

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 146**

51 Int. Cl.:

C07C 201/12 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07C 205/12 (2006.01)
C07C 253/30 (2006.01)
C07C 255/50 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2011 PCT/JP2011/067408**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2012 WO12017932**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2011 E 11814558 (0)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2602242**

54 Título: **Procedimiento de preparación de un compuesto mediante una novedosa reacción similar a Sandmeyer usando un compuesto de radical nitróxido como catalizador de reacción**

30 Prioridad:

04.08.2010 JP 2010175251
04.08.2010 JP 2010175250

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.12.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

KAWANAMI, KOUTAROU

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 648 146 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de un compuesto mediante una novedosa reacción similar a Sandmeyer usando un compuesto de radical nitróxido como catalizador de reacción

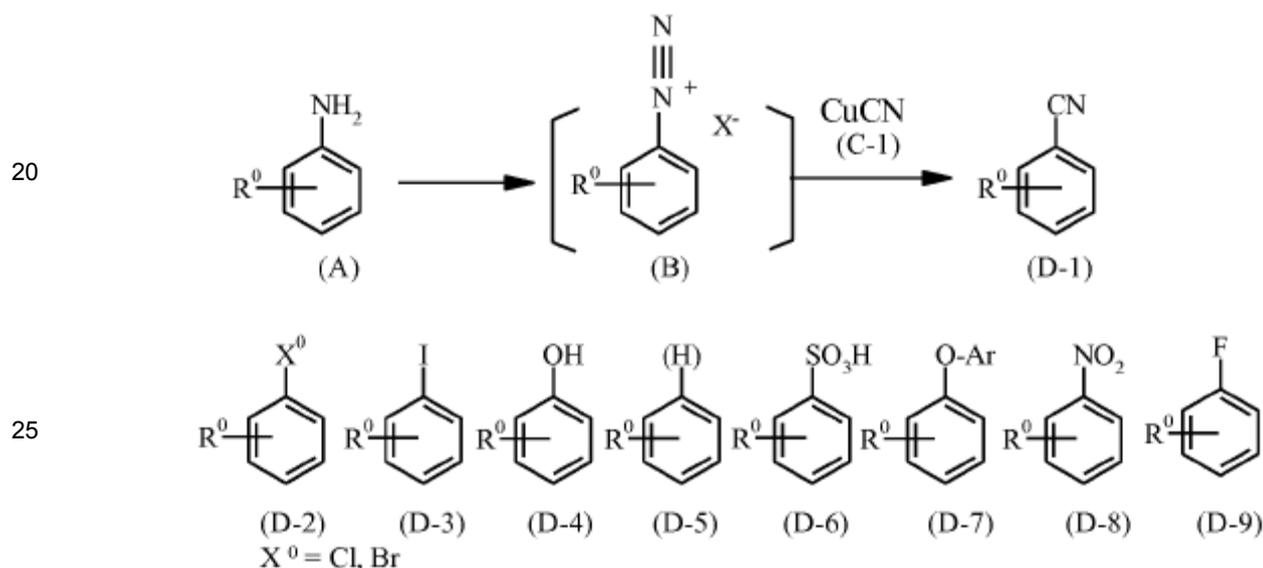
Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un novedoso procedimiento industrial para la preparación de un compuesto aromático sustituido, tal como un compuesto halo aromático, mediante una novedosa reacción similar a Sandmeyer usando un compuesto de radical nitróxido como un catalizador de reacción.

Técnica antecedente

- 10 Los procedimientos mostrados a continuación se conocen como procedimientos de preparación de un compuesto aromático sustituido, tal como un compuesto halo aromático, a través de una reacción de transformación de una sal aromática de diazonio a partir de un compuesto amino aromático.

- 15 Un procedimiento de preparación de un derivado de cianobenceno, que comprende tratar un derivado de anilina (A) con un reactivo de diazotización y tratar el derivado de sal de bencenodiazonio (B) formado con un catalizador de cobre monovalente tal como cianuro de cobre (I) (C-1) se basa en una reacción de Sandmeyer conocida o su reacción análoga (reacción similar a Sandmeyer), tal como se muestra en el esquema siguiente (véase, por ejemplo, las referencias de patente 1 a 2 y las referencias de no patentes 1 a 5):



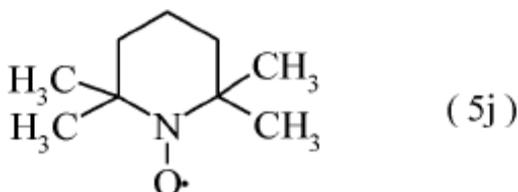
- 30 en la que X^- representa el contra-anión de la sal de diazonio; y R^0 representa un átomo de hidrógeno o uno o más sustituyentes en el anillo de benceno.

- 35 Debido a que la sal aromática de diazonio (B) obtenida por la diazotización del derivado de anilina (A) es generalmente un intermedio inestable y altamente reactivo, esta reacción de Sandmeyer bien conocida o su reacción análoga implica tratar la sal aromática de diazonio (B) con un material de partida para sustituyentes tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de potasio, yoduro de sodio, cianuro de hidrógeno, cianuro de sodio, cianuro de potasio, ácido sulfúrico, sulfato de potasio, sulfato de sodio, bisulfato de sodio, nitrito de sodio, nitrito de potasio, ácido hipofosforoso o un derivado de hidroxiarilo en presencia de un catalizador de cobre metálico monovalente para preparar un compuesto aromático sustituido (D-2 a D-9) tal como un compuesto ciano aromático (D-1). En este contexto, clorhidrato, oxalato, sulfato, nitrato, perclorato, tetrafluoroborato, hexafluorofosfato o similares se usan como una sal en la sal de diazonio aromático. Generalmente, se usa clorhidrato, oxalato o tetrafluoroborato.

- 40 De manera alternativa, los procedimientos conocidos para la preparación del compuesto aromático sustituido (D) deseado a través de una reacción de transformación de una sal aromática de diazonio sin el uso de un catalizador de cobre incluyen: 1) un procedimiento para la preparación de un compuesto halo heteroaromático a partir de un compuesto diazo heteroaromático en presencia de un material de partida para halógeno tal como bromuro de hidrógeno sin el uso de un catalizador de cobre; y 2) un procedimiento para la preparación de un compuesto de

hidruro heteroaromático a partir de un compuesto diazo heteroaromático en presencia de ácido hipofosforoso sin el uso de un catalizador de cobre (véase, por ejemplo, la referencia de patente 3).

Los compuestos de radical nitróxido son conocidos como radicales libres orgánicos que existen de manera muy estable. Dichos compuestos de radical nitróxido, caracterizados por 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (TEMPO), representados por la siguiente fórmula (5j):

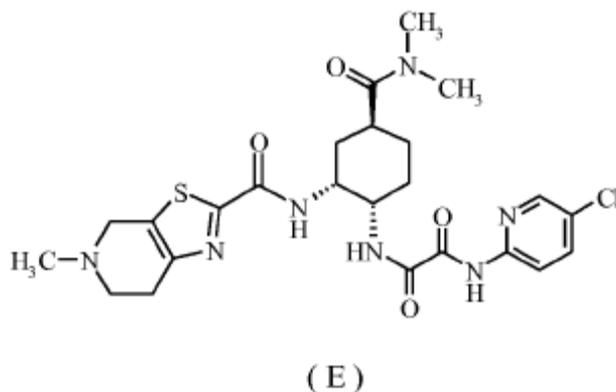


están disponibles comercialmente como reactivos sintéticos orgánicos y se usan como reactivos de oxidación, por ejemplo, para la oxidación de un alcohol primario en un aldehído, en una síntesis orgánica (véase, por ejemplo, las referencias no de patente 6 a 8).

El uso de un compuesto de radical nitróxido en una reacción de Sandmeyer o su reacción análoga ha sido descrito previamente solamente en la literatura mostrando que en el curso de estudios acerca de diversas condiciones incluyendo catalizadores de cobre y temperaturas relacionadas con la síntesis de un derivado de halotiazol a partir de un derivado de aminotiazol, la proporción y el rendimiento de los productos no difirieron entre la adición de un compuesto de radical nitróxido 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (TEMPO) y la no adición del mismo (véase, por ejemplo, la referencia no de patente 9). De esta manera, sólo un catalizador de cobre monovalente es un catalizador conocido que puede promover una reacción de transformación de una sal aromática de diazonio durante una reacción de Sandmeyer o su reacción análoga para preparar un compuesto aromático sustituido tal como un compuesto ciano aromático (D-1).

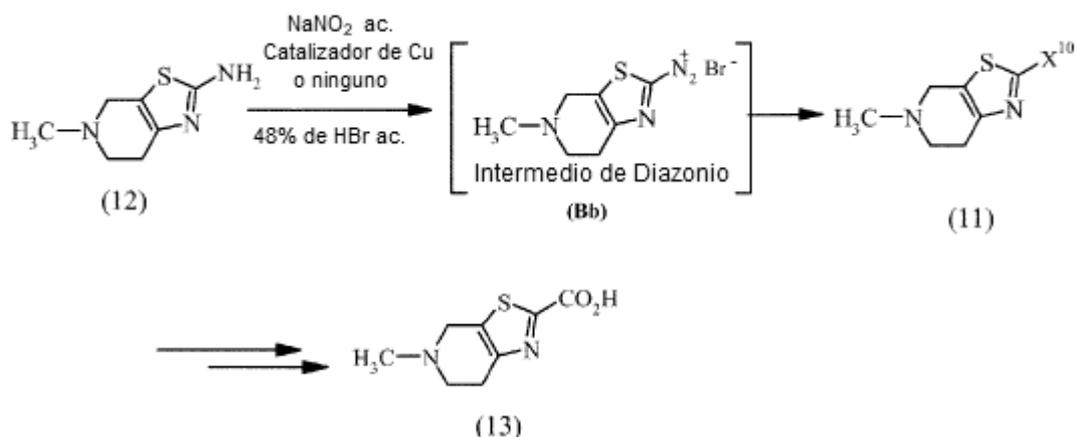
Mientras, frecuentemente se usa un compuesto aromático sustituido preparado mediante una reacción de Sandmeyer o su reacción análoga como un intermedio para la preparación farmacéutica. Los compuestos mostrados a continuación pueden tomarse como ejemplo.

Un compuesto representado por la siguiente fórmula (E) [en adelante, denominado también compuesto (E)]:



o una sale farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, es un compuesto que exhibe un efecto inhibidor de FXa, tal como se divulga en las referencias de patente 4 a 6, y es útil como fármaco preventivo y/o terapéutico para enfermedades trombóticas y/o embólicas (por ejemplo, véanse las referencias de patente 4 a 6). El derivado de tiazol, ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxílico (13) o una sal del mismo es un compuesto que es importante como un intermedio para la preparación de un compuesto inhibidor de FXa (E) o una sale farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, tal como se muestra en el esquema mostrado a continuación (véase, por ejemplo, las referencias de patente 4 a 6).

Para la preparación del compuesto (13) o una sal del mismo, su compuesto bromuro precursor (11a) [compuesto representado por la fórmula (11) en el esquema mostrado a continuación en el que X¹⁰ es un átomo de bromo] o una sal del mismo es importante. Se ha informado acerca de una reacción de Sandmeyer usando un catalizador de cobre monovalente como un procedimiento de preparación del mismo (véase, por ejemplo, la referencia de patente 7). De manera alternativa, se ha informado también acerca de un procedimiento libre de catalizador de cobre (véase, por ejemplo, la referencia de patente 8), pero no ofrece altos rendimientos de reacción.



10 en la que X^{10} representa un grupo halo.

Lista de citas

Referencias de patentes

Referencia de patente 1: Publicación Internacional N° WO 1992/07849

Referencia de patente 2: Patente japonesa abierta a inspección pública N° 2001-294572

15 Referencia de patente 3: Publicación Internacional N° WO 2005/047296

Referencia de patente 4: Publicación Internacional N° WO 2004/058715

Referencia de patente 5: Publicación Internacional N° WO 2003/016302

Referencia de patente 6: Publicación Internacional N° WO 2003/000680

Referencia de patente 7: Publicación Internacional N° WO 1992/07849

20 Referencia de patente 8: Publicación internacional N° WO 2005/047296

Referencias no de patente

Referencia no de patente 1: Suzuki Nobutaka et al., Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 22, 1984, 1523-1524.

Referencia no de patente 2: M. P. Doyle et al., Journal of Organic Chemistry, 42, 1977, 2426-2431.

25 Referencia no de patente 3: Sandmeyer, Chemische Berichte, 17, 1884, 2650.

Referencia sin patente 4: D.C. Nonhebel et al., Proceedings of the Royal Society of London., Series A, Mathematical and Physical Sciences, Vol. 242, N° 1228 (Oct. 8, 1957), 16-27.

Referencia no de patente 5: Balz, G. Schiemann, G., Chem. Ber. 1927, 60, 1186.

Referencia no de patente 6: Jauch, J., Angew. Chem., Int. Ed. 2000, 39, 2764.

30 Referencia no de patente 7: De Mico, A. et al., J. Org. Chem., 1997, 62, 6974.

Referencia no de patente 8: Einhorn, J. et al., J. Org. Chem., 1996, 61, 7452.

Referencia no de patente 9: F G Simeon et al., J. Org. Chem., Note, 74, 2009, 2578-2580.

Resumen de la invención

Problema técnico

35 La reacción de Sandmeyer, que se caracteriza por usar un catalizador de cobre monovalente, es una reacción bien conocida para preparar un compuesto aromático sustituido (D-1 a D-9) tal como un compuesto ciano aromático (D-1), pero presenta un problema con la eliminación del catalizador de cobre después de la terminación de la

reacción. En particular, para su uso en una síntesis a gran escala o procedimientos para la preparación de materiales farmacéuticos, se requiere eliminar completamente el catalizador de cobre. Este procedimiento de remoción es complicado y se convierte en un obstáculo importante desde el punto de vista de la eliminación de residuos líquidos o la conservación del medio ambiente. Además, una reacción de Sandmeyer que usa un catalizador de cobre monovalente proporciona desventajosamente bajos rendimientos de reacción, dependiendo de los sustratos reactivos.

De manera alternativa, un procedimiento libre de catalizador de cobre análogo a la reacción de Sandmeyer (véase, por ejemplo, la referencia de patente 3) proporciona desventajosamente bajos rendimientos. Un problema adicional encontrado con el procedimiento libre de catalizador de cobre es que los rendimientos varían dependiendo de la agitación o de la temperatura de reacción. Sin embargo, todavía no se conoce un procedimiento de preparación alternativo capaz de resolver estos problemas.

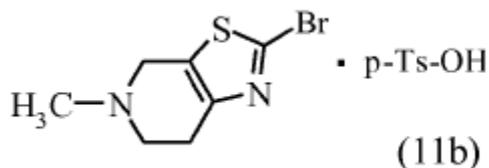
De esta manera, un objeto de la presente invención es encontrar un procedimiento industrial para la preparación eficientemente de un compuesto aromático sustituido (D) tal como un compuesto halo aromático (D-2) por medio de una sal aromática de diazonio a partir de un compuesto amino aromático mediante la reacción de transformación de una sal aromática de diazonio.

Solución al problema

Los presentes inventores han realizado estudios diligentes para conseguir el objeto y, consecuentemente, completaron la presente invención descubriendo que los compuestos de radical nitróxido son muy efectivos para conseguir el objeto.

La presente invención proporciona (1) a (4) mostrados a continuación.

(1): Un procedimiento de preparación de un compuesto representado por la fórmula (11b) siguiente:



en la que el procedimiento comprende:

[Etapa 1]:

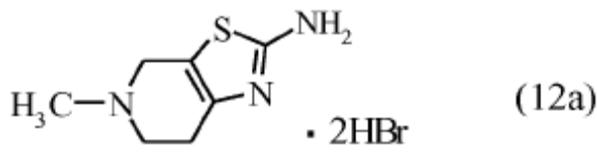
añadir y disolver un compuesto de radical nitróxido en una solución acuosa de ácido bromhídrico para preparar una solución, la cual se enfría a continuación a 10°C o menos y se agita, en la que el compuesto de radical nitróxido es uno o dos compuestos seleccionados de entre el grupo que consiste en los siguientes:

4- hidroxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo; y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo;

[Etapa 2]:

añadir simultáneamente los siguientes (a) y (b) a la solución de la [Etapa 1] a 10°C o menos bajo una atmósfera de nitrógeno o de gas argón:

(a) una solución acuosa de un compuesto representado por la fórmula (12a) siguiente o un hidrato de la sal:



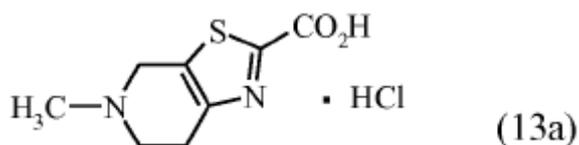
y

(b) una solución acuosa de un nitrito de metal alcalino o un nitrito de metal alcalinotérreo; y

la etapa de neutralizar posteriormente el compuesto resultante con una solución alcalina acuosa, seguido por un tratamiento con ácido p-toluensulfónico para obtener el compuesto representado por la fórmula (11b).

(2): Un procedimiento de preparación según (1) que comprende además las etapas de

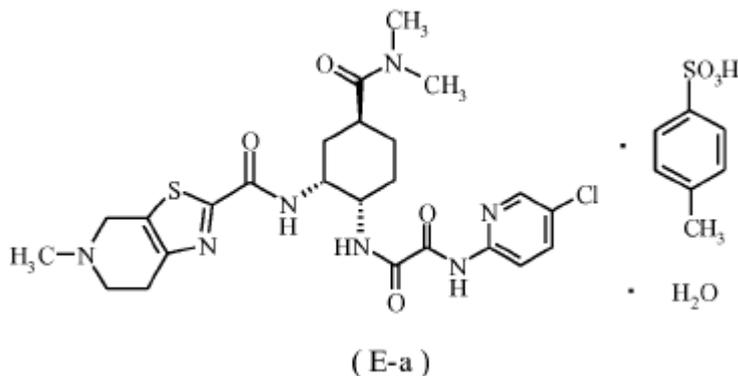
5 neutralizar el compuesto representado por la fórmula (11b) con álcali, seguido de un tratamiento con un alquil litio y dióxido de carbono y un tratamiento adicional con ácido clorhídrico para obtener el compuesto representado por la fórmula (13a):



(3): Un procedimiento de preparación según (2), en el que el alquil litio es n-butil-litio.

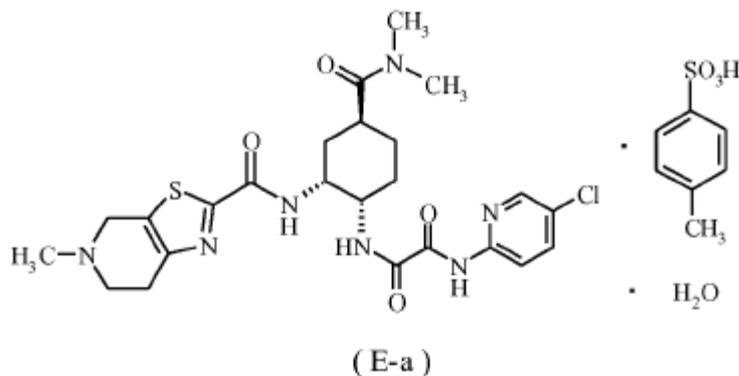
15 (4): Un procedimiento de preparación según cualquiera de (1) a (3), en el que la cantidad del compuesto de radical nitróxido usado está comprendida estequiométricamente en el intervalo de 0,01 a 0,5 equivalentes molares con respecto al compuesto (12a).

(5): Se divulga también un procedimiento de preparación de un compuesto representado por la fórmula (E-a) siguiente:



que comprende usar un compuesto (13a) preparado usando un procedimiento de preparación según (2).

(6): Se divulga también un procedimiento de preparación de un compuesto representado por la fórmula (E-a) siguiente:

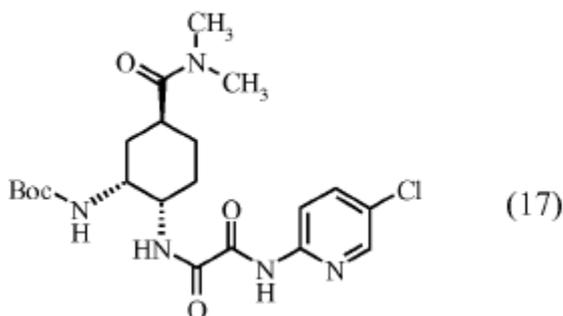


que comprende usar un compuesto (13a) preparado usando un procedimiento de preparación según (2), en el que el procedimiento comprende las etapas de:

desproteger un grupo Boc en un compuesto representado por la siguiente fórmula (17):

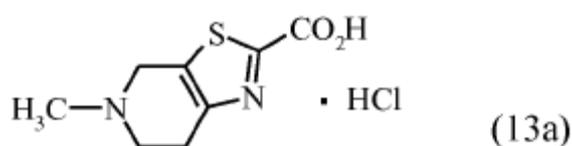
40

5



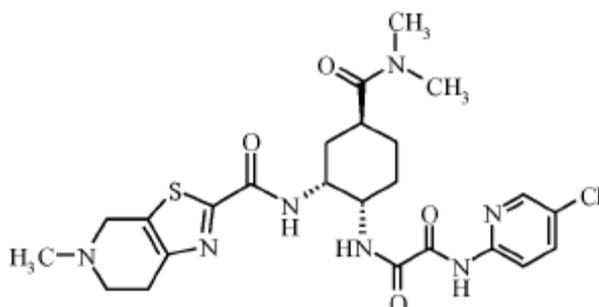
en la que Boc representa un grupo tert-butoxicarbonilo y a continuación condensar el compuesto resultante con un compuesto representado por la fórmula (13a) siguiente:

10



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

15



20

(E)

;

y

25

tratar el compuesto representado por la fórmula (E) con ácido p-toluensulfónico o un hidrato del mismo en alcohol acuoso para obtener el compuesto representado por la fórmula (E-a).

Efectos ventajosos de la invención

30

La presente invención proporciona un novedoso procedimiento de preparación de un compuesto aromático sustituido tal como un compuesto halo aromático o una sal del mismo a partir de un compuesto amino aromático mediante una reacción de transformación de una sal aromática de diazonio usando un compuesto radical nitróxido. El procedimiento de preparación de la presente invención es además adecuado para la síntesis a gran escala y, como tal, puede aplicarse a un procedimiento industrial para la preparación de un producto intermedio para la preparación farmacéutica.

Descripción de realizaciones

A continuación, se describirá en detalle la presente invención.

35

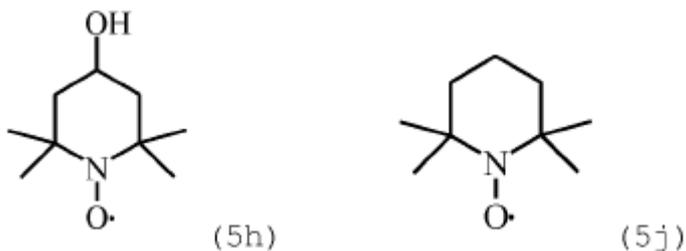
Una sal aromática de diazonio según la presente memoria descriptiva puede prepararse tratando un compuesto amino aromático o una sal del mismo con un reactivo de diazotización. Los ejemplos de reactivo de diazotización pueden incluir ácido nítrico, nitrito de metal alcalino y éster alquílico C1-C8 de ácido nítrico. El nitrito de metal alcalino es preferentemente nitrito de sodio o nitrito de potasio. El éster alquílico C1-C8 de ácido nítrico es preferentemente éster etílico de ácido nítrico, éster n-propílico de ácido nítrico, éster isopropílico de ácido nítrico, éster n-butílico de ácido nítrico, éster isobutílico de ácido nítrico, éster t-butílico de ácido nítrico, éster isoamílico de ácido nítrico, o similares.

40

Un compuesto de radical nitróxido según la presente memoria descriptiva es uno o dos compuestos seleccionados de entre el grupo que consiste en los siguientes: 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (5h); y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (5j).

Los compuestos (5h) a (5j) tienen estructuras químicas de las siguientes fórmulas:

5



10

A continuación, se describirá un aspecto preferente de la presente descripción.

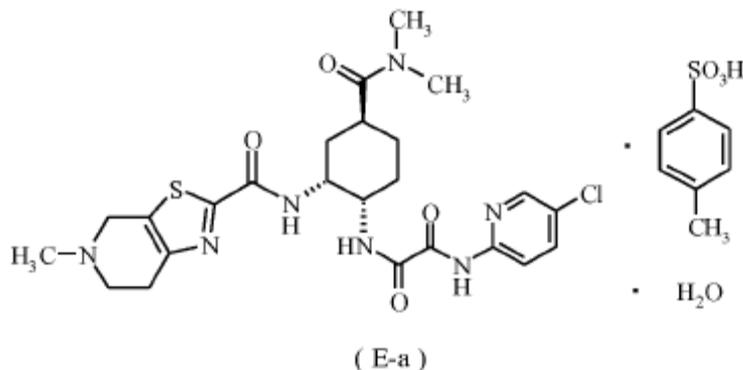
Un inhibidor de FXa específico según la presente memoria descriptiva es preferentemente, por ejemplo, el compuesto (E) descrito anteriormente. El compuesto (E) puede ser una forma libre (base libre) o un hidrato de la misma o puede ser una sal farmacológicamente aceptable o un hidrato de la sal.

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

La sal del compuesto (E) es preferentemente clorhidrato o p-toluensulfonato, siendo particularmente preferente el p-toluensulfonato.

20 El compuesto (E) o una sal del mismo, o un hidrato del mismo, es preferentemente 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; clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida; mono-p-toluensulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida; o mono-p-toluensulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida monohidratado, siendo el mono-p-toluensulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida monohidratado (Ea) particularmente preferente.

30

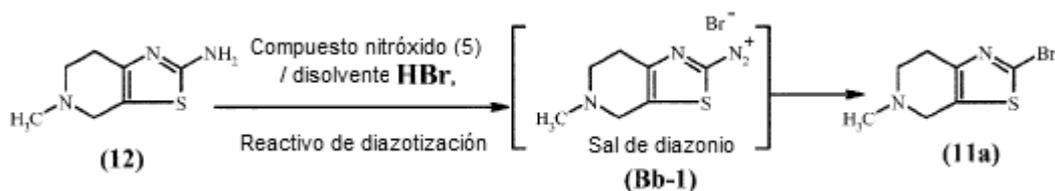


35

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

40 Una característica de la presente invención es que se usa un compuesto de radical nitróxido como catalizador en la preparación del compuesto de bromo (11a) a partir del compuesto amino (12) o una sal del mismo.

Se describirá el procedimiento de preparación del compuesto (11a) a partir del compuesto (12).



5

El compuesto (11a) se prepara mediante un tratamiento con una solución de un reactivo de diazotización en presencia de ácido bromhídrico y compuesto nitroso en un disolvente.

10

El compuesto (12) usado como material de partida puede usarse en forma de una base libre o una sal, o un hidrato del mismo. Es preferente su sal o un hidrato de la sal. El hidrato en el hidrato de la sal puede no formar agua de cristalización y puede tener agua de adhesión siempre que el contenido del compuesto (12) sea conocido. Debido a que el compuesto (12) se añade preferentemente gota a gota al sistema de reacción para su uso, la sal del compuesto (12) se usa preferentemente como una solución acuosa que contiene la sal sustancialmente disuelta en agua.

15

El disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado, siempre que no se inhiba la reacción. Son preferentes agua, un disolvente de alcohol y/o el disolvente polar sulfóxido de dimetilo. El agua es particularmente preferente. La cantidad de disolvente usado no está particularmente limitada y es preferentemente de 8 a 50 partes en volumen (V/P), más preferentemente de 10 a 15 partes en volumen (V/P), con respecto a 1 parte del compuesto (12).

20

El bromuro de hidrógeno usado en la reacción puede ser una solución acuosa de ácido bromhídrico y es, preferentemente, ácido bromhídrico al 48% ampliamente disponible comercialmente. La cantidad usada del ácido bromhídrico al 48% es, de manera estequiométrica, preferentemente de 2 a 20 equivalentes molares, más preferentemente de 3 a 10 equivalentes molares, todavía más preferentemente de 5 a 7 equivalentes molares, con respecto al compuesto (12).

25

El reactivo de diazotización usado en la reacción es nitrito de metal alcalino o nitrito de metal alcalinotérreo. El nitrito de metal alcalino es preferentemente nitrito de sodio o nitrito de potasio. El nitrito de metal alcalinotérreo es preferentemente nitrito de calcio o nitrito de bario. El reactivo de diazotización usado puede ser cualquiera de los descritos anteriormente y es preferentemente nitrito de metal alcalino, más preferentemente nitrito de sodio. El nitrito de metal alcalino se usa como una solución acuosa en la reacción.

30

El compuesto de radical nitroso usado en la reacción es 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (5h) (TEMPOL) o 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxil (5j) (TEMPO). La cantidad del compuesto de radical nitroso usado es, de manera estequiométrica, preferente 0,01 a 0,3 equivalentes molares, más preferentemente de 0,03 a 0,1 equivalentes molares, con respecto al compuesto (12).

35

La temperatura de reacción es 10°C o menor, más preferentemente 0 a 10°C. El tiempo de adición gota a gota es preferentemente de 2 a 10 horas. Una vez completada la adición gota a gota, el tiempo de reacción está comprendido normalmente dentro de 10 horas. Preferentemente, el punto final de la reacción se confirma mediante HPLC.

Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo bajo una corriente de gas inerte tal como nitrógeno o argón.

40

Una realización más preferente del procedimiento de preparación mostrado en el esquema implica preferentemente añadir gota a gota una solución acuosa del compuesto (12) y un reactivo de diazotización en una solución de ácido bromhídrico al 48% y un compuesto de radical nitroso en agua como disolvente. La adición gota a gota se realiza preferentemente bajo una corriente de gas inerte tal como nitrógeno o argón. En esta realización preferente, la cantidad, el tiempo y la temperatura son los descritos anteriormente.

45

El disolvente de reacción no está particularmente limitado siempre que no se inhiba la reacción. Son preferentes agua, un disolvente de alcohol y/o el disolvente polar sulfóxido de dimetilo. El agua es particularmente preferente. La cantidad usada de disolvente no está particularmente limitada y es preferentemente de 8 a 50 partes en volumen (V/P), más preferentemente de 10 a 20 partes en volumen (V/P), con respecto a 1 parte del compuesto (12).

La cantidad usada de ácido bromhídrico al 48% es, de manera estequiométrica, preferentemente de 2 a 10 equivalentes molares, más preferentemente de 3 a 5 equivalentes molares, con respecto al compuesto (12).

Los ejemplos del compuesto de radical nitróxido según la presente memoria descriptiva pueden incluir los descritos anteriormente. El compuesto de radical nitróxido es uno o dos compuestos seleccionados de entre el grupo que consiste en 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (5h: TEMPOL); o 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (5j: TEMPO).

5 La cantidad del compuesto de radical nitróxido usado es, de manera estequiométrica, del orden de preferentemente 0,01 a 0,3 equivalentes molares, más preferentemente de 0,03 a 0,1 equivalentes molares, con respecto al compuesto (12).

10 La temperatura de reacción es de 10°C o menor, más preferentemente 0 a 10°C. El tiempo de adición gota a gota es preferentemente de 2 a 10 horas. Una vez completada la adición gota a gota, el tiempo de reacción está comprendido normalmente dentro de 10 horas. Preferentemente, el punto final de la reacción se confirma mediante HPLC.

Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo bajo una corriente de gas inerte tal como nitrógeno o argón.

15 Debido a que se usa un exceso de ácido, se añade una solución alcalina acuosa a la mezcla de reacción como un procedimiento de tratamiento después de la terminación de la reacción, seguido de extracción con un disolvente orgánico. El disolvente de extracción es preferentemente tolueno.

Se describirá un aspecto preferente adicional de la preparación del compuesto (11) de la presente invención.



25 Debido a que la sal de diazonio (B) formada *in situ* como un intermedio en la reacción es altamente reactivo y generalmente muy inestable, la sal de diazonio (B) se convierte preferentemente en el compuesto (11a) simultáneamente con su formación. De esta manera, preferentemente, el compuesto (12) se trata con un reactivo de diazotización en presencia de un compuesto de radical nitróxido. En este contexto, la presente invención abarca incluso un procedimiento de preparación del compuesto (11a) mediante el aislamiento de la sal de diazonio (B).

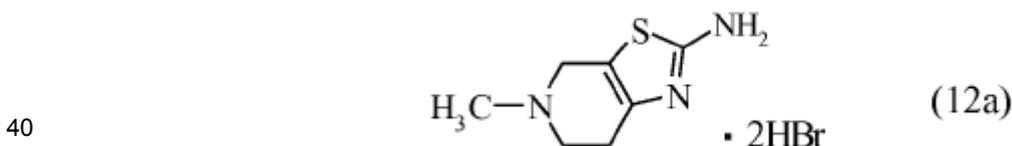
30 A continuación, se describirán los procedimientos preferentes.

[Etapa 1]:

El ácido bromhídrico se disuelve en agua como un disolvente. A esta solución acuosa se añade un compuesto de radical nitróxido o una sal del mismo y se disuelve para preparar una solución, que a continuación se enfría a 10°C o menos, preferentemente a aproximadamente 0 a 5°C, y se agita.

35 [Etapa 2]:

(a) El compuesto dibromhidrato (12a) representado por la fórmula (12a) siguiente o un hidrato de la sal:



se disuelve sustancialmente en agua usada como disolvente para preparar una solución acuosa, y

(b) nitrito de metal alcalino o nitrito de metal alcalinotérreo, preferentemente nitrito de metal alcalino, se disuelve en agua como disolvente para preparar una solución acuosa.

5 Estos (a) y (b) se añaden simultáneamente a la solución de la [Etapa 1] a 10°C o menos, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0 a 10°C, bajo una atmósfera de nitrógeno o de gas argón, preferentemente bajo una atmósfera de gas nitrógeno. Una vez completada la adición, la mezcla se agita a esta temperatura para preparar el compuesto (11a) o una sal del mismo. Este procedimiento es más preferente.

10 El reactivo usado es tal como se ha descrito anteriormente. La adición simultánea puede ser una iniciación simultánea de la adición. El tiempo de adición es del orden de preferentemente de 2 a 10 horas, más preferentemente de 2 a 5 horas. En la adición simultánea, el intervalo de tiempo de finalización entre la adición de (a) y la adición de (b) es preferentemente aproximadamente 1 hora, más preferentemente aproximadamente 30 minutos.

15 Debido a que el compuesto (12) se añade preferentemente gota a gota al sistema de reacción para su uso tal como se ha mostrado en el esquema anterior, la sal de compuesto (12) se usa preferentemente como una solución acuosa que contiene la sal sustancialmente disuelta en agua y es el compuesto dibromhidrato (12a). Debido a que el compuesto (12a) se usa como una solución acuosa, puede usarse su hidrato o su agua de adhesión puede ser hidratada.

20 El compuesto (11a) preparado mediante este procedimiento de preparación asume una sal de HBr en presencia de un exceso de ácido bromhídrico. La sal de HBr del compuesto (11a) puede usarse sin problemas. Para eliminar un pequeño exceso del reactivo de diazotización para aislar el compuesto (11a) en forma de cristales estables, el compuesto resultante se neutraliza posteriormente con una solución alcalina acuosa, seguido de tratamiento con ácido p-toluensulfónico para convertir el compuesto (11a) en su mono-p -toluensulfonato, compuesto (11b), que se aísla a continuación.

25 Después de la reacción descrita anteriormente, se añade una solución alcalina acuosa a la mezcla de reacción a 20°C o menos para hacer alcalina la solución mezclada. El compuesto libre de sal (11a) formado se extrae con un disolvente orgánico.

30 La solución alcalina acuosa usada puede ser una solución acuosa de hidróxido o carbonato de metal alcalino y es preferentemente una solución acuosa de hidróxido de sodio. Su concentración es preferentemente una concentración alta para reducir la cantidad de la solución acuosa alcalina añadida. Es preferente una solución acuosa de hidróxido de sodio a aproximadamente el 25%. Para convertir la solución en alcalina, el pH puede ser 13 o superior.

Preferentemente, el disolvente orgánico usado en la extracción es tolueno. La extracción se realiza varias veces. Los extractos resultantes se combinan y se concentran para separar por destilación el disolvente.

A continuación, el compuesto (11a) se trata con ácido p-toluensulfónico para preparar su compuesto mono-p-toluensulfonato (11b).

35 Al residuo concentrado de los extractos, se añade un disolvente orgánico y, a continuación, se añade una solución de monohidrato de ácido p-toluensulfónico disponible comercialmente.

40 El disolvente orgánico añadido al residuo es preferentemente un disolvente de hidrocarburo, un disolvente de alcohol C1-C4 o un disolvente de nitrilo C2-C4. Puede usarse un disolvente mixto de estos disolventes. De entre estos disolventes, es preferente una combinación de tolueno con un disolvente de alcohol tal como metanol, etanol o 2-propanol. Es más preferente una combinación de tolueno con metanol.

El disolvente orgánico para la preparación de la solución de monohidrato de ácido p-toluensulfónico es preferentemente cualquiera de los disolventes de alcohol descritos anteriormente, más preferentemente metanol.

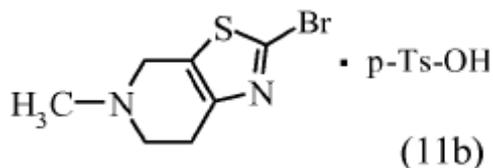
A continuación, se describirá un aspecto preferente específico de la preparación del compuesto (11b).

45 Se añaden metanol y tolueno al residuo que contiene el compuesto (11a) como un producto bruto. Las cantidades de metanol y tolueno añadidas son preferentemente del orden de 2 a 5 partes en volumen (V/P) y de 8 a 30 partes en volumen (V/P), respectivamente, con respecto a 1 parte en peso del compuesto (11a).

50 Una solución de ácido p-toluensulfónico monohidratado en metanol se añade gota a gota a la solución mixta del residuo en metanol y tolueno. La cantidad de metanol para la preparación de la solución de metanol es preferentemente de 3 a 5 partes en volumen (V/P) con respecto a 1 parte en peso del compuesto (11a). La adición puede realizarse a una temperatura de 35°C o inferior.

Después de la adición, la solución mixta se agita entre 0 y 5°C para cristalizar completamente el compuesto (11b). Los cristales precipitados pueden filtrarse, lavarse y secarse para preparar el compuesto (11b) representado por la fórmula (11b) siguiente:

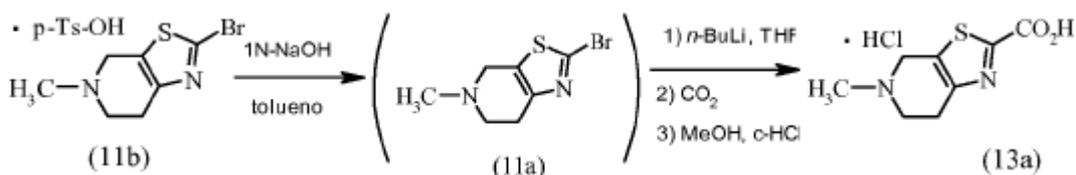
5



La presente solicitud se refiere además a la preparación del compuesto (13a) que es importante como un intermedio para la preparación del compuesto inhibidor de FXa (E-a). El compuesto (13a) puede prepararse a partir del compuesto (11b) preparado en la presente invención según un procedimiento de preparación (esquema mostrado a continuación) descrito en la memoria descriptiva de la publicación internacional N° WO 2005/047296. Este procedimiento se describirá más adelante en los Ejemplos de referencia.

10

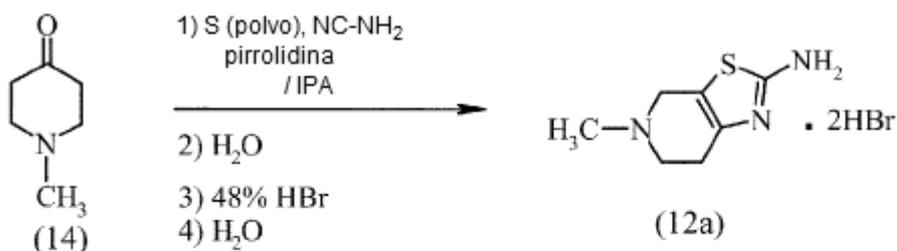
15



El compuesto (12a) puede prepararse según un procedimiento de preparación descrito en la memoria descriptiva de la publicación internacional N° WO 2005/047296, tal como se muestra en el esquema siguiente. Un procedimiento de recipiente único para preparar el compuesto (11b) por medio del compuesto (12a) a partir de los Ejemplos de referencia y el compuesto (14) sin aislar el compuesto (12a) se describirá más adelante en los Ejemplos.

20

25



30



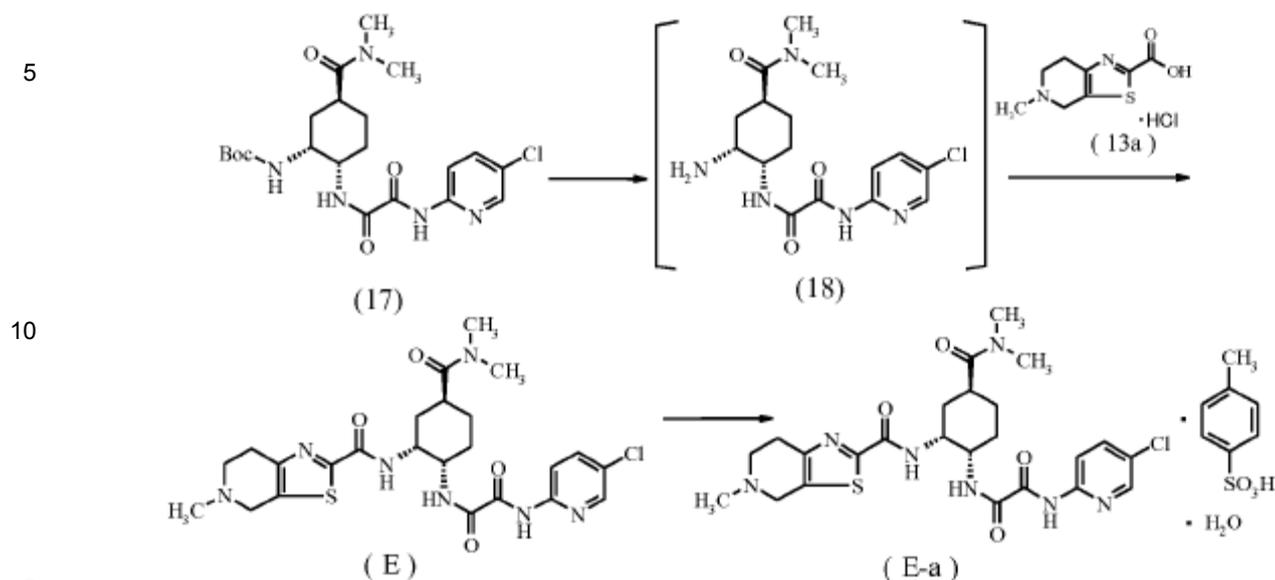
35



Los ejemplos de un procedimiento de preparación del inhibidor de FXa (Ea) usando el compuesto (11a) y el compuesto (13a) de la presente invención según un procedimiento de preparación similar al divulgado en las

40

Referencias de patente 1 o 3 pueden incluir los procedimientos mostrados en el esquema siguiente y en los Ejemplos de referencia.



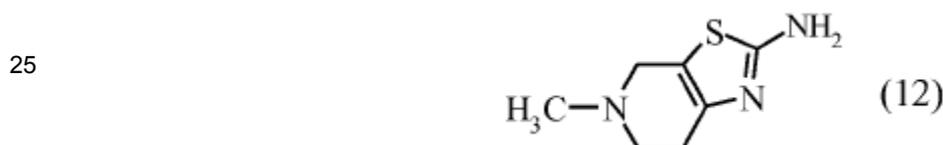
en los que Boc es tal como se ha definido anteriormente.

Ejemplos

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

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) 2-amino-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (12)



30 Se añadieron, en este orden, una solución de cianamida (67,0 g) en 2-propanol (360 ml) y polvos de azufre (51,0 g) a una solución de 1-metil-4-piperidona (14) (180,0 g) en 2-propanol (1,44 l) calentada a 50°C. Se añadió una cantidad catalítica de pirrolidina (13,3 ml) y la mezcla se agitó a 50°C o más durante 2 horas, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 10°C o menos en un baño de agua helada y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con 2-propanol (540 ml) y se secaron bajo presión reducida a 40°C para obtener el compuesto del título (12) (209,9 g).

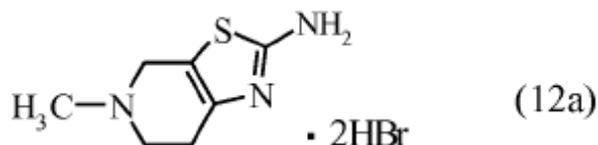
35 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 4,86 (br, 2 H), 3,47-3,46 (t, 2 H, J=1,9 Hz), 2,78-2,71 (m, 2 H), 2,71-2,65 (m, 2 H), 2,47 (s, 3 H).

MS (FAB) m/z: 170 (M + H)⁺.

Anal.: C₇H₁₁N₃S

Teórico: C, 49,68; H, 6,55; N, 24,83; S, 18,95.

40 Encontrado: C, 49,70; H, 6,39; N, 24,91; S, 19,00.

(Ejemplo de referencia 2) Dibromhidrato de 2-amino-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (12a)

5

Se disolvió 1-metil-4-piperidona (14) (100,0 g) en 2-propanol (800 ml) a temperatura ambiente. A continuación, la solución se calentó en un baño de agua caliente para elevar la temperatura interna a 50°C. Se añadieron a la misma, en este orden, una solución de cianamida (37,16 g) en 2-propanol (200 ml) y polvos de azufre (28,34 g) a 50°C. Se añadió una cantidad catalítica de pirrolidina (7,4 ml) y la mezcla se agitó a entre 50 y 64°C durante 1 hora y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de la adición gota a gota de ácido bromhídrico al 48% (358,0 g) a entre 30 y 40°C, la mezcla se enfrió a 10°C o menos en un baño de agua con hielo y se agitó a esta temperatura durante 1,5 horas. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con 2-propanol (500 ml) y se secaron bajo presión reducida a 40°C para obtener el compuesto del título (12a) (258,2 g).

10

15

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 4,45-4,53 (d, 1 H, J=15,2 Hz), 4,20-4,26 (d, 1 H, J=15,2 Hz), 3,75-3,90 (m, 1H), 3,50-3,67 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,91-3,18 (m, 2H).

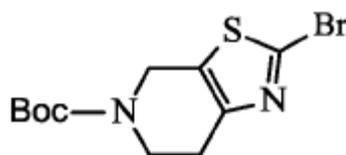
Anal.: C₇H₁₃Br₂N₃S

Teórico: C, 25,39; H, 3,96; Br, 48,27; N, 12,69; S, 9,69.

Encontrado: C, 25,54; H, 3,93; Br, 48,09; N, 12,62; S, 9,72.

(Ejemplo de referencia 3) 2-bromo-5-tert-butoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (patente japonesa abierta a inspección pública N° 2001/294572)

20



25

Se suspendió bromuro cúprico (1,05 g, 4,7 mmol) en N, N-dimetilformamida, y se añadió nitrito de tert-butilo (696 mg, 6,5 mmol) a la suspensión. Se añadió 2-amino-5-tert-butoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (1,00 g, 5,9 mmoles) bajo enfriamiento con hielo, y la solución de reacción se agitó a continuación calentando a 40°C durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:5) para obtener el compuesto del título (568 mg, 41%) como un sólido de color amarillo.

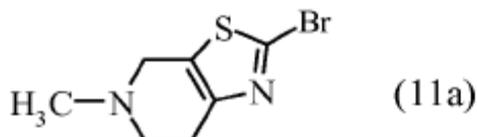
30

¹H RMN (CDCl₃) 1,48 (9 H, s), 2,85 (2 H, br s), 3,72 (2 H, t, J=5,6 Hz), 4,56 (2 H, br s).

MS (FAB) m/z 319 (M + H)⁺.

(Ejemplo de referencia 4) Síntesis de 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (11a) (Publicación internacional N° WO 2005/047296)

35



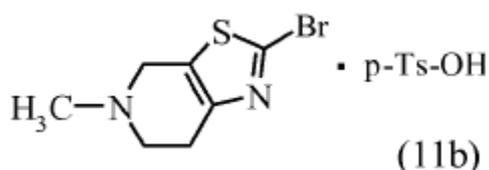
40

Se suspendió 2-amino-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (12) (600,0 g, 3,545 mol) en agua (6,0 l) y, a continuación, se añadió ácido bromhídrico al 48% (4,2 l) a la suspensión a una temperatura de entre 5 y 15°C. Se añadió, gota a gota, una solución de nitrito sódico (367,2 g, 3,56 moles) en agua (1,8 l) a entre 0 y 5°C durante 1,5 horas y, a continuación, la mezcla se calentó a 30°C y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se alcalinizó fuertemente (pH = 12,5) mediante neutralización con una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (6,0 l) y, a continuación, la capa acuosa se sometió a extracción dos veces con tolueno (12,0 l y 6,0 l). Las capas de

tolueno se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro (1.202,0 g). A continuación, la materia insoluble se separó por filtración y el licor madre se concentró bajo presión reducida a 40°C para obtener el compuesto del título (11a) (557,6 g, 67,5%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 3,58-3,57 (t, 3 H, J=1,8 Hz), 2,92-2,87 (m, 2 H), 2,81-2,76 (m, 2 H), 2,49 (s, 3 H).

5 **(Ejemplo de referencia 5) Síntesis de p-toluensulfonato de 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (Publicación internacional N° WO 2005/047296)**



10

Se añadió dibromhidrato de 2-amino-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (12a) (50,01 g, 0,151 mol) y se suspendió en una solución mixta de agua (250 ml) y ácido bromhídrico al 48% (175 ml) a temperatura ambiente. Esta suspensión se enfrió a una temperatura interna de 10°C o menor y, a continuación, se añadió gota a gota a la misma una solución de nitrito de sodio (15,63 g, 0,152 moles) en agua (75 ml) durante 1,5 horas con la temperatura interna mantenida a 10°C o menos. La mezcla se agitó a 10°C o menos durante 20 horas y, a continuación, se alcalinizó mediante la adición, gota a gota, de una solución acuosa de hidróxido de sodio 10 N (175 ml) con la temperatura mantenida a 20°C o menos. La solución resultante tenía un pH de 13,1. Posteriormente, la capa acuosa se sometió a extracción dos veces con tolueno (375 ml y 250 ml) y 1/4 de la capa de tolueno combinada se usó en los procedimientos subsiguientes. La capa de tolueno se concentró y el residuo concentrado se disolvió a continuación en metanol (43,8 ml). Se añadió a la misma, gota a gota, una solución de monohidrato de ácido p-toluensulfónico (5,03 g) en metanol (18,8 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla se enfrió a 10°C o menos y se agitó a esta temperatura durante 1,5 horas. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con metanol (18,8 ml) y se secaron bajo presión reducida a 40°C para obtener el compuesto del título (11b) (9,05 g, 14,8%).

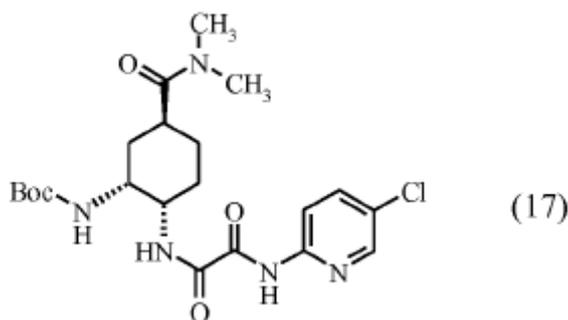
25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 10,15 (br, 1 H), 7,47-7,43 (d, 2 H, J=8,2 Hz), 7,09-7,07 (d, 2 H, J=8,2 Hz), 4,47 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,04 (t, 2 H, J=6,1 Hz), 2,96 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H).

Anal.: C₁₄H₁₇BrN₂O₃S₂

Teórico: C, 41,48; H, 4,23; Br, 19,71; N, 6,91; S, 15,82.

Encontrado: C, 41,54; H, 4,18; Br, 19,83; N, 7,03; S, 16,02.

30 **(Ejemplo de referencia 6) [(1R,2S,5S)-2-({[(5-cloropiridin-2-il)amino](oxo)acetil]amino)-5-(dimetilaminocarbonil) ciclohexil]carbamato de tert-butilo (17)**



35

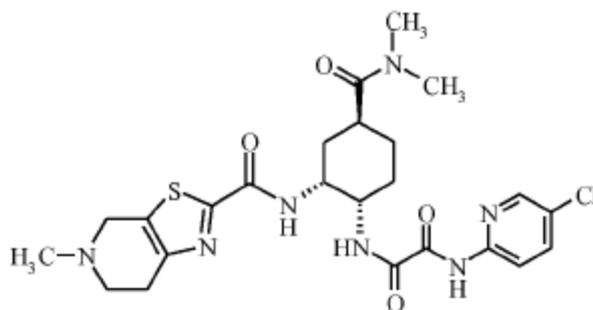
en la que Boc representa un grupo tert-butoxicarbonilo.

40 Se añadió trietilamina (169 ml) a una suspensión de monooxalato de (1R,2S,5S)-2-amino-5-(dimetilaminocarbonil)ciclohexilcarbamato de tert-butilo (100,1 g) en acetonitrilo (550 ml) a 60°C. Se añadió a la misma monoclhidrato de 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetato (84,2 g) a esta temperatura y la mezcla se agitó durante 6 horas y, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción se añadió agua y la mezcla se agitó a 10°C durante 1,5 horas. A continuación, los cristales se recogieron mediante filtración para obtener el compuesto del título (17) (106,6 g). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,25-1,55 (2 H, m), 1,45

45

(9 H, s), 1,60-2,15 (5 H, m), 2,56-2,74 (1 H, br. s), 2,95 (3 H, s), 3,06 (3 H, s), 3,90-4,01 (1 H, m), 4,18-4,27 (1 H, m), 4,70-4,85 (0,7 H, br), 5,70-6,00 (0,3 H, br. s), 7,70 (1 H, dd, J=8,8, 2,4 Hz), 7,75-8,00 (1 H, br), 8,16 (1 H, br. d, J=8,8 Hz), 8,30 (1 H, d, J=2,4 Hz), 9,73 (1 H, s).

(Ejemplo de referencia 7) 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 (E)



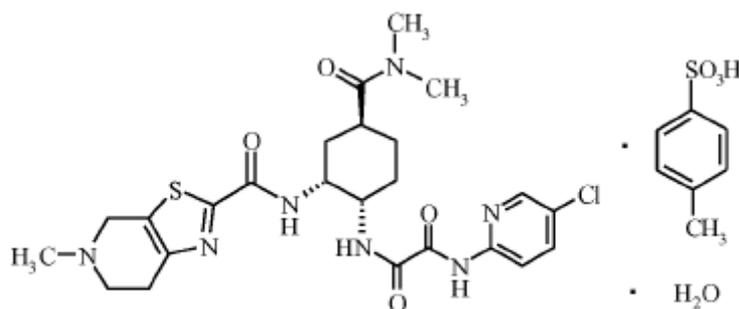
(E)

Se añadió ácido metanosulfónico (66 ml) a una suspensión de [(1R,2S,5S)-2-((5-cloropiridin-2-il)amino)(oxo)acetil]amino-5-(dimetilaminocarbonil)ciclohexil]carbamato de tert-butilo (17) (95,1 g) en acetonitrilo (1.900 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. A la solución de reacción se añadieron trietilamina (155 ml), clorhidrato de ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxílico (13a) (52,5 g), 1-hidroxibenzotriazol (33,0 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (46,8 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron trietilamina y agua a la misma y la mezcla se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo. A continuación, los cristales se recogieron mediante filtración para obtener el compuesto del título (E) (103,2 g).

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

MS (ESI) m/z: 548 (M + H)⁺.

(Ejemplo de referencia 8) Monohidrato de mono-p-toluensulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida (Ea)



(E-a)

Se disolvió 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 (E) (6,2 g) en cloruro de metileno (120 ml). A la solución, se añadió una solución 1 mol/L de ácido p-toluensulfónico en etanol (11,28 ml) y el disolvente se separó mediante destilación. Al residuo, se añadió etanol acuoso al 15% (95 ml) y la mezcla se disolvió mediante agitación a 60°C. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 día. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con etanol y, a continuación, se secaron bajo presión reducida a temperatura ambiente durante 2 horas para obtener el compuesto del título (E-a) (7,4 g).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,45-1,54 (1 H, m), 1,66-1,78 (3 H, m), 2,03-2,10 (2 H, m), 2,28 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 2,91-3,02 (1 H, m), 2,93 (3 H, s), 2,99 (3 H, s), 3,13-3,24 (2 H, m), 3,46-3,82 (2 H, m), 3,98-4,04 (1 H, m), 4,43-4,80 (3 H, m), 7,11 (2 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,46 (2 H, d, $J=8,2$ Hz), 8,01 (2 H, d, $J=1,8$ Hz), 8,46 (1 H, t, $J=1,8$ Hz), 8,75 (1 H, d, $J=6,9$ Hz), 9,10-9,28 (1 H, br), 10,18 (1 H, br), 10,29 (1 H, s).

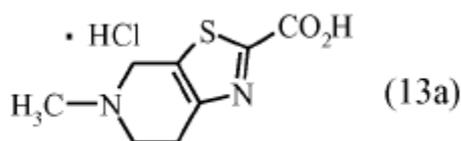
5 MS (ESI) m/z : 548 (M + H) $^+$.

Anal.: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$

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

Encontrado: C; 50,25, H; 5,36, N; 13,32, Cl; 4,93, S; 8,79. pf (dec.): 245-248°C.

10 **(Ejemplo de referencia 9) Monoclorhidrato de ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxílico (13a)**



15 Se mezclaron p-toluensulfonato de 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (11b) (40,00 g) y una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (200 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos y, a continuación, la capa acuosa se sometió a extracción dos veces con tolueno (400 mlx2). La capa orgánica combinada se lavó con solución salina al 5% (200 ml). La capa orgánica se concentró en 80 ml bajo presión reducida a una temperatura externa de 50°C o menor y, a continuación, se sometió a muestreo para la medición del contenido de agua (peso de la solución después de la concentración: 91,03 g, peso de la solución después del muestreo: 87,68 g). El contenido de agua del concentrado muestreado se midió usando un titulador Karl Fischer y, consecuentemente, era del 0,0231% (relación en peso). El concentrado muestreado de esta manera se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (231 ml), y la atmósfera en el sistema se cambió a continuación a una atmósfera de argón. La temperatura interna se redujo a -30°C o menos. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 1,59 mol/L de n-butil-litio en n-hexano (61,7 ml) con la temperatura interna mantenida a -30°C o menos, y la mezcla se agitó adicionalmente a esta temperatura durante 1 hora. El dióxido de carbono se absorbió en el sistema con la temperatura interna mantenida a -30°C o menos, y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 1 hora bajo la atmósfera de dióxido de carbono. La temperatura interna se elevó a 15°C, y el sólido precipitado se disolvió a continuación mediante la adición de metanol (193 ml). Se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (19,3 ml) con la temperatura interna mantenida a 20°C o menos. La temperatura interna se redujo a 10°C o menos y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Los cristales precipitados se filtraron y se lavaron con metanol (58 ml). La forma húmeda se secó bajo presión reducida a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (13a) (21,20 g).

35 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ ppm: 4,82-4,88 (d, 1 H, $J=16,0$ Hz), 4,51-4,57 (d, 1 H, $J=16,0$ Hz), 3,88-3,96 (m, 1 H), 3,60-3,70 (m, 1 H), 3,22-3,33 (m, 2 H), 3,15 (s, 3 H).

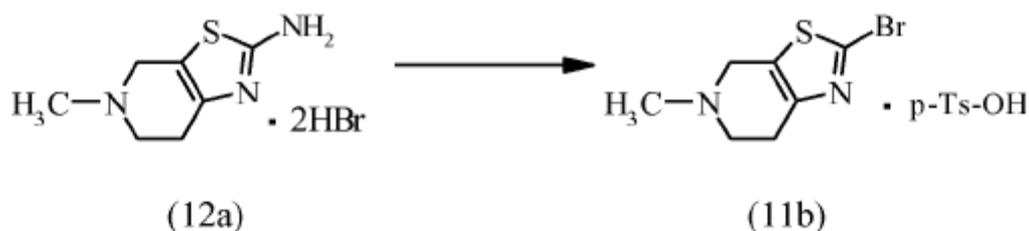
EM (EI) m/z : 198 (M) $^+$.

Anal.: $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$

Teórico: C, 40,94; H, 4,72; Cl, 15,11; N, 11,94; S, 13,66.

Encontrado: C, 40,83; H, 4,56; Cl, 14,81; N, 11,91; S, 13,87.

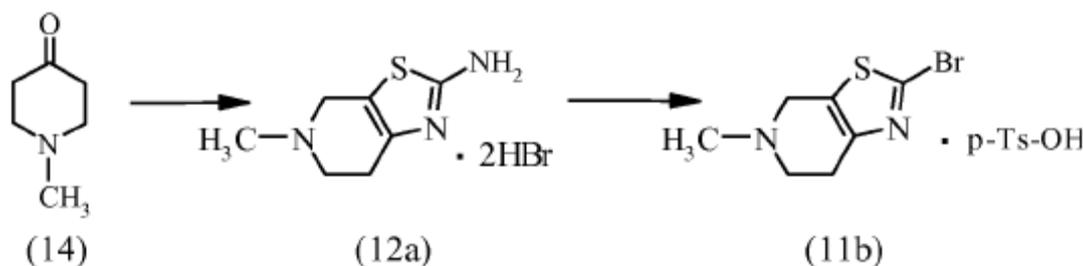
40 **(Ejemplo 1) Mono-p-toluensulfonato de 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (11b)**



45

Se añadió 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxil (TEMPOL) (22,83 g) y se disolvió en una solución mixta de agua (2.700 ml) y ácido bromhídrico al 48% (1.080 ml), y la solución mixta resultante se enfrió a entre 0 y 5°C. A esta solución mixta se añadieron simultáneamente, gota a gota, una solución de dibromhidrato de 2-amino-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (12a) [746,06 g] en una solución mixta de ácido bromhídrico al 48% (209 ml) y agua (2.700 ml) y una solución de nitrito de sodio (274,43 g) en agua (1.500 ml) durante entre 2 y 5 horas de manera que la temperatura interna de la solución de reacción se mantuvo a entre 0°C y 10°C bajo una corriente de nitrógeno en el sistema de reacción. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a entre 0 y 10°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se alcalinizó (pH > 13) mediante la adición gota a gota de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25% (2.400 ml) con la temperatura interna mantenida a 20°C o menos. Posteriormente, la mezcla de reacción se sometió a extracción dos veces con tolueno (3.000 ml) y la capa de extracto de tolueno se concentró. Al residuo, se añadieron metanol (600 ml) y tolueno (2.550 ml), y la mezcla se disolvió mediante agitación a una temperatura de entre 15 y 35°C. Se añadió gota a gota una solución de monohidrato de ácido p-toluensulfónico (453,87 g) en metanol (900 ml) a una temperatura de entre 15 y 35°C durante 30 minutos o más, y la solución mixta se enfrió a continuación a entre 0 y 5°C y se agitó a entre 0 y 5°C durante 30 minutos o más. El sólido precipitado se filtró y se lavó con metanol (1.350 ml) enfriado a entre 0 y 5°C. El sólido obtenido se secó a 40°C para obtener el compuesto del título (11b) (712,44 g, 78%). Los datos del espectro instrumental y el tiempo de retención de HPLC (Rt) del compuesto (11b) obtenido eran completamente coherentes con los obtenidos en el Ejemplo de referencia 5.

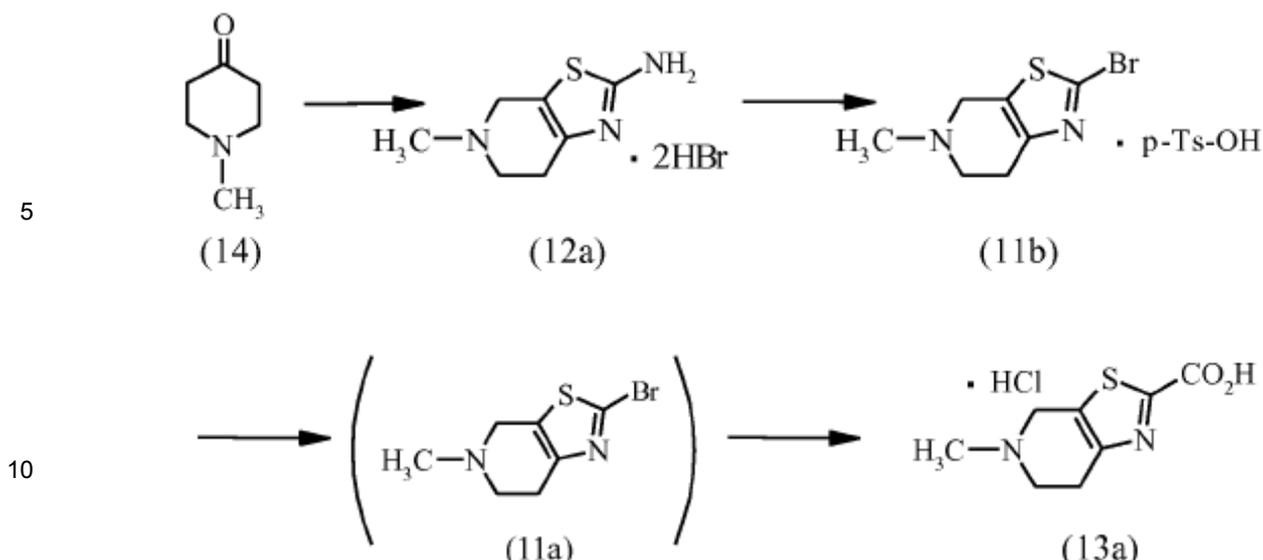
(Ejemplo 2) Mono-p-toluensulfonato de 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (11b)



A 2-propanol (2.100 ml) se añadieron 1-metil-4-piperidona (14) (300,0 g), cianamida (245,20 g), polvos de azufre (85,02 g) y una cantidad catalítica de pirrolidina (18,85 g) y la mezcla se agitó a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 3 horas y, a continuación, se concentró para separar mediante destilación el 2-propanol. Al residuo, se añadieron agua (2.700 ml) y ácido bromhídrico al 48% (720 ml), y la materia insoluble se recogió mediante filtración para obtener una solución acuosa de dibromhidrato de 2-amino-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (12a) [381,4 g en términos de forma libre (12)].

Se añadió 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (TEMPOL) (22,83 g) y se disolvió en una solución mixta de agua (2.700 ml) y ácido bromhídrico al 48% (1.080 ml). La solución mixta se enfrió a entre 0 y 5°C y se añadieron gota a gota simultáneamente la solución acuosa de dibromhidrato de 2-amino-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (12a) [381,4 g en términos de la forma libre (12)] y una solución de nitrito de sodio (274,43 g) en agua (1.500 ml) durante entre 2 y 5 horas, de manera que la temperatura interna de la solución de reacción se mantuvo entre 0 y 10°C bajo una corriente de nitrógeno en el sistema de reacción. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a entre 0 y 10°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se alcalinizó (pH > 13) mediante la adición gota a gota de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25% (2.400 ml) con la temperatura interna mantenida a 20°C o menos. Posteriormente, la mezcla de reacción se sometió a extracción dos veces con tolueno (3.000 ml) y la capa de extracto de tolueno se concentró. Al residuo, se añadieron metanol (600 ml) y tolueno (2.550 ml), y la mezcla se disolvió mediante agitación a una temperatura de entre 15 y 35°C. Se añadió gota a gota una solución de monohidrato de ácido p-toluensulfónico (453,87 g) en metanol (900 ml) a una temperatura de entre 15 y 35°C durante 30 minutos o más, y la solución mixta se enfrió a continuación a entre 0 y 5°C y se agitó a entre 0 y 5°C durante 30 minutos o más. El sólido precipitado se filtró y se lavó con metanol (1.350 ml) enfriado a entre 0 y 5°C. El sólido obtenido se secó a 40°C para obtener el compuesto del título (11b) (712,44 g, 78%). Los datos del espectro instrumental y el tiempo de retención de HPLC (Rt) del compuesto (11b) obtenido eran completamente coherentes con los obtenidos en el Ejemplo de referencia 5.

(Ejemplo 3) Monoclorhidrato de ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxílico (13a)



Se añadieron 1-metil-4-piperidona (14) (300,0 g), cianamida (245,20 g), polvos de azufre (85,02 g) y una cantidad catalítica de pirrolidina (18,85 g) a 2-propanol (2.100 ml) y la mezcla se agitó a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 3 horas y, a continuación, se concentró para separar por destilación el 2-propanol. Al residuo, se añadieron agua (3.000 ml) y ácido bromhídrico al 48% (720 ml), y la materia insoluble se recogió mediante filtración para obtener una solución acuosa de dibromhidrato de 2-amino-5-metil-4,5,6,7- tetrahidrothiazolo[5,4-c]piridina (12a) [381,4 g en términos de la forma libre (12)].

Se añadió 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (TEMPOL) (22,83 g) y se disolvió en una solución mixta de agua (2700 ml) y ácido bromhídrico al 48% (1080 ml). La solución mixta se enfrió a entre 0 y 5°C y se añadieron gota a gota simultáneamente la solución acuosa de dibromhidrato de 2-amino-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (12a) [381,4 g en términos de la forma libre (12)] y una solución de nitrito de sodio (274,43 g) en agua (1.500 ml) durante entre 2 y 5 horas, de manera que la temperatura interna de la solución de reacción se mantuvo entre 0 y 10°C bajo una corriente de nitrógeno en el sistema de reacción. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a entre 0 y 10°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se alcalinizó (pH > 13) mediante la adición gota a gota de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25% (2.400 ml) con la temperatura interna mantenida a 20°C o menos. Posteriormente, la mezcla de reacción se sometió a extracción dos veces con tolueno (3.000 ml) y la capa de extracto de tolueno se concentró. Al residuo, se añadieron metanol (600 ml) y tolueno (2.550 ml), y la mezcla se disolvió mediante agitación a entre 15 y 35°C. Se añadió gota a gota una solución de monohidrato de ácido p-toluensulfónico (453,87 g) en metanol (900 ml) a entre 15 y 35°C durante 30 minutos o más, y la solución mixta se enfrió a continuación a entre 0 y 5°C y se agitó a entre 0 y 5°C durante 30 minutos o más. El sólido precipitado se filtró y se lavó con metanol (1.350 ml) enfriado a entre 0 y 5°C. El sólido obtenido se secó a 40°C para obtener el compuesto (11b) (712,44 g, 78%). Los datos del espectro instrumental y el tiempo de retención de HPLC (Rt) del compuesto (1b) obtenido fueron completamente coherentes con los obtenidos en el Ejemplo de referencia 5.

El compuesto (11b) (712,44 g) obtenido de esta manera se trató con una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (3.562 ml) a 30°C o menos, seguido de extracción con tolueno (dos veces). El extracto combinado se lavó con cloruro de sodio al 5% (3.562 ml) a 30°C o menos y la capa orgánica se concentró a continuación bajo presión reducida hasta que la cantidad de disolvente restante fue de aproximadamente 1.500 ml de manera que la solución resultante tenía un contenido de agua del 0,1% o menor. A esta solución, se añadió tetrahidrofurano (4.275 ml), y la mezcla se enfrió a una temperatura interna de -70°C o menos con agitación bajo una corriente de nitrógeno. A esta solución se añadió n-butil litio (usado como una solución al 17,22% en n-hexano) (673,49 g) con la temperatura interna mantenida a -70°C o menos. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a una temperatura interna de -70°C o menos durante entre 30 minutos y 1 hora [esta solución mixta se sometió a muestreo, y se confirmó que la cantidad de compuesto (11a) restante determinada mediante HPLC era menor del 0,1%]. A la mezcla de reacción, se introdujo dióxido de carbono gaseoso (gas ácido carbónico) (de 154,7 g a 200 g) con la temperatura interna mantenida a -70°C o menos. Después de completar la introducción de dióxido de carbono, la solución de reacción se agitó a una temperatura interna de -65°C o menos durante 1 hora adicional y la temperatura interna de la solución de reacción se elevó posteriormente a aproximadamente -20°C. Se añadió metanol (2.850 ml) a la solución de reacción a una temperatura interna de -20 a 5°C, y posteriormente se añadieron agua (356 ml) y metanol (712 ml), en este orden, con la temperatura interna mantenida en el

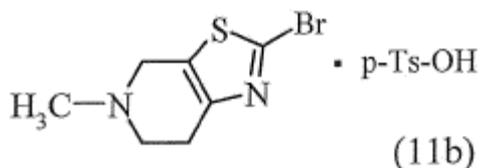
5 intervalo entre -5 y 5°C. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (356 ml) a la mezcla de reacción con la temperatura interna mantenida en el intervalo entre 0 y 10°C. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se enfrió una vez más a una temperatura interna entre 0 y 5°C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora o más. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con metanol/tolueno (1/2, 2.137 ml), se enfriaron a entre 0 y 5°C con antelación y, a continuación, se secaron a 30°C para obtener el compuesto del título (13a) [371,28 g, rendimiento basado en el compuesto (14): 60%; rendimiento basado en el compuesto (11b): 90%. Varios datos del espectro instrumental y tiempo de retención de HPLC (Rt) del compuesto (13a) obtenido fueron coherentes con los de los Ejemplos de preparación 14 y 15 descritos en la Publicación internacional N° WO 2005/047296.

10 **Aplicabilidad Industrial**

15 La presente invención proporciona un novedoso procedimiento de preparación de un compuesto aromático sustituido, tal como una sal de compuesto halo aromático, usando un compuesto de radical nitróxido. El procedimiento de preparación de la presente invención es altamente versátil y ofrece altos rendimientos. El procedimiento de preparación de la presente invención es también adecuado para una síntesis a gran escala y, de esta manera, puede usarse como un procedimiento industrial para la preparación de un intermedio para una preparación farmacéutica.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto representado por la fórmula (11b) siguiente:



en el que el procedimiento comprende:

[Etapa 1]:

añadir y disolver un compuesto de radical nitróxido en una solución acuosa de ácido bromhídrico para preparar una solución, la cual se enfría a continuación a 10°C o menos y se agita, en el que el compuesto de radical nitróxido es uno o dos compuestos seleccionados de entre el grupo que consiste en los siguientes:

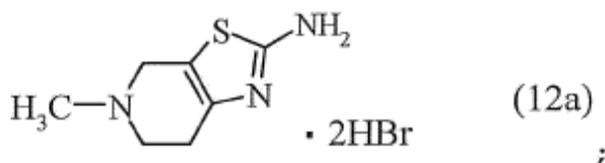
4- hidroxí-2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo; y

2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo;

[Etapa 2]:

añadir simultáneamente los siguientes (a) y (b) a la solución de la [Etapa 1] a 10°C o menos bajo una atmósfera de nitrógeno o de gas argón:

(a) una solución acuosa de un compuesto representado por la fórmula (12a) siguiente o un hidrato de la sal:

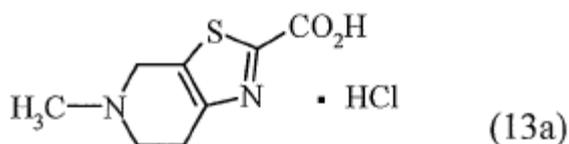


y

(b) una solución acuosa de un nitrito de metal alcalino o un nitrito de metal alcalinotérreo; y

la etapa de neutralizar posteriormente el compuesto resultante con una solución alcalina acuosa, seguido por un tratamiento con ácido p-toluensulfónico para obtener el compuesto representado por la fórmula (11b).

2. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, que comprende además las etapas de neutralizar el compuesto representado por la fórmula (11b) con un álcali, seguido por tratamiento con un alquil litio y dióxido de carbono y un tratamiento adicional con ácido clorhídrico para obtener el compuesto representado por la fórmula (13a):



3. Procedimiento de preparación según la reivindicación 2, en el que el alquil-litio es n-butil-litio.

4. Procedimiento de preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la cantidad usada del compuesto de radical nitróxido está comprendida estequiométricamente en el intervalo de 0,01 a 0,5 equivalentes molares con respecto al compuesto (12a).