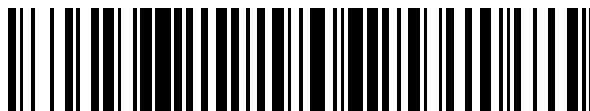


19

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 722 854**

21 Número de solicitud: 201830131

51 Int. Cl.:

**C07D 213/75** (2006.01)**C07D 417/12** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

**14.02.2018**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**19.08.2019**

Fecha de concesión:

**13.12.2019**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**20.12.2019**

73 Titular/es:

**MOEHS IBERICA, S.L. (100.0%)  
César Martinell i Brunet, 12a  
08191 Rubí (Barcelona) ES**

72 Inventor/es:

**GARCÍA GARCÍA, Elena y  
DOBARRO RODRÍGUEZ, Alicia**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-CLOROPIRIDIN-2-IL)AMINO)-2-  
OXOACETIL)AMINO)-5-(DIMETILCARBAMOIL) CICLOHEXIL)CARBAMATO DE TERC-BUTILO**

57 Resumen:

Procedimiento para preparar N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil)amino)-5-(dimetilcarbamoil) ciclohexil)carbamato de terc-butilo. La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar el N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil)amino)-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo de la fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, caracterizado en que comprende las etapas de a) mezclar N-((1R,2S,5S)-2-amino-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil) carbamato de terc-butilo, de fórmula (A), con 2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetato de etilo, de fórmula (B), en un disolvente orgánico; b) mezclar una base con la mezcla resultante de la etapa (a); y c) agitar la mezcla obtenida en la etapa (b). El procedimiento facilita sustancialmente la obtención del compuesto de fórmula (I), con reducción de la viscosidad del medio de reacción y con mejora en el rendimiento y/o en la pureza del producto.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015. Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

ES 2 722 854 B2

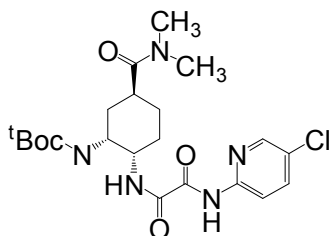
## DESCRIPCIÓN

**PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-CLOROPIRIDIN-2-IL)AMINO)-2-OXOACETIL)AMINO)-5-(DIMETILCARBAMOIL) CICLOHEXIL)CARBAMATO DE *TERC*-BUTILO**

5

**Campo de la invención**

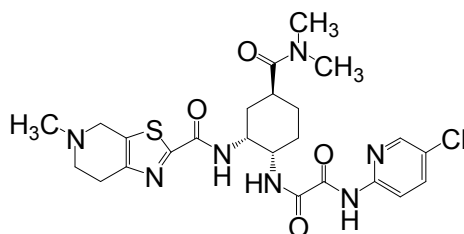
La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar el N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil)amino)-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo, de fórmula (I),



10

(I)

que es un producto intermedio de utilidad en la síntesis del fármaco N-(5-cloropiridin-2-il)-N'-((1S,2R,4S)-4-(dimetilcarbamoil)-2-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-carbonil)amino)ciclohexil)oxamida, también conocido por Edoxabán.



15

Edoxabán

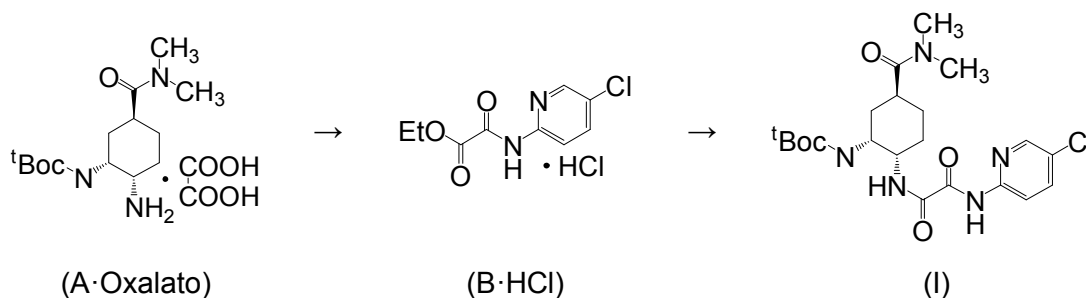
**Antecedentes de la invención**

La solicitud internacional WO 2007/032498 A describe aminas ópticamente activas como productos intermedios en la síntesis del fármaco Edoxabán. El Edoxabán es un inhibidor directo del factor Xa de la coagulación y se vende bajo el nombre comercial Lixiana® como medicamento anticoagulante oral.

El compuesto de fórmula (I), el N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil)amino)-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo, es un producto intermedio de gran importancia en la síntesis de Edoxabán. El estado de la técnica describe la síntesis de dicho intermedio a partir de la sal oxalato del N-((1R,2S,5S)-2-amino-5-

25

(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo, de fórmula (A·oxalato) y de la sal hidroclicuro de 2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetato de etilo, de fórmula (B·HCl) (WO 2007/032498 A1, WO 2010/104106 A1, WO 2012/002538 A1, y también WO 2012/017932 A1).



- 5 Según el procedimiento descrito en los documentos citados, la sal oxalato de fórmula (A·Oxalato) se hace reaccionar con la sal hidroclicuro de fórmula (B·HCl) a 60 °C en acetonitrilo en presencia de trietilamina (4,6 equivalentes). Sin embargo, dicho procedimiento no es satisfactorio a nivel industrial no solo porque produce la solidificación de la masa de reacción dando lugar a rendimientos de obtención del producto de fórmula (I) al 85 %, sino también porque exige emplear grandes cantidades de la base trietilamina, con  
10 una proporción en volumen de trietilamina:acetonitrilo de 1:3,3.

El documento WO 2010/104078 A1 intenta solucionar estos problemas, empleando trietilamina en dos etapas distintas y en menores cantidades. Con estas modificaciones, el rendimiento de obtención del compuesto de fórmula (I) aumenta hasta el 93 %. Sin embargo, este procedimiento exige constante manipulación para conseguir el control fino de las etapas de reacción, el orden de adición de los reactivos así como de las cantidades a añadir, y sigue sin resolver de forma satisfactoria el problema del aumento de viscosidad del medio de reacción, lo que dificulta la agitación y es poco deseable en escalas industriales.  
15

El documento WO 2018/011823 A1 describe la síntesis del intermedio de fórmula (I) a partir de la sal canforsulfonato del compuesto de fórmula (A) y de (B).  
20

No obstante, sigue siendo de alta relevancia proporcionar un procedimiento sencillo para la síntesis del compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, con alta pureza y rendimiento, que no dé lugar a un aumento dramático de la viscosidad del medio de reacción y que pueda por tanto llevarse a cabo en un reactor convencional a escala industrial.  
25

En este sentido, los investigadores han desarrollado un nuevo procedimiento de síntesis, descrito en la presente memoria y definido por las reivindicaciones, para obtener el

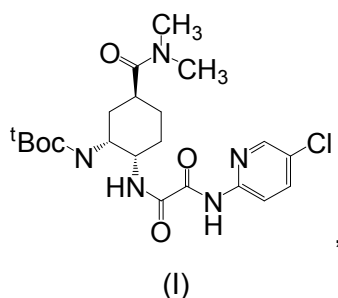
compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, que resuelve los problemas descritos arriba.

### Breve descripción de la invención

- 5 La presente invención va dirigida a un nuevo método de síntesis del producto de fórmula (I) sin aumento de la viscosidad del medio de reacción y por tanto con rendimientos de reacción más elevados y de mayor pureza que los procedimientos descritos en el estado de la técnica. El punto clave de la invención está en emplear los reactivos de fórmula (A) y (B)
- 10 en sus formas neutras. Este descubrimiento es sorprendente ya que el estado de la técnica no sugiere en ningún momento, ni mucho menos describe, que el empleo de las formas neutras de los reactivos fuera a dar lugar a una mejora sustancial en la síntesis del compuesto de fórmula (I).

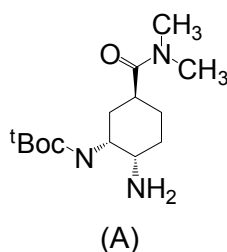
Por tanto, un primer aspecto de la invención va dirigido a un procedimiento para preparar el N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil)amino)-5-(dimetilcarbamoil)

- 15 ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo de la fórmula (I),

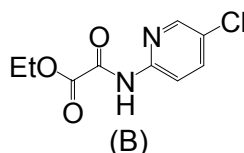


o una sal o solvato del mismo, caracterizado en que comprende las etapas de:

- a) mezclar N-((1R,2S,5S)-2-amino-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo, de fórmula (A),



con 2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetato de etilo, de fórmula (B),



en un disolvente orgánico;

- b) mezclar una base con la mezcla resultante de la etapa (a); y
- c) agitar la mezcla obtenida en la etapa (b).

El primer aspecto, también identificado en la presente memoria como el procedimiento de la invención, permite obtener de forma sencilla, con alto rendimiento y/o pureza, el compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo. El compuesto de fórmula (I) es muy relevante en la síntesis del Edoxabán por ser su precursor directo.

### Breve descripción de las figuras

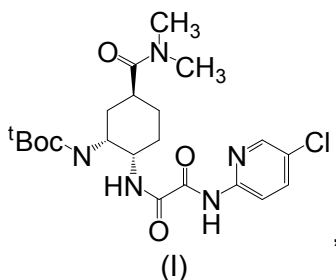
Figura 1.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil)amino)-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo de la fórmula (I).

Figura 2.  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil)amino)-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo de la fórmula (I).

### Descripción detallada de la invención

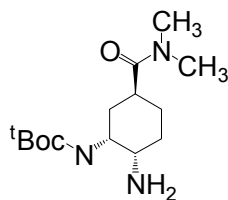
La presente invención radica en el descubrimiento de que la síntesis del compuesto de fórmula (I) descrita en el estado de la técnica pasa a ser mucho más sencilla y de mejores rendimientos y purzas cuando se parte de los compuestos de fórmula (A) y (B), en su estado neutro (es decir, sin que sean sales). Contrariamente al procedimiento descrito en el estado de la técnica, el procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) de la presente invención no requiere control cuidado del orden de adición de los reactivos ni da lugar a una mezcla de reacción espesa de difícil agitación. Estas ventajas se hacen evidentes a partir de los ejemplos aquí descritos.

En el primer aspecto de la invención, también identificado en la presente memoria como el procedimiento de la invención, es un procedimiento para preparar el N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil)amino)-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo de la fórmula (I),



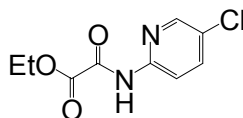
o una sal o solvato del mismo, caracterizado en que comprende las etapas de:

- a) mezclar N-((1R,2S,5S)-2-amino-5-(dimetilcarbamoyl)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo, de fórmula (A),



(A)

con 2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetato de etilo, de fórmula (B),



(B)

- 5 en un disolvente orgánico;
- b) mezclar una base con la mezcla resultante de la etapa (a); y
- c) agitar la mezcla obtenida en la etapa (b).

En la presente memoria y en las reivindicaciones, el término “Boc” representa el grupo *tert*-butiloxicarbonilo.

- 10 El término sal se refiere a una sal preparada a partir de una base o ácido conjugado del compuesto de fórmula (I) o (II) y puede derivarse de ácidos inorgánicos u orgánicos que incluyen, pero no están limitados a, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, canforsulfónico, 1,5-naftaleno disulfónico, ácido fórmico, acético, benzoico, malónico, málico, cítrico, fumárico,
- 15 glucónico, glicólico, glutámico, láctico, maleico, L-tartárico, oxálico, succínico. Preferiblemente, el ácido es el ácido p-toluenosulfónico o el ácido clorhídrico.

- El término solvato se refiere a compuestos moleculares sólidos que han incorporado una molécula de disolvente de cristalización en su red cristalina. Cuando el solvente incorporado en el solvato es agua, el solvato se llama hidrato. Todos los solvatos se forman con
- 20 proporciones estequiométricas o no estequiométricas entre el compuesto y el disolvente de cristalización. Los solvatos pueden exhibir polimorfismo, es decir, pueden existir en más de una forma polimórfica. En una realización particular de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) es un solvato de un disolvente seleccionado de acetonitrilo, agua o alcohol.

Reactivos de fórmula (A) y (B).

A lo largo de la presente memoria, los compuestos de fórmula (A) y (B) pueden denominarse también reactivos (A) y (B), o simplemente (A) y (B). El procedimiento de la presente invención tiene la gran ventaja de ser más sencillo que el descrito en el estado de la técnica porque permite la mezcla de los reactivos de fórmula (A) y (B) en su forma neutra, sin  
5 necesidad de tener en cuenta el orden de adición de los reactivos y en un solo paso.

En una realización particular, la relación molar entre los compuestos de fórmula (A) y (B), en la etapa (a) del procedimiento de la invención, es de 1:0,5 a 1:2, preferiblemente de 1:0,95 a 1:1,5, más preferiblemente 1:1,05 a 1:1,35, y aún más preferiblemente 1:1,05. En el contexto  
10 de la presente invención, una relación molar entre los compuestos de fórmula (A) y (B) de 1:1,05 significa que por cada mol de compuesto de fórmula (A) hay 1,05 moles del compuesto de fórmula (B).

En otra realización particular, la concentración en masa de cada uno de los compuestos de fórmula (A) y (B) es del 1 al 40 %, preferiblemente del 15 al 40%, expresada en gramos de soluto por mililitros de disolución, multiplicado por 100. Por otras palabras, una  
15 concentración del 1 al 40 % significa de 10 gramos a 400 gramos por cada litro de disolvente. En este sentido, 800 gramos del compuesto de fórmula (A) en 4 L de disolvente orgánico corresponden a una concentración en masa del 20 %.

En una realización particular, la concentración en masa de cualquier uno de los compuestos de fórmula (A) o (B) es inferior al 40 %, inferior al 35 %, inferior al 30 %, inferior al 25 % o inferior al 20 %. Preferiblemente, la concentración en masa de cualquier uno de los compuestos de fórmula (A) o (B) es inferior al 40 %.

En otra realización particular, la concentración en masa de cualquier uno de los compuestos de fórmula (A) o (B) es superior al 10 %, superior al 15 %, superior al 20 %, superior al 25 %  
25 %, superior al 30 % o superior al 35 %. Preferiblemente, la concentración en masa de cualquier uno de los compuestos de fórmula (A) o (B) es superior al 15 %.

Disolvente orgánico

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente orgánico seleccionado de éter cíclico (por ejemplo 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, metiltetrahydrofurano), cetonas  
30 lineales o ramificadas (por ejemplo, metilisobutilcetona o metiletiletetona) amida (por ejemplo dimetilformamida o dimetilacetamida), alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol), nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo) o mezclas de los mismos.

En una realización preferida, el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en

acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, alcohol alquílico lineal o ramificado C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o mezclas de los mismos.

### Base

5 La etapa de mezclar una base puede hacerse simplemente por adición de la base a la mezcla de los reactivos de fórmula (A) y (B).

La base empleada en la reacción puede seleccionarse de aminas terciarias y de aminas aromáticas así como de mezclas de las mismas.

10 En el contexto del procedimiento de la invención, el término “aminas aromáticas” se emplea para designar compuestos aromáticos con y o más anillos que comprenden 4-9 átomos de carbono y 1-2 átomos de nitrógeno. Ejemplos de aminas aromáticas son piridina, metilpiridina, dimetilpiridina, dibutilmetilpiridina y dimetilaminopiridina.

En el contexto del procedimiento de la invención, el término “aminas terciarias” se emplea para designar aminas en las que un átomo de nitrógeno se encuentra enlazado con tres radicales alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> iguales o diferentes. Ejemplos de aminas terciarias son trimetil-, 15 trietil-, tripropil-, tributilamina o diisopropiletilamina.

En una realización preferida, la base es una amina terciaria, amina aromática y mezclas de las mismas.

20 En una realización particular, la base es una amina terciaria sustituida con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o mezclas de las mismas. Preferiblemente, la base empleada en la reacción es una base no nucleofílica como por ejemplo una amina terciaria sustituida con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En una realización preferida, la base empleada se selecciona de diisopropiletilamina, trietilamina o mezcla de las mismas, preferiblemente trietilamina.

25 En una realización particular, la base se añade a la mezcla de la etapa (a), en donde la mezcla de la etapa (a) fue previamente calentada. Preferiblemente, en el procedimiento de la invención, la base se añade de forma controlada, de tal manera que la adición de la base no produce un cambio en la temperatura de reacción. El experto en la materia sabrá cómo llevar a cabo el paso de adición de la base de forma controlada. Un ejemplo no limitativo sería, por ejemplo, medir la temperatura de la reacción para controlar la velocidad de adición de la base de forma a que ésta no produzca un aumento (o reducción) significativo de la 30 temperatura.

En una realización particular, la cantidad total de base añadida en la etapa (b) corresponde a una relación molar entre el compuesto de fórmula (A) y la base de 1:0,1 a 1:2,5, preferiblemente de 1:0,25 a 1:2,5. Esto significa que en una realización particular del procedimiento de la invención, en la etapa (b) hay entre 0,25 y 2,5 moles de base por cada 35 mol de compuesto de fórmula (A). Preferiblemente, la relación molar entre el compuesto de



fórmula (A) y la base es de 1:0,5. En otra realización preferida, la relación molar entre el compuesto de fórmula (A) y la base es de 1:0,1 a 1:0,5.

#### Medio de reacción y condiciones experimentales

5 El procedimiento de la presente invención proporciona una forma sencilla de obtener un compuesto de fórmula (I), en el cual una parte de las ventajas del procedimiento frente al estado de la técnica reside en el hecho de que la mezcla de reacción es manejable en el sentido de que no se forma una pasta de difícil agitación.

10 En el contexto del procedimiento de la invención, el término “mezcla”, cuando se aplica al resultado de mezclar un compuesto con otro, debe entenderse como suspensión. Así, en una realización particular, la etapa (b) da lugar a una suspensión. En una realización particular, la etapa (c) da lugar a una suspensión.

15 Como resultado de las condiciones experimentales del procedimiento de la invención, la mezcla obtenida en la etapa (c) presenta una viscosidad más baja que aquella de los medios de reacción del estado de la técnica. Por este motivo, el procedimiento de la invención permite la fácil agitación del medio de reacción lo que permite simplificar el procedimiento no solo a nivel de agitación sino a nivel de manipulación del crudo de reacción, lo que conlleva a un aumento de la pureza y/o rendimiento. Hasta la presente invención, los procedimientos del estado de la técnica solo daban lugar a mezclas densas y difíciles de agitar.

20 A lo largo de la presente memoria, la temperatura viene indicada en grados Celsius (°C) y los valores de temperatura han de entenderse como asociados a un error experimental de  $\pm 2$  °C.

25 En una realización particular del procedimiento de la invención, la mezcla de los reactivos de fórmula (A) y (B) en el paso (a) se lleva a cabo a la temperatura ambiente, siendo que dicha temperatura está comprendida entre 15 y 30 °C, preferiblemente entre 20 y 25 °C. Alternativamente, tras mezclar los reactivos de fórmula (A) y (B), se calienta la mezcla resultante a una temperatura comprendida entre 30 °C y 200 °C. En una realización preferida, la etapa (a) comprende el paso adicional de calentar la mezcla a una temperatura comprendida entre 30 °C y 100 °C, preferiblemente de 30 °C a 70 °C.

30 Si el disolvente orgánico, por su temperatura de ebullición, no permite calentar la mezcla obtenida en la etapa (a) a una determinada temperatura, entonces el experto en la materia entenderá que la temperatura de reacción será la temperatura de ebullición del disolvente, o alternativamente, será necesario aumentar la presión de la reacción. Los dos escenarios están contemplados por el procedimiento de la presente invención.

35 En una realización preferida, la etapa (c) comprende además el paso de aumentar la

temperatura de la mezcla obtenida en la etapa (b) entre 10 °C y 50 °C. Esto significa que tras añadir la base a una mezcla que comprende los compuestos (A) y (B), la temperatura de la reacción se sube, en dicha realización preferida, entre 10 y 50 °C con respecto a la temperatura anterior. En otra realización preferida, la base se añade en la etapa (b) a un disolvente orgánico que comprende los compuestos de fórmula (A) y (B) que fue calentado a una temperatura de entre 30 °C a 70 °C en la etapa (a) y, en la etapa (c) se sube adicionalmente la temperatura en 10 a 50 °C para hacer reaccionar bajo agitación.

El experto en la materia entenderá que dicha etapa (a) puede, o no, llevarse a cabo mediante agitación. En el campo de la técnica, salvo situaciones excepcionales, este tipo de etapas se llevan a cabo bajo agitación. Así, en una realización particular, la etapa (a) se lleva a cabo bajo agitación. En otra realización particular, el procedimiento de la invención es un procedimiento que se lleva a cabo bajo agitación durante las etapas (a), (b) y (c).

Como en el procedimiento de la presente invención se consigue un medio de reacción en el cual la viscosidad de la mezcla es baja, la agitación no requiere ninguna técnica especial por lo que puede ser agitación magnética, puede ser agitación ayudada por ultrasonidos, puede ser agitación en bandeja, con un agitador vortex, agitador de pala, o por otros medios conocidos en el campo de la técnica, siempre y cuando sirvan para agitar la mezcla de reacción de forma a que ésta esté homogénea.

En una realización particular, el paso de agitación de la etapa (c) del procedimiento de la invención dura al menos 1 hora. En otra realización particular, dicho paso de agitación dura al menos 3 horas. En aún otra realización particular, el paso de agitación dura entre 1 hora y 10 horas. El tiempo de reacción dependerá de la temperatura y de las cantidades de reactivos (A) y (B) empleados pero el experto en la materia no tendrá dificultad en determinar el mejor momento de parar la reacción, sabiendo de la presente memoria que el rendimiento del producto de fórmula (I) puede calcularse a partir de, por ejemplo, cromatografía HPLC como queda demostrado en los ejemplos de la solicitud. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo durante un intervalo de tiempo de al menos 1 hora, al menos 2 horas o al menos 3 horas. En una realización preferida, el paso de agitación de la etapa (c) del procedimiento de la invención dura entre 1 hora y 10 horas, más preferiblemente entre 3 horas y 8 horas.

#### Etapas adicionales opcionales

Las etapas (a), (b) y (c), tal como se definen en las reivindicaciones, son suficientes para la preparación del compuesto N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil)amino)-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo de la fórmula (I). No obstante, el procedimiento de la presente invención también contempla la etapa adicional, opcional, que permite aislar el compuesto de fórmula (I).

Así, en una realización particular, el procedimiento de la invención comprende las etapas adicionales de (d) hacer disminuir la temperatura de reacción hasta una temperatura final de entre -5 °C y 10 °C y (e) posterior filtración del compuesto de fórmula (I).

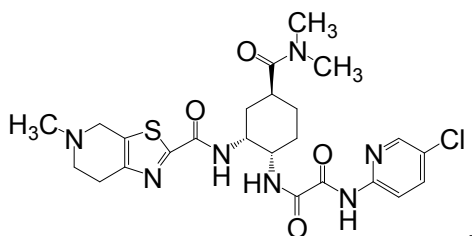
Opcionalmente, la etapa (d) comprende además los pasos iniciales de bajar la temperatura de la reacción a una temperatura de 15 a 30 °C y añadir agua al disolvente orgánico, antes del paso de bajar la temperatura hasta una temperatura final de entre -5 °C y 10 °C. En una realización preferida de dicha etapa opcional, el agua se añade en una proporción (v/v) de 0,2:1 a 2:1 agua:disolvente. Más preferiblemente, la proporción agua:disolvente es de 0,5:1 a 0,8:1 (v/v).

10 N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil)amino)-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo de la fórmula (I)

El compuesto de la fórmula (I) es un precursor de gran importancia en la síntesis del compuesto de la fórmula (II), el Edoxabán, puesto que es su precursor directo. En el procedimiento de la invención se proporciona una forma muy sencilla, cómoda y por tanto, económica, de obtener el compuesto de la fórmula (I), que evita los problemas del estado de la técnica como por ejemplo el aumento de la viscosidad del medio (con consecuente dificultad de agitación).

El compuesto de la fórmula (I) directamente obtenible según el procedimiento de la invención puede emplearse directamente sin aislar en la preparación del compuesto de la fórmula (II), es decir, tras la etapa (c) del procedimiento de la invención.

Así, en una realización particular, el procedimiento de la presente invención comprende la etapa adicional de transformación del compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, en el N-(5-cloropiridin-2-il)-N'-((1S,2R,4S)-4-(di metilcarbamoil)-2-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-carbonil)amino)ciclohexil)oxamida de la fórmula (II)



(II)

25 o una sal o solvato del mismo.

Los elementos necesarios para obtener el compuesto de fórmula (II) a partir del compuesto de fórmula (I) pueden encontrarse en el estado de la técnica, así como en el ejemplo 3 de la presente solicitud.

Ejemplos.

La pureza de los productos obtenidos se ha analizado mediante la técnica de Cromatografía Líquida de Alta Resolución en un aparato Waters Alliance, provisto de detector de onda variable y horno termostatzado para la columna. Las condiciones experimentales para

5 obtención de un cromatograma fueron:

Columna: BEH C18 3.0 x 50 mm x 1.7  $\mu$ m

Fase móvil A: HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub> 5 mM en agua

Fase móvil B: Acetonitrilo

Flujo: 0.5 ml/min

10 T<sup>a</sup> columna: 40 °C

Vol. inyección 1  $\mu$ L

Longitud de onda de detección: 290/210 nm

Dte. muestras: Acetonitrilo/Agua (50:50)

Concentración: 1 mg/mL

15 t(minutos):

0: 95% Fase A

0.5: 95% Fase A

9: 10% Fase A

10: 10% Fase A

20 11: 95% Fase A

12: 95% Fase A

El compuesto N-((1R,2S,5S)-2-amino-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo se puede obtener tal como se describe en el ejemplo de referencia N<sup>o</sup> 144 y anteriores del documento EP 1 405 852 A1.

25 El compuesto 2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetato de etilo se puede obtener tal como se describe en el ejemplo de referencia 243 de EP 1 405 852 A1.

La sal clorhidrato del ácido 5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazol[5,4-c]piridin-2carboxílico se puede obtener mediante diferentes procesos como son los descritos en el documento EP 1 683 800 A.

30

Ejemplo 1. Obtención de N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil) amino)-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo, de fórmula (I)

800 g (2,80 moles) de N-((1R,2S,5S)-2-amino-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (de fórmula (A)) y 673 g (2,94 moles, 1,05 eq molares) de 2-((5-cloropiridin-2-

35 il)amino)-2-oxoacetato de etilo (de fórmula (B)) se mezclaron con 4 L de acetonitrilo. La mezcla resultante se calentó hasta una temperatura de aproximadamente 50 °C y

manteniendo la temperatura indicada se cargaron lentamente 269 mL (195 g, 1,4 moles, 0,5 eq molares) de trietilamina. La mezcla resultante se calentó a la temperatura de aproximadamente 60 °C y se mantuvo bajo agitación durante 8 horas a la temperatura indicada.

5 Terminado el mantenimiento, se enfrió la masa de reacción a la temperatura de entre 0 y 5 °C y se filtró la misma. El sólido resultante se lavó con 3 fracciones de 800 mL de agua cada una y se secó posteriormente. De esta manera se obtuvieron 1210 g (rendimiento de 92,2 %) de un sólido blanco correspondiente a N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil)amino)-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo. La pureza del  
10 producto fue analizada mediante HPLC ( $t^{\text{retención}} = 5,73$  min) para obtenerse un valor de 99,35 %.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm): 9,72 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,80-8,02 (1H, s amplio), 7,67 (1H, dd), 6,47 (0,4H, s amplio), 4,85 (0,6H, s amplio), 4,22 (1H, m), 3,96 (1S, m), 3,05 (3H, s), 2,93 (3H, s), 2,64 (1H, s amplio), 1,64-2,10 (5H, m), 1,25-1,60, (11H, s)

15  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ (ppm): 173,86, 158,61, 157,80, 148,15, 147,06, 137,96, 127,82, 114,43, 80,48, 50,88, 50,35, 48,84, 48,28, 37,06, 35,67, 33,99, 33,25, 32,69, 28,23, 27,03, 25,62.

Ejemplo 2. Obtención de N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil) amino)-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo, de fórmula (I)

20 80 g (2,80 moles) de N-((1R,2S,5S)-2-amino-5-(dimetilcarbamoil) ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (de fórmula (A)) y 67,3 g (0,294 moles, 1,05 eq molares) de 2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetato de etilo (de fórmula (B)) se mezclaron con 400 mL de acetonitrilo. La mezcla resultante se calentó hasta una temperatura de aproximadamente 50 °C y  
25 manteniendo la temperatura indicada se cargaron lentamente 27 mL (19,5 g, 1,4 moles, 0,5 eq molares) de trietilamina. La mezcla resultante se calentó a la temperatura de aproximadamente 60 °C y se mantuvo bajo agitación durante 7 horas a la temperatura indicada.

Terminado el mantenimiento, se enfrió la masa de reacción a la temperatura de entre 20 y  
30 25 °C y se cargaron 320 mL de agua. Se enfrió la masa de reacción a la temperatura de entre 0 y 5 °C y se filtró. El sólido resultante se lavó con 3 fracciones de 80 mL de agua cada una y se secó posteriormente. De esta manera se obtuvieron 122,0 g (rendimiento de 93,0 %) de un sólido blanco correspondiente a N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil)amino)-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo. La pureza del  
35 producto fue analizada mediante HPLC para obtenerse un valor de 98,96 %.

Ejemplo 3. Obtención de N-(5-cloropiridin-2-il)-N'-((1S,2R,4S)-4-(dimetilcarbamoil)-2-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-carbonil)amino)ciclo hexil)oxamida de fórmula (II)

1000 gr (2,14 moles) de N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil)amino)-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (de fórmula (I)), obtenido según  
 5 cualquiera de los procedimientos descritos en los ejemplos 1 o 2, se mezclaron con 12,5 L de acetonitrilo. La temperatura de la mezcla resultante se mantuvo entre 20 y 25 °C durante la adición posterior de 278 mL (411,4 g, 4,28 moles, 2 eq. molares) de ácido metanosulfónico. La mezcla resultante se calentó a la temperatura de aproximadamente 60 °C y se mantuvo bajo agitación durante 3 horas a la temperatura indicada.

10 Terminado el mantenimiento se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura de entre 0 y 5 °C y se adicionaron lentamente 625 mL (453,7 g, 4,49 moles, 2,10 eq. molares) de trietilamina manteniendo la temperatura inferior a 5 °C. La temperatura de la masa de reacción se controló para mantenerla entre 20 y 25 °C y sobre ella se adicionaron 527 g (2,24 moles, 1,05 eq molares) de la sal clorhidrato del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2carboxílico y 30,4 g de OximaPure<sup>®</sup> (ciano(hidroxiimino)acetato  
 15 de etilo) (0,214 moles, 0,1 eq molares) y 384 mL (313 g, 2,48 moles, 1,16 eq molares), de diisopropilcarbodiimida manteniendo la temperatura entre 20 y 25 °C. La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación durante 5 horas a dicha rango de temperatura.

Terminado el mantenimiento se adicionaron 2 L de trietilamina manteniendo la temperatura  
 20 entre 20 y 25 °C y posteriormente 5 L de agua en el mismo rango de temperatura. La mezcla resultante se enfrió a la temperatura de aproximadamente 3 °C y se filtró. El sólido resultante se lavó con 3 fracciones de 1 L de agua cada una y se secó posteriormente. De esta manera se obtuvieron 1129,0 g (rendimiento de 96,4 %) de un sólido blanco correspondiente a N-(5-cloropiridin-2-il)-N'-((1S,2R,4S)-4-(dimetilcarbamoil)-2-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidro  
 25 c]piridin-2-carbonil)amino)ciclohexil)oxamida. La pureza del producto fue analizada mediante HPLC para obtenerse un valor de 98,19 %.

Ejemplo comparativo 1. Obtención de N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil) amino)-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo, de fórmula (I)

30 según el método divulgado en el ejemplo de referencia 1 de EP 1925611 A1 (WO 2007/032498 A1)

5 g de la sal oxalato de N-((1R,2S,5S)-2-amino-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (A-oxalato) se suspendieron en 27 mL de acetonitrilo. La mezcla obtenida se calentó a la temperatura de aproximadamente 60 °C y se adicionaron lentamente 8.5 mL de  
 35 trietilamina a la mezcla obtenida y, posteriormente, 4.2 g de la sal hidrocioruro de 2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetato de etilo (B·HCl). La mezcla resultante se mantuvo bajo

agitación durante 6 horas a la temperatura de aproximadamente 60 °C y posteriormente durante 16 horas a la temperatura de entre 20 y 25 °C.

Terminado el mantenimiento, se adicionaron 30 mL de agua. La mezcla resultante se enfrió a la temperatura de aproximadamente 10 °C, se mantuvo bajo agitación durante 1 hora y 30 minutos a dicha temperatura y, finalmente, se filtró. El sólido resultante se lavó con una fracción de 20 mL de agua y se secó posteriormente. De esta manera se obtuvieron 5.4 g (rendimiento de 87,1 %) de un sólido blanco correspondiente a N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil)amino)-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo. La pureza del producto fue analizada mediante HPLC para obtenerse un valor de 98,29 %.

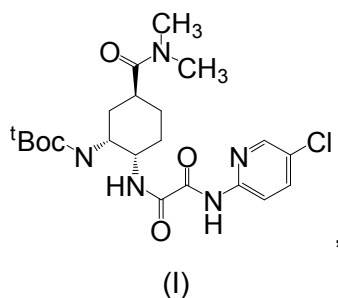
Ejemplo comparativo 2. Obtención de N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil) amino)-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo, de fórmula (I) según el procedimiento divulgado en el ejemplo 1 de EP 2407457 B1 (WO 2010/104078 A1)

16.96 g de la sal hidrocioruro de 2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetato de etilo (B·HCl) se suspendieron en 100 mL de acetonitrilo. Se adicionaron lentamente 6,35 g de trietilamina a la mezcla obtenida y, posteriormente, 20 g de la sal oxalato de N-((1R,2S,5S)-2-amino-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (A·oxalato) manteniendo la temperatura de aproximadamente 10 °C. La mezcla resultante se calentó hasta una temperatura de aproximadamente 60 °C y se adicionaron lentamente 21,8 g de trietilamina. La mezcla resultante se calentó a la temperatura de aproximadamente 70 °C y se mantuvo bajo agitación durante 7 horas a la temperatura indicada.

Terminado el mantenimiento, se enfrió la masa de reacción a la temperatura de aproximadamente 25 °C y adicionaron 180 mL de agua. La mezcla resultante se enfrió a la temperatura de aproximadamente 10 °C y se filtró. El sólido resultante se lavó con una fracción de 100 mL de agua y se secó posteriormente. De esta manera se obtuvieron 22,7 g (rendimiento de 91,1 %) de un sólido blanco correspondiente a N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil)amino)-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo. La pureza del producto fue analizada mediante HPLC para obtenerse un valor de 98,50 %.

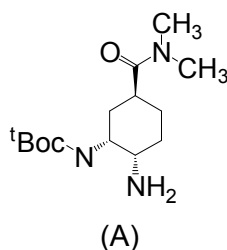
## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación del N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil)amino)-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo de la fórmula (I),

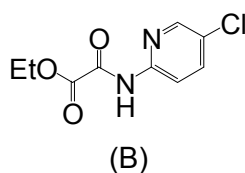


5 o una sal o solvato del mismo, caracterizado en que comprende las etapas de:

- a) mezclar N-((1R,2S,5S)-2-amino-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo, de fórmula (A),



con 2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetato de etilo, de fórmula (B),

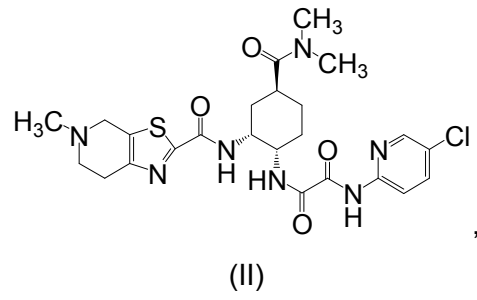


en un disolvente orgánico;

- 10 b) mezclar una base con la mezcla resultante de la etapa (a); y
- c) agitar la mezcla obtenida en la etapa (b).
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, alcohol alquílico lineal o ramificado C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o mezclas de los mismos.
- 15 3. Procedimiento según cualquier una de las reivindicaciones 1 a 2 caracterizado en que la base es una amina seleccionada del grupo que consiste en aminas terciarias, aminas aromáticas y mezclas de las mismas.



4. Procedimiento según cualquier una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que la base es diisopropiletilamina, trietilamina o mezcla de las mismas, preferiblemente trietilamina.
5. Procedimiento según cualquier una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que la etapa (a) comprende además el paso de calentar la mezcla a una temperatura comprendida entre 30 °C y 100 °C.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado en que el paso de calentar la mezcla se realiza hasta una temperatura comprendida entre 30 °C a 70 °C.
7. Procedimiento según cualquier una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que en la etapa (c) comprende además el paso de aumentar la temperatura de la mezcla obtenida en la etapa (b) entre 10 °C y 50 °C.
8. Procedimiento según cualquier una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado en que en la agitación de la etapa (c) dura entre 1 y 10 horas.
9. Procedimiento según cualquier una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que comprende las etapas adicionales de (d) hacer disminuir la temperatura de reacción hasta una temperatura final de entre -5 °C y 10 °C y (e) posterior filtración del producto de fórmula (I).
10. Procedimiento según cualquier una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado en que la relación molar entre los compuestos de fórmula (A) y (B) es de 1:0,5 a 1:2, preferiblemente de 1:0,95 a 1:1,5.
11. Procedimiento según cualquier una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado en que la relación molar el compuesto de fórmula (A) y la base es de 1:0,1 a 1:2,5, preferiblemente de 1:0,25 a 1:2,5.
12. Procedimiento según cualquier una de las reivindicaciones 1 a 11 caracterizado en que en la etapa (a), la concentración en masa de cada uno de los compuestos de fórmula (A) y (B) es del 15 al 40 %, expresada en gramos de soluto por mililitros de disolución multiplicado por 100.
13. Procedimiento según cualquier una de las reivindicaciones 1 a 12 caracterizado en que comprende la etapa adicional de transformación del compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, en el N-(5-cloropiridin-2-il)-N'-((1S,2R,4S)-4-(di metilcarbamoil)-2-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-carbonil)amino)ciclo hexil)oxamida de la fórmula (II)



o una sal o solvato del mismo.

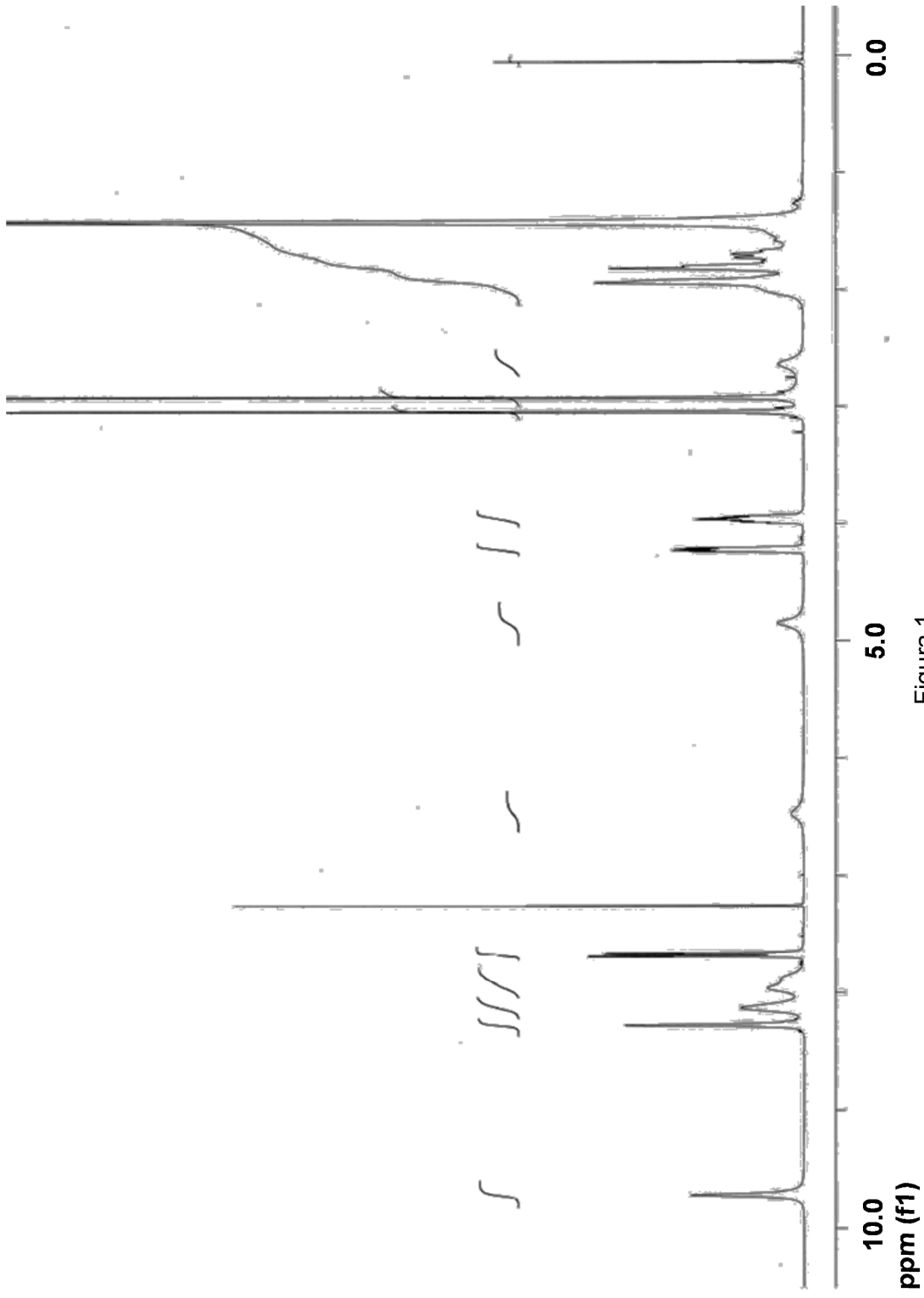


Figura 1

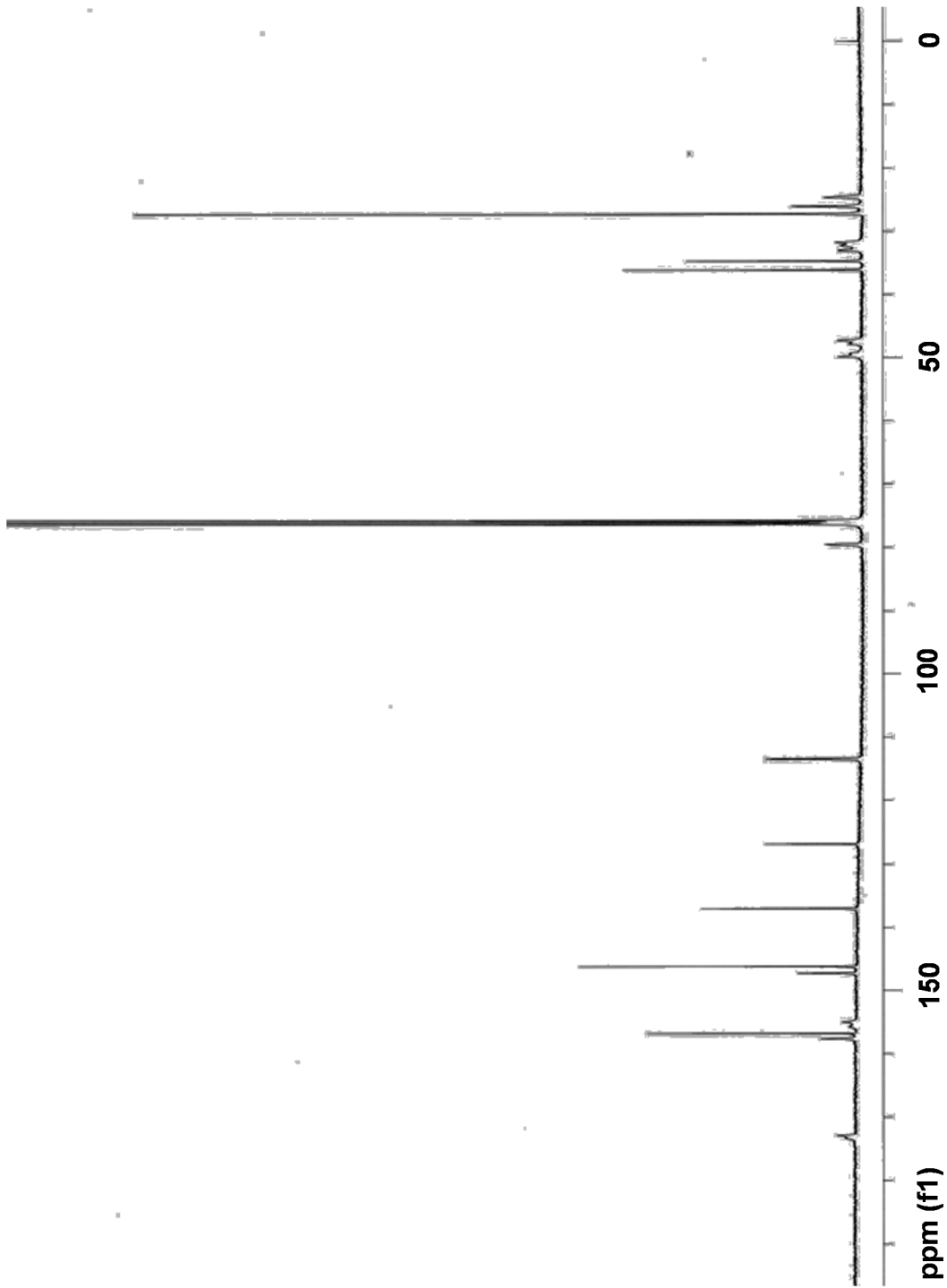


Figura 2