtenida se agitó a continuación durante aproximadamente 1 hora. A continuación, se añadió trietilamina (2,00 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla obtenida se calentó a continuación a aproximadamente 80°C, seguido de agitación de la mezcla durante aproximadamente 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en capa fina para obtener 545 mg del compuesto del título (rendimiento: 57%) en forma de un producto oleoso.

LC-MS (ESI): [M+H]⁺ = 382, [M-H]⁻ = 380 (tiempo de retención: 12,1 minutos)

Condiciones de HPLC

Detección: 210 nm

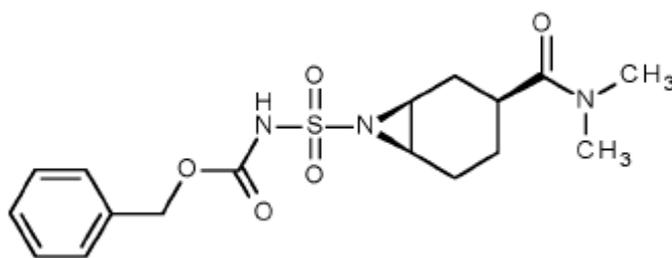
Columna: Columna L ODS (4,6 mm ID x 250 mm, 5 μm)

Caudal: 1,0 ml/min

Fase móvil: líquido A: solución acuosa de acetato de amonio 10 mM, líquido B: MeCN

Condiciones de gradiente (concentración de líquido B): 10% → 80% (0-15 minutos), 80% (15-17 minutos) y 10% (17,01-23 minutos)

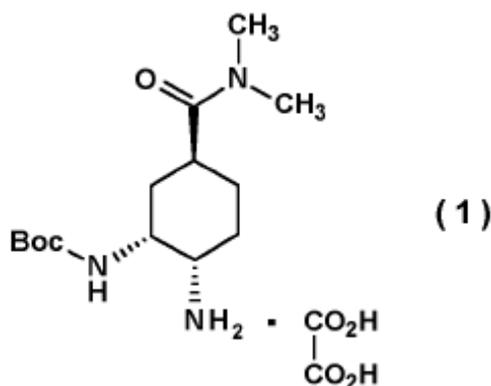
(Ejemplo 13) {[[(1S,3S,6R)-3-(dimetilcarbamoil)-7-azabicyclo [4.1.0]hepta-7-il]sulfonil]carbamato de bencilo



Bajo las condiciones de reacción descritas anteriormente en el Ejemplo 12, después de añadir trietilamina y después de agitar la mezcla obtenida a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 1 hora, se terminó la reacción, para obtener el compuesto del título.

LC-MS (ESI): [M+H]⁺ = 382, [M-H]⁻ = 380 (tiempo de retención: 8,1 minutos) (analizado bajo las mismas condiciones de HPLC que las del Ejemplo 12)

(Ejemplo 14) Oxalato de (1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexilcarbamato de tert-butilo (1)



5

10

15

20

25

30

Se añadieron (1R,2R,4S)-2-[[tert-butoxicarbonil]sulfamoil]amino]-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexil metanosulfonato (100 ml) y trietilamina (34,9 ml) a acetonitrilo (250 ml) y, a continuación, la mezcla obtenida se calentó a aproximadamente 60°C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 4 horas. A continuación, se añadió gota a gota una solución acuosa (150 ml) de piridina al 67% a la solución de reacción y, a continuación, la mezcla obtenida se calentó a reflujo durante aproximadamente 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 50°C, y se añadieron solución salina al 10% (200 ml), tolueno (1.000 ml) y una solución acuosa al 48% de hidróxido sódico (80 ml) a la mezcla. La mezcla obtenida de esta manera se agitó a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 15 minutos y la capa orgánica se separó a continuación. Se añadieron una vez más una solución salina al 22% (500 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico al 48% (80 ml) a la capa acuosa, a continuación, la mezcla obtenida se agitó a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 15 minutos y, a continuación, se separó la capa orgánica. Las capas orgánicas se recogieron, y la capa orgánica reunida se concentró a aproximadamente 150 ml. A continuación, se añadió acetonitrilo (500 ml) al concentrado, y la mezcla obtenida se concentró adicionalmente a aproximadamente 100 ml. Se añadió acetonitrilo (1.000 ml) al residuo y el precipitado se separó a continuación mediante filtración. Se añadió agua (50 ml) al filtrado y la mezcla obtenida se calentó a continuación a aproximadamente 60°C. A continuación, se añadió gota a gota una solución de ácido oxálico (20,3 g) en acetonitrilo (300 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla obtenida de esta manera se agitó a continuación durante aproximadamente 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó adicionalmente durante aproximadamente 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y los cristales filtrados se lavaron a continuación con una solución acuosa al 7% de acetonitrilo (375 ml). Un monohidrato del compuesto del título obtenido se secó a aproximadamente 60°C bajo presión reducida para convertirlo en un anhídrido, para obtener el compuesto del título (1) (69,5 g, rendimiento: 82%).

Varios datos de espectro del compuesto (1) obtenido se compararon con los descritos en la publicación internacional N° WO 2007/032498.

(Ejemplo 15) Oxalato de (1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexilcarbamato de tert-butilo (1)

35

Se añadieron acetonitrilo (360 ml) y trietilamina (26,6 ml) a metanosulfonato de (1R,2R,4S)-2-[[tert-butoxicarbonil]sulfamoil]amino]-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexilo (80 g) y, a continuación, a solución obtenida se calentó a aproximadamente 70°C. La solución de reacción se agitó durante aproximadamente 2 horas para obtener una solución de (3aS,6S,7aR)-6-(dimetilcarbamoil)-2,2-dioxohexahidro-2,1,3-benzotiadiazol-1(3H)-carboxilato de tert-butilo en acetonitrilo (467 ml).

40

45

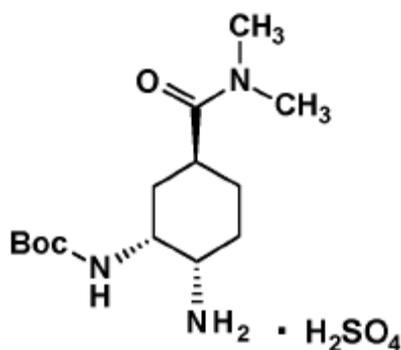
Se añadieron agua (20 ml) y piridina (80 ml) a la solución de acetonitrilo descrita anteriormente (467 ml) y, a continuación, la solución obtenida se calentó a aproximadamente 75°C. A continuación, la solución de reacción se agitó durante aproximadamente 6 horas. A continuación, la solución de reacción se enfrió a aproximadamente 50°C y, a continuación, se añadieron agua (80 ml), tolueno (800 ml), solución salina al 20% (80 ml) y una solución de hidróxido sódico al 25% (120 ml) a la solución de reacción. A continuación, la solución mixta se dejó en reposo y, a continuación, se separó la capa orgánica. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con solución salina al 20% (80 ml) y una solución de hidróxido sódico al 25% (16 ml), y la capa orgánica obtenida se concentró a continuación a aproximadamente 240 ml. Se llevó a cabo, dos veces, un procedimiento para añadir tolueno (320 ml) a la solución concentrada y, a continuación, concentrar la solución mixta a aproximadamente 240 ml y, a continuación, se añadió acetonitrilo (400 ml) a la solución concentrada. Las materias insolubles se separaron mediante filtración para obtener una solución de (1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexilcarbamato de tert-butilo en acetonitrilo (cantidad de solución: aproximadamente 640 ml).

50

Se añadió ácido oxálico (16,24 g) a acetonitrilo (640 ml) y agua (40 ml) y, a continuación, la solución obtenida se calentó a aproximadamente 35°C. A esta solución, se añadió gota a gota una solución de (1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexilcarbamato de tert-butilo preparada mediante el procedimiento descrito anteriormente

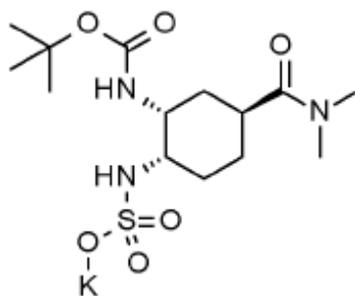
en acetonitrilo (aproximadamente 640 ml) y, a continuación, la mezcla obtenida se agitó a aproximadamente 35°C durante aproximadamente 1 hora. A continuación, la solución de reacción se enfrió a aproximadamente 25°C y, a continuación, se agitó durante aproximadamente 1 hora. Los cristales precipitados se filtraron y, a continuación, se lavaron con acetonitrilo acuoso al 7% (300 ml) para obtener un monohidrato del compuesto del título (monohidrato de oxalato de (1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexilcarbamato). A este monohidrato del compuesto del título, se añadió acetonitrilo (560 ml) y, a continuación, la mezcla obtenida se calentó a aproximadamente 70°C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 5 horas y, a continuación, se concentró a aproximadamente 320 ml. A continuación, se añadió acetonitrilo (320 ml) a la solución concentrada y, a continuación, la mezcla obtenida se enfrió a aproximadamente 25°C. Los cristales precipitados se filtraron y, a continuación, se lavaron con acetonitrilo (80 ml), seguido de secado a presión reducida, para obtener un anhídrido del compuesto del título (55,74 g, rendimiento: 82%).

(Ejemplo 16) Sulfato de (1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexilcarbamato de tert-butilo



Se añadieron metanosulfonato de [(1R,2R,4S)-2-[(tert-butoxicarbonil)sulfamoil]amino]-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexilo (5,0 g) y trietilamina (1,66 ml) a acetonitrilo (25 ml) y, a continuación, la mezcla obtenida se calentó a aproximadamente 60°C. A continuación, la solución de reacción se agitó durante aproximadamente 4 horas. A continuación, se añadió además gota a gota una solución acuosa de piridina al 67% (150 ml) a la solución de reacción y, a continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se agitó durante la noche. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y, a continuación, los cristales filtrados se lavaron con acetonitrilo (25 ml). Los cristales obtenidos se secaron a presión reducida para obtener el compuesto del título (3,62 g, rendimiento: 84%).

(Ejemplo 17) [(1S,2R,4S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexil]sulfamato de potasio



Se añadieron (3aR,5S,7aS)-5-(dimetilcarbamoil)-2,2-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-H-benzo[c][1,2,5]tiadiazol-3-carbamato (4 g), piridina (4ml), agua (1 ml) y carbonato de potasio (1,6 g) a acetonitrilo (40 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación a aproximadamente 70°C. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió a continuación mediante filtración y el sólido obtenido se secó a continuación a presión reducida. Se añadió metanol (53 ml) al sólido obtenido (5,3 g) y la mezcla se agitó a continuación a temperatura ambiente. A continuación, el sólido precipitado se recogió mediante filtración y, a continuación, se lavó con acetonitrilo. El sólido obtenido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (3,9 g, rendimiento: 84%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,25-1,45 (3H, m), 1,39 (9H, s), 1,45-1,57 (1H, m), 1,78-1,82 (1H, m), 1,93-1,95 (1H, m), 2,71-2,80 (1H, m), 2,77 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,01-3,05 (1H, m), 3,78 (1H, br), 4,07 (1H, d, J=6,8Hz), 6,42 (1H, br).

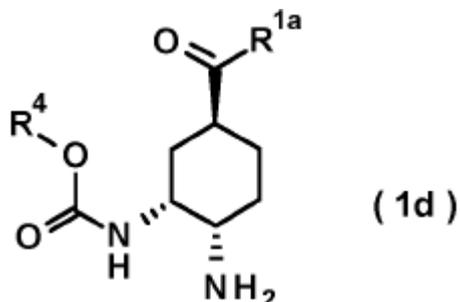
Aplicabilidad Industrial

El procedimiento de producción de la presente invención puede usarse como un procedimiento de producción industrial del compuesto (X) y del compuesto (X-a) que son inhibidores de FXa.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (1d) siguiente o una sal o un hidrato del mismo:

5



10

en la que R^{1a} representa un grupo di(alquil C1-C6)amino; y

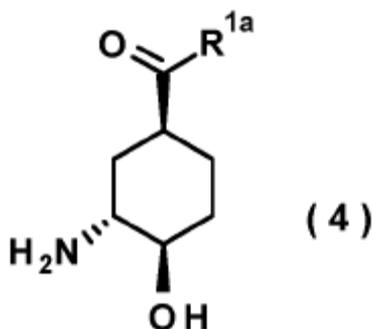
R^4 representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno),

en el que el procedimiento comprende:

15

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

20



en la que R^{1a} es tal como se ha definido anteriormente,

con la siguiente [solución A]:

25

[Solución A] preparada tratando, en un disolvente, un compuesto representado por la fórmula (I) siguiente:



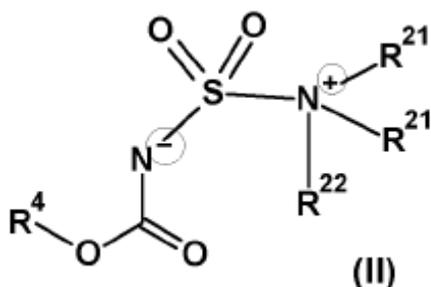
en la que R^4 es tal como se ha definido anteriormente, con isocianato de clorosulfonilo y una amina terciaria; o

30

con el siguiente [reactivo B]:

[Reactivo B] que es un compuesto representado por la fórmula (II) siguiente:

35

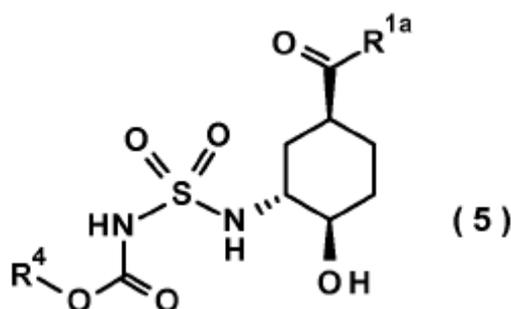


5 en la que R^4 representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno); y R^{21} y R^{22} representan los siguientes a), b) o c):

a) R^{21} y R^{22} son idénticos o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo C1-C6;

(b) R^{22} representa un grupo alquilo C1-C6, y los dos R^{21} s, junto con el átomo de nitrógeno al cual se une el R^{21} s, forman un anillo piperidina, un anillo pirrolidina o un anillo 1,4-morfolina; o

10 (c) los dos R^{21} s y R^{22} , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen R^{22} y el R^{21} s, forman un anillo 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano o un anillo quinuclidina, para obtener un compuesto representado por la fórmula (5) siguiente:



20 en la que R^{1a} y R^4 son tal como se han definido anteriormente,

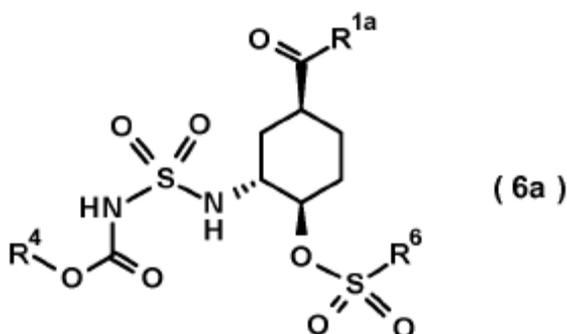
tratar, en presencia de una base, el compuesto representado por la fórmula (5) con un compuesto representado por la fórmula (III) siguiente:



en la que R^6 representa un grupo alquilo C1-C6, un grupo halo-alquilo C1-C6 o un grupo fenilo (en el que el grupo fenilo puede tener uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno); y

X representa un átomo halógeno,

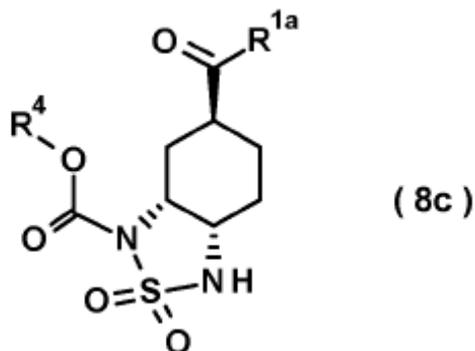
con el fin de obtener un compuesto representado por la fórmula (6a) siguiente:



35 en la que R^{1a} , R^4 y R^6 son tal como se han definido anteriormente,

tratar el compuesto representado por la fórmula (6a) con una base para obtener un compuesto representado por la fórmula (8c) siguiente:

5



en la que R^{1a} y R⁴ son tal como se han definido anteriormente, y

10

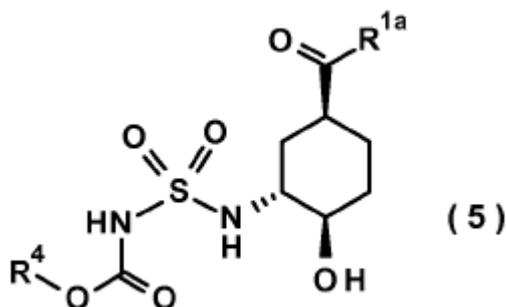
realizando una desulfonilación del compuesto representado por la fórmula (8c).

2. Procedimiento de producción según la reivindicación 1, en el que la desulfonilación se lleva a cabo tratando el compuesto con agua y una base.

3. Procedimiento de producción según la reivindicación 2, en el que la base es una piridina.

4. Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (5) siguiente:

15



20

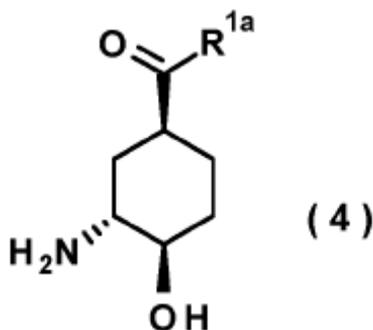
en la que R⁴ representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno); y

25

R^{1a} representa un grupo di(alquil C1-C6)amino,

en el que el procedimiento comprende tratar un compuesto representado por la fórmula (4) siguiente:

30



en la que R^{1a} es tal como se ha definido anteriormente, con la [solución A] siguiente:

35

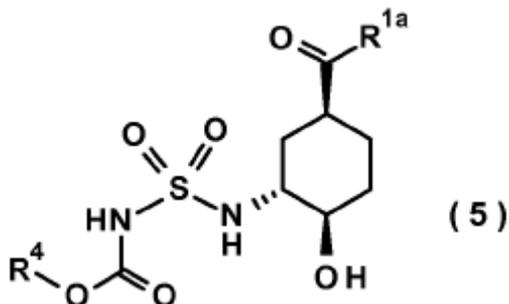
[Solución A] preparada tratando, en un disolvente, un compuesto representado por la fórmula (I) siguiente:



en la que R^4 es tal como se ha definido anteriormente, con isocianato de clorosulfonilo y una amina terciaria.

5. Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (5) siguiente:

5



10

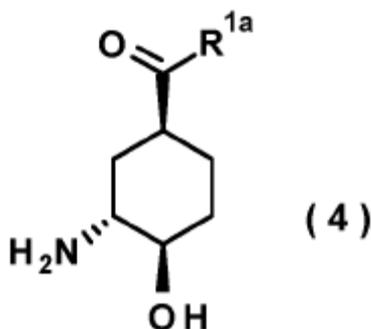
en la que R^{1a} representa un grupo di(alquil C1-C6)amino; y

R^4 representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno),

15

en el que el procedimiento comprende tratar un compuesto representado por la fórmula (4) siguiente:

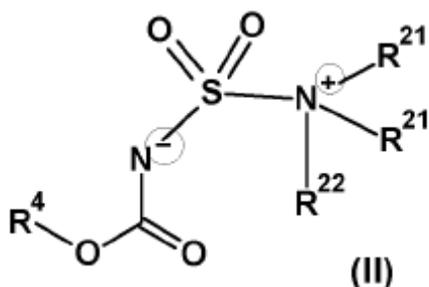
20



en la que R^{1a} es tal como se ha definido anteriormente, con el [reactivo B] siguiente:

[Reactivo B] que es un compuesto representado por la fórmula (II) siguiente:

25



30

en la que R^4 es tal como se ha definido anteriormente; y

R^{21} y R^{22} representan los siguientes a), b) o c):

(a) R^{21} y R^{22} son idénticos o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo C1-C6;

35

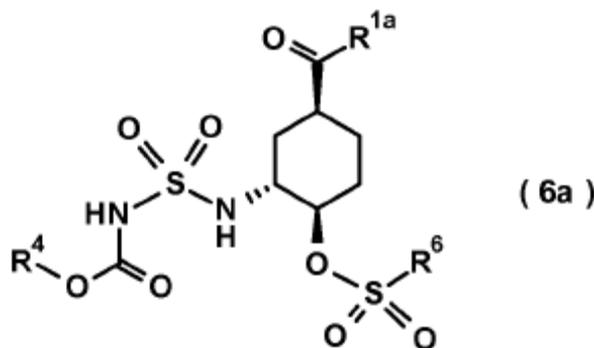
(b) R^{22} representa un grupo alquilo C1-C6, y los dos R^{21} s, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen los R^{21} s, forman un anillo piperidina, un anillo pirrolidina o un anillo 1,4-morfolina; o

(c) los dos R^{21} s y R^{22} , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen R^{22} y el R^{21} s, forman un anillo 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano o un anillo quinuclidina.

6. Procedimiento de producción según la reivindicación 1 o 5, en el que cada uno de entre R²¹ y R²² representa un grupo etilo.

7. Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (6a) siguiente:

5



10

en la que R^{1a} representa un grupo di(alquil C1-C6)amino;

15

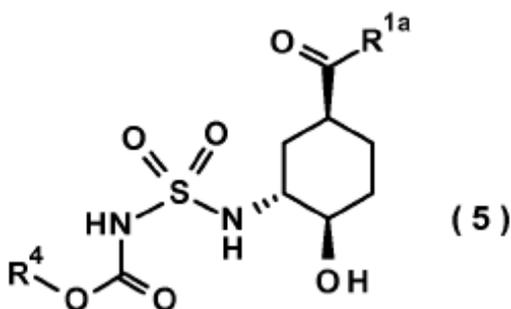
R⁴ representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno); y

R⁶ representa un grupo alquilo C1-C6, un grupo halo-alquilo C1-C6, o un grupo fenilo (en el que el grupo fenilo puede tener uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno),

20

en el que el procedimiento comprende tratar, en presencia de una base, un compuesto representado por la fórmula (5) siguiente:

25



en la que R^{1a} y R⁴ son tal como se han definido anteriormente, con un compuesto representado por la fórmula (III) siguiente:

30



en la que R⁶ es tal como se ha definido anteriormente; y

X representa un átomo halógeno.

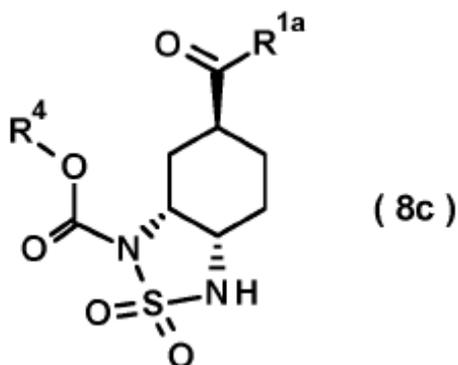
8. Procedimiento de producción según la reivindicación 1 o 7, en el que R⁶ representa un grupo alquilo C1-C6.

9. Procedimiento de producción según la reivindicación 1 o 7, en el que R⁶ representa un grupo metilo.

35

10. Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (8c) siguiente:

5



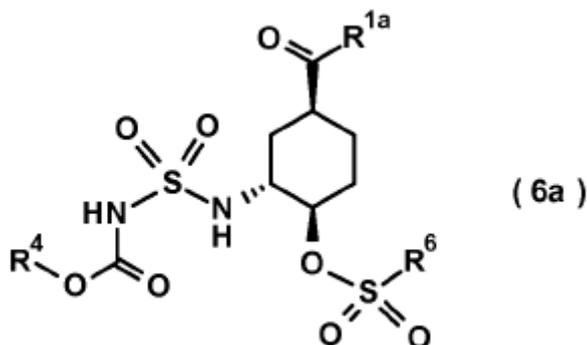
en la que R^{1a} representa un grupo di(alquil C1-C6)amino; y

10

R^4 representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno),

en el que el procedimiento comprende tratar un compuesto representado por la fórmula (6a) siguiente:

15



20

en la que R^{1a} y R^4 son tal como se han definido anteriormente; y

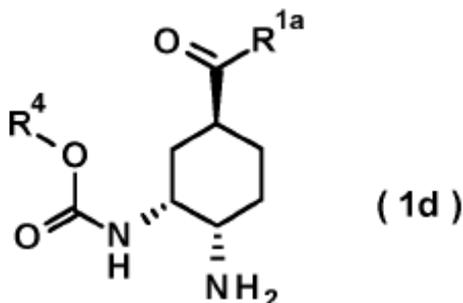
R^6 representa un grupo alquilo C1-C6, un grupo halo-alquilo C1-C6, o un grupo fenilo (en el que el grupo fenilo puede tener uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno),

25

con una base.

11. Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (1d) siguiente o una sal o un hidrato del mismo:

30

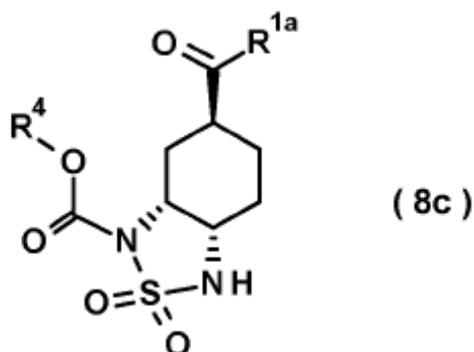


en la que R^{1a} representa un grupo di(alquil C1-C6)amino; y

35

R^4 representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno),

en el que el procedimiento comprende la desulfonilación de un compuesto representado por la fórmula (8c) siguiente:



en la que R^{1a} y R⁴ son tal como se han definido anteriormente.

10 12. El procedimiento de producción según la reivindicación 11, en el que la desulfonilación se lleva a cabo tratando el compuesto con agua y una base.

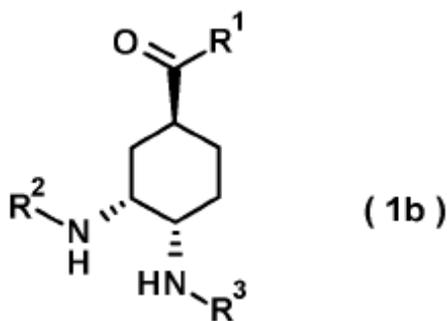
13. Procedimiento de producción según la reivindicación 12, en el que la base es una piridina.

14. Procedimiento de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R^{1a} es un grupo di(metil)amino.

15 15. Procedimiento de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R⁴ es un grupo tert-butilo o un grupo bencilo.

16. Procedimiento de producción según la reivindicación 14 o 15, en el que el compuesto representado por la fórmula (1d) o una sal o un hidrato del mismo, es un sulfato del compuesto representado por la fórmula (1d), un oxalato monohidratado del compuesto representado por la fórmula (1d) o un oxalato del compuesto representado por la fórmula (1d).

20 17. Procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (1b) siguiente o una sal o un hidrato del mismo



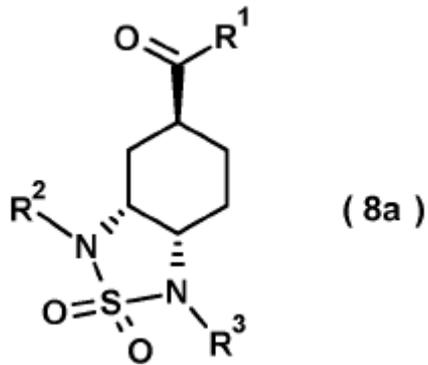
en la que R¹ representa un grupo alcoxi C1-C6 o un grupo di(alquil C1-C6)amino; y

30 R² y R³, cada uno independientemente, representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcóxycarbonilo C1-C6 o un grupo benciloxycarbonilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo benceno, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno),

en el que el procedimiento comprende la desulfonilación de un compuesto representado por la fórmula (8a) siguiente:

35

5

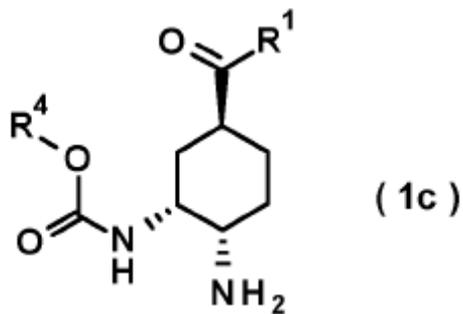


en la que R¹, R² y R³ son tal como se han definido anteriormente.

10

18. Procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (1c) siguiente o una sal o un hidrato del mismo:

15



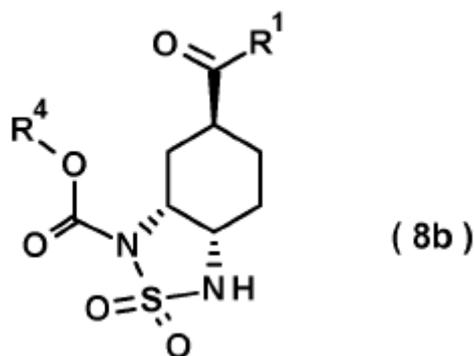
en la que R¹ representa un grupo alcoxi C1-C6 o un grupo di(alquil C1-C6)amino; y

20

R⁴ representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno),

en el que el procedimiento comprende la desulfonilación de un compuesto representado por la fórmula (8b) siguiente:

25

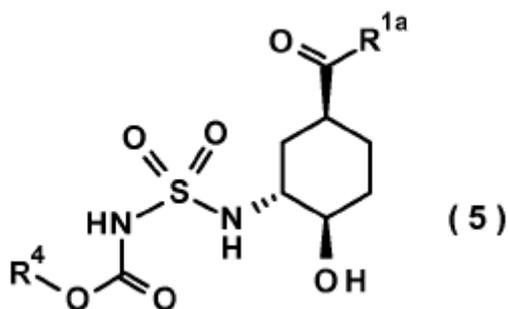


30

en la que R¹ y R⁴ son tal como se han definido anteriormente.

19. Compuesto representado por la fórmula (5) siguiente:

5



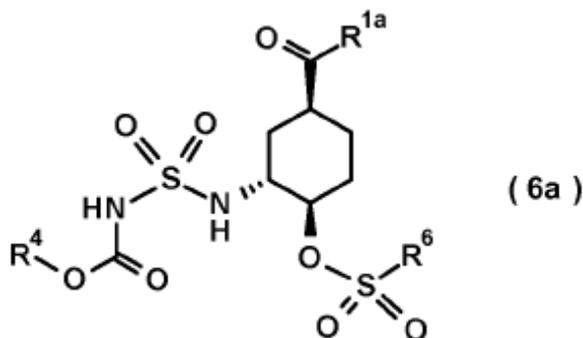
en la que R^{1a} representa un grupo di(alquil C1-C6)amino; y

10

R⁴ representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno).

20. Compuesto representado por la fórmula (6a) siguiente:

15



20

en la que R^{1a} representa un grupo di(alquil C1-C6)amino;

R⁴ representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno); y

25

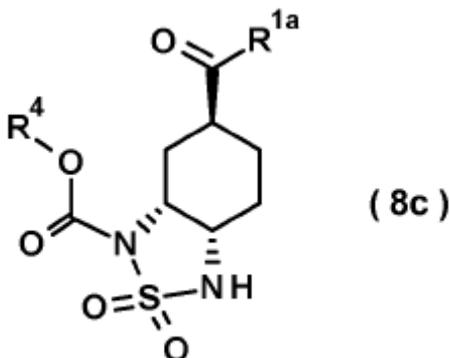
R⁶ representa un grupo alquilo C1-C6, un grupo halo-alquilo C1-C6, o un grupo fenilo (en el que el grupo fenilo puede tener uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno).

21. Compuesto según la reivindicación 20, en el que R⁶ representa un grupo alquilo C1-C6.

22. Compuesto según la reivindicación 20, en el que R⁶ representa un grupo metilo.

23- Compuesto representado por la fórmula (8c) siguiente:

30



35

en la que R^{1a} representa un grupo di(alquil C1-C6)amino; y

R⁴ representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno).

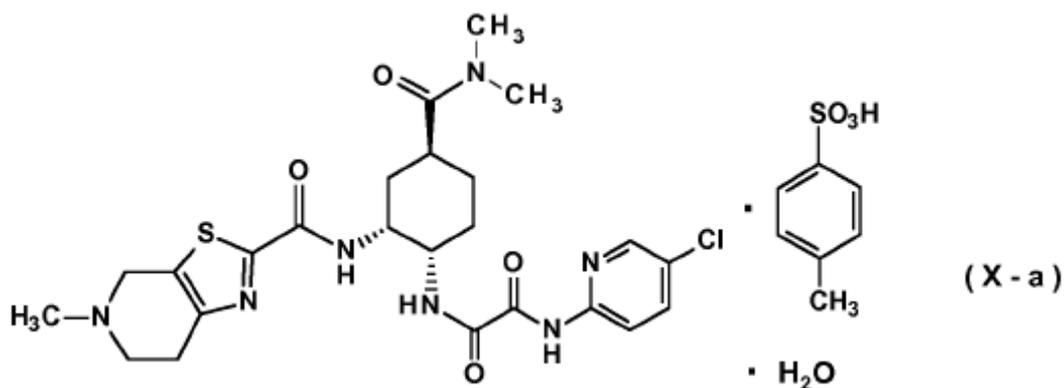
24. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, en el que R^{1a} representa un grupo di(metil)amino.

5

25. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, en el que R⁴ representa un grupo tert-butilo o un grupo bencilo.

26. Procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (X-a) siguiente:

10

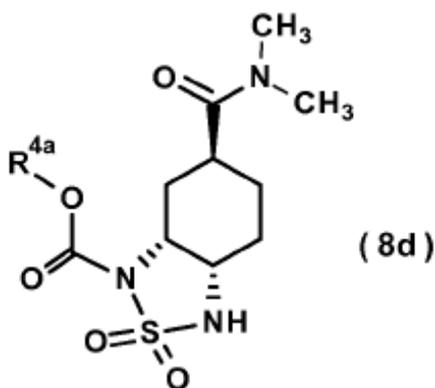


15

en el que el procedimiento comprende: una etapa de

tratar un compuesto representado por la fórmula (8d) siguiente:

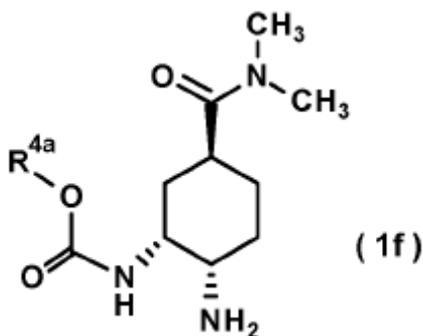
20



25

en la que R^{4a} representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo bencilo (en el que el grupo bencilo puede tener, en el anillo bencilo, uno o dos grupos como sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro y un átomo halógeno), con agua y una base, para obtener un compuesto representado por la fórmula (1f) siguiente:

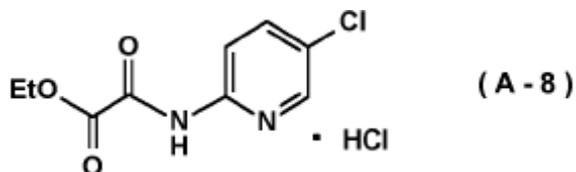
30



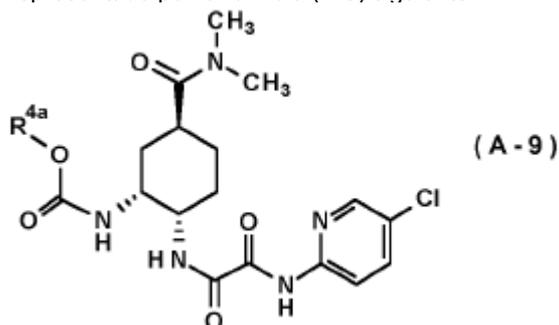
35

en la que R^{4a} es tal como se ha definido anteriormente,

tratar, en presencia de una base, un oxalato o sulfato del compuesto representado por la fórmula (1f) con un compuesto representado por la fórmula (A-8) siguiente:

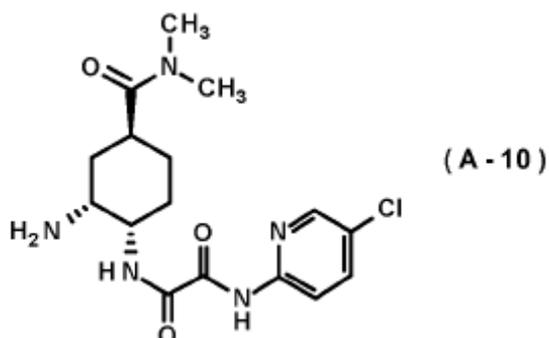


para obtener un compuesto representado por la fórmula (A-9) siguiente:

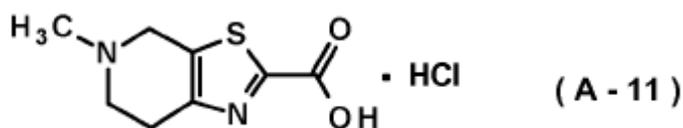


en la que R^{4a} es tal como se ha definido anteriormente,

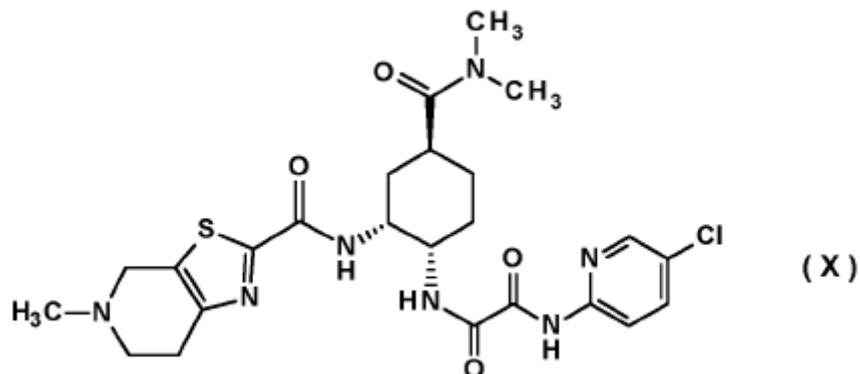
desproteger el compuesto representado por la fórmula (A-9) para obtener un compuesto representado por la fórmula (A-10) siguiente:



y condensar el compuesto representado por la fórmula (A-10) o una sal del mismo con un compuesto representado por la fórmula (A-11) siguiente:



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



Y

una etapa de tratar el compuesto representado por la fórmula (X) con monohidrato de ácido p-toluensulfónico en etanol acuoso.

- 5 27. Procedimiento de producción según la reivindicación 26, en el que R^{4a} representa un grupo tert-butilo.