

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

304 846

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 211/76 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

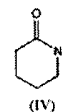
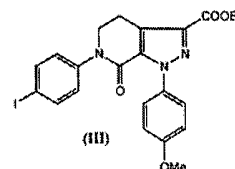
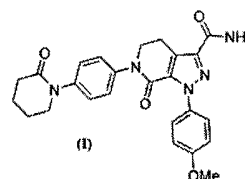
(21) Číslo přihlášky: **2012-784**
 (22) Přihlášeno: **13.11.2012**
 (40) Zveřejněno: **21.05.2014**
(Věstník č. 21/2014)
 (47) Uděleno: **22.10.2014**
 (24) Oznámení o udělení ve věstníku: **03.12.2014**
(Věstník č. 49/2014)

(56) Relevantní dokumenty:
 (Bristol-Myers Squibb Co.), Drug Report: apixaban 19.10.2012; Jian'an Jiang, Yafei Ji: Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry 2013, 43 (1), 72-79; abstrakt.
 WO 2010/030983; WO 03/026652; WO 2007/001385; CN 102675314; CN 101967145.

(73) Majitel patentu:
 Zentiva, k.s., Praha - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
 Ludmila Hejtmánková, Přelouč, CZ
 Josef Jirman, Praha 10, CZ

(74) Zástupce:
 Rott, Růžička & Guttman
 Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.
 Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2



(54) Název vynálezu:
Způsob přípravy APIXABANU

(57) Anotace:
 Předmětem předloženého řešení je způsob přípravy apixabanu vzorce I, při kterém reaguje ethyl 6-(4-jodfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-karboxylát vzorce III s piperidin-2-onem vzorce IV v přítomnosti báze a ligandu a za katalýzy mědi nebo mědnatými ionty, kde se jako báze použije sůl kyseliny fosforečné a jako ligand se použije amin ze skupiny 1,2-diaminů v aprotickém rozpouštědle, zvoleném ze skupiny etherů obecného vzorce R¹-O-R², výhodně cyklopentylmethylether, a připraví se ethyl 1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidin-1-yl)fenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-karboxylát, který se převede reakcí s amoniakem ve vhodném rozpouštědle na apixaban vzorce I, který se izoluje a případně krystaluje.

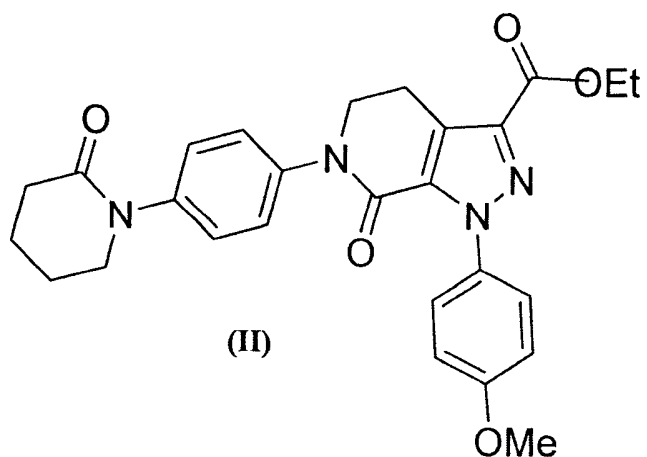
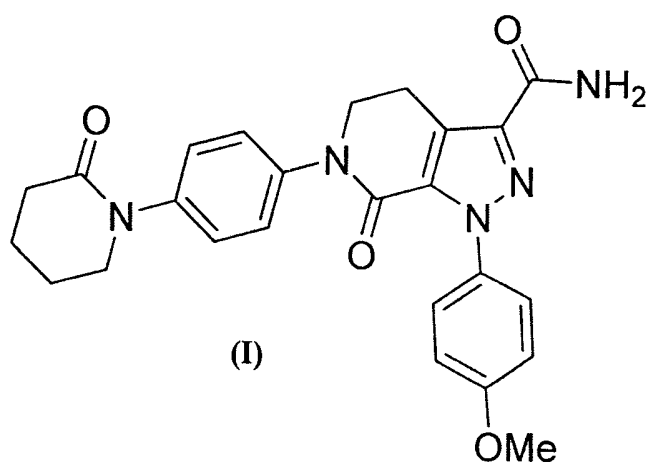
CZ 304846 B6

Způsob přípravy APIXABANUOblast techniky

5

Vynález se týká nového postupu přípravy Apixabanu vzorce I, chemicky 1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)fenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-karboxamid, především meziprojektu pro jeho přípravu vzorce II, chemicky ethylesteru 1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)fenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-karboxylové kyseliny modifikované Ullmannovou reakcí.

10

Oblast techniky

15

Dosavadní stav techniky

20

Apixaban, látka účinná jako antikoagulant, která je používána pro léčbu jak žilního, tak arteriálního tromboembolismu, byla poprvé popsána v dokumentu EP 1 427 415, který popisuje základní syntetické přístupy k přípravě apixabanu a podobných molekul, popisuje také stručně farmaceutické formulace. V tomto patentu je k jeho přípravě využíván sled reakcí uvedených ve Schématu 1.

25

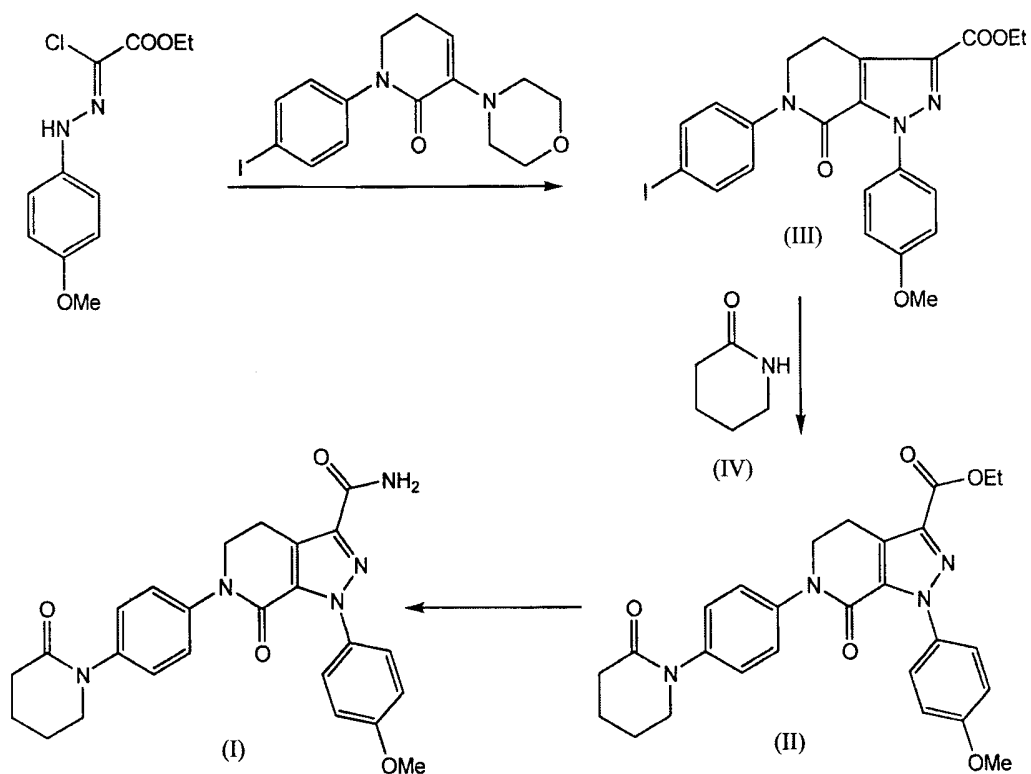


Schéma 1

- 5 Syntézu Apixabanu popisuje i pozdější WO 03/049681, podle kterého se mimo jiné připravuje apixaban vzorce I, jak je naznačeno ve Schématu 2.

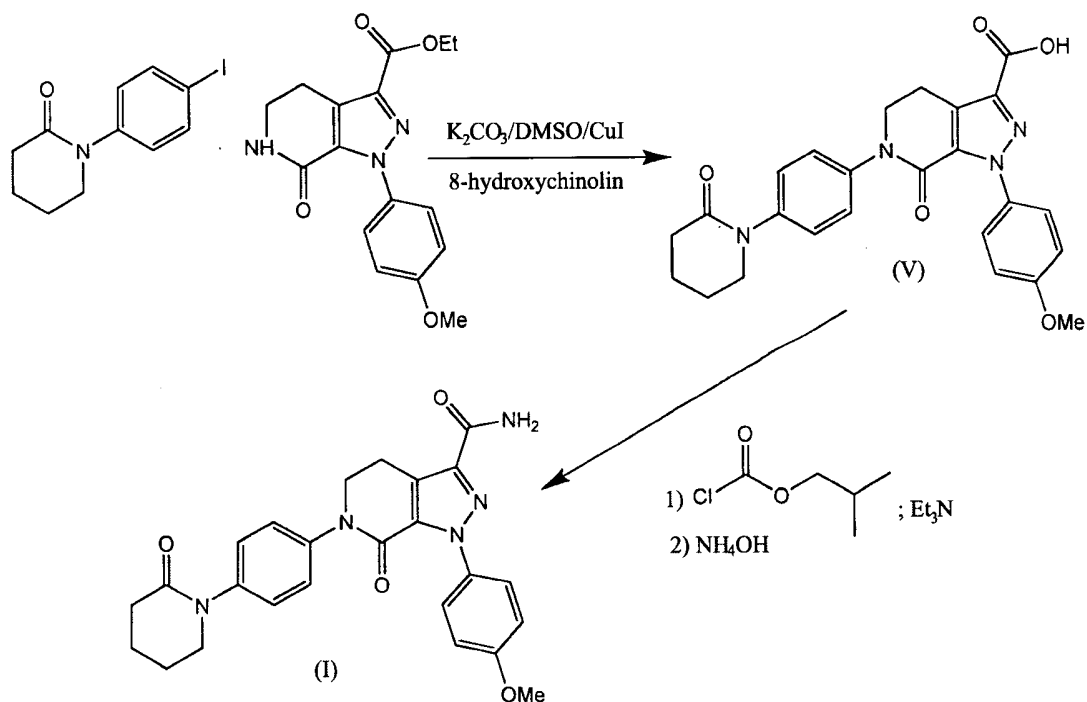


Schéma 2

Oba tyto postupy využívají Ullmannovy reakce, tj. arylace amidu za katalýzy mědi nebo měďnatými ionty v přítomnosti báze. Tato reakce vyžaduje poměrně drastické podmínky 125 °C/10 hodin, kdy dochází zároveň ke zmýdelnění esterové funkce a podle příkladu v WO 03/ 049681 byla připravena kyselina vzorce V v 68% výtěžku. Tato kyselina pak byla převedena na směsný anhydrid, který po působení hydroxidu amonného poskytl apixaban vzorce I ve výtěžku 70 % přes oba tyto kroky.

Pozdější patentová přihláška US 20060069258 (Schéma 3) a CN 2011101967145 (Schéma 4) připravují apixaban jiným sledem syntetických kroků a nevyužívají Ullmannovy reakce k přípravě meziprojektu vzorce II.

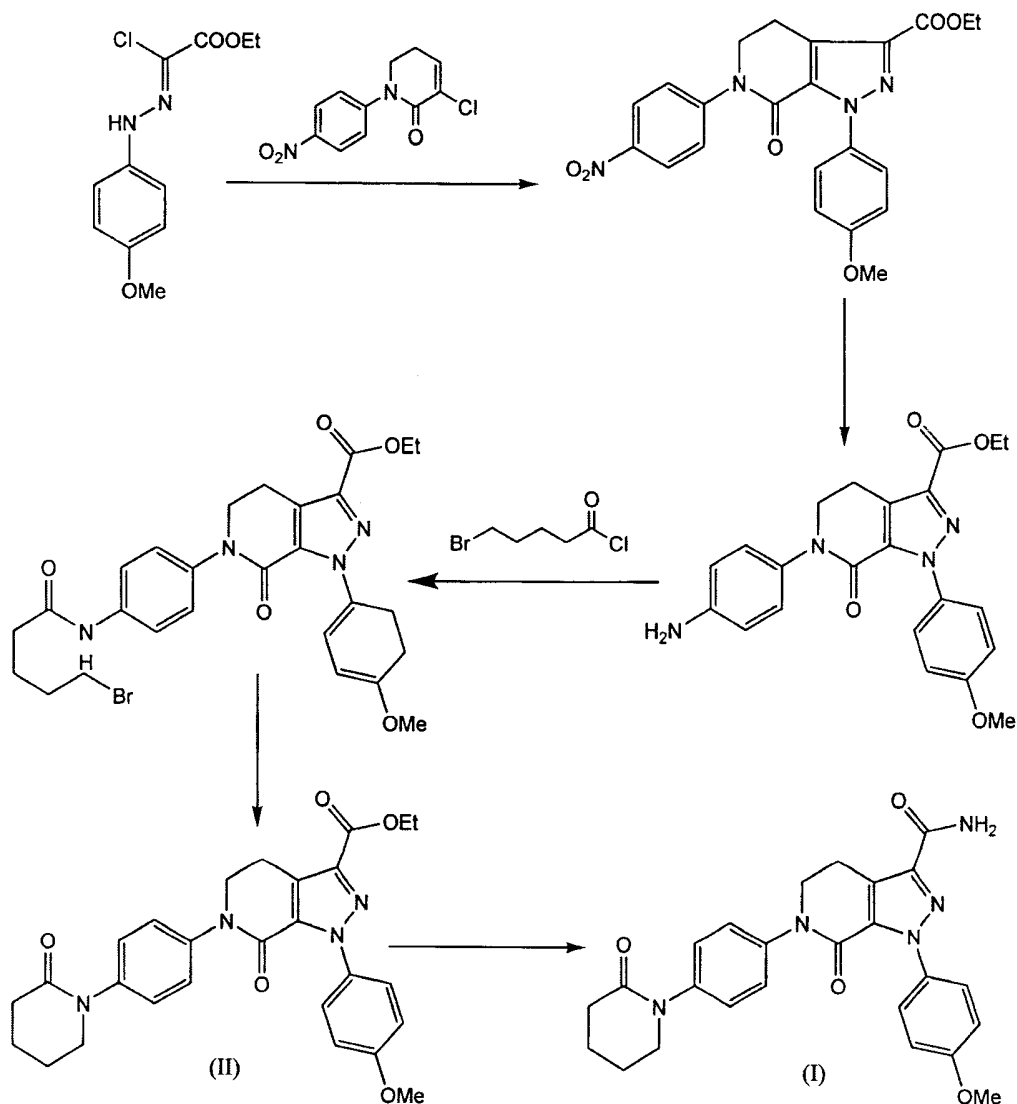


Schéma 3

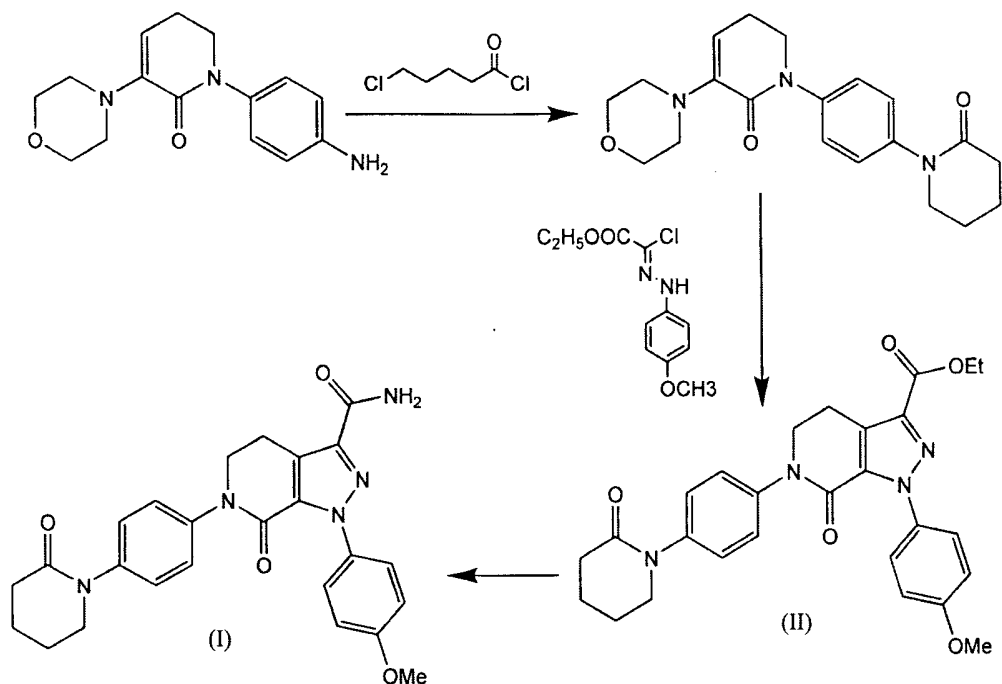


Schéma 4

- 5 V patentové literatuře a v přehledném článku publikovaném pracovníky Bristol-Myers Squibb Company (*J. Med. Chem.* 2007, 50, 5339–5356) popsány postup, viz Schéma 5, provádí reakcí v dimethylsulfoxidu s uhličitánem draselným jako bází a jodidem měďným jako katalyzátorem při teplotě 130 °C po dobu 24 h. Produkt po čištění sloupcovou chromatografií je popsán jako hnědá pěna a výtěžek je uveden 21 %.

10

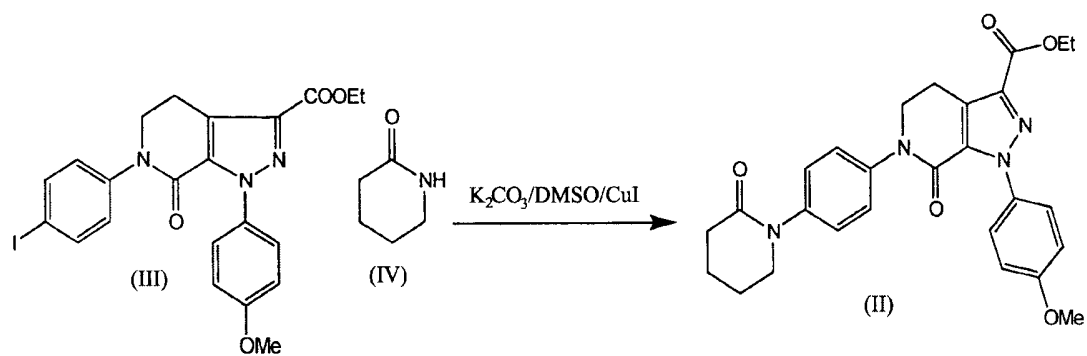
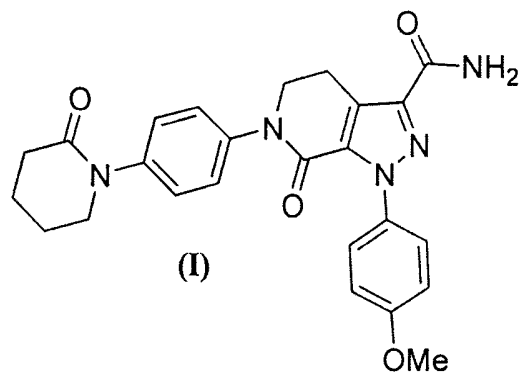


Schéma 5

15

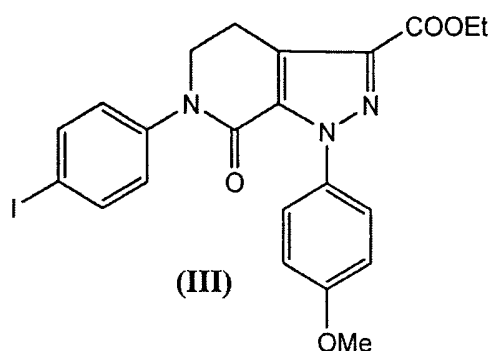
Podstata vynálezu

Předmětem podle tohoto vynálezu je způsob přípravy apixabanu vzorce I, při kterém reaguje

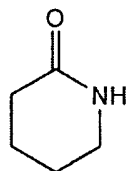


ethyl 6-(4-jodfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]-pyridin-3-karboxylát vzorce III

5



s piperidin-2-onem vzorce IV

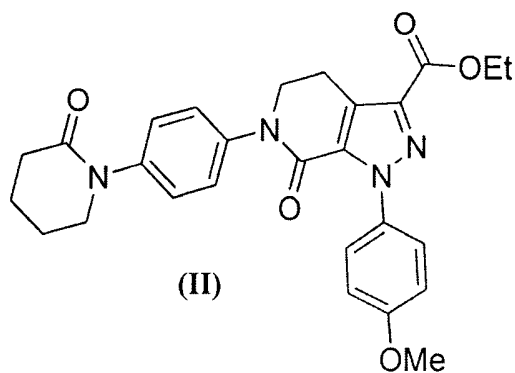


(IV)

10

v přítomnosti báze a ligandu a za katalýzy mědi nebo mědnatými ionty, kde se jako báze použije sůl kyseliny fosforečné a jako ligand se použije amin ze skupiny 1,2-diaminů v aprotickém rozpouštědle a připraví se ethyl 1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidin-1-yl)fenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-karboxylát vzorce II,

15



který se převede reakcí s amoniakem ve vhodném rozpouštědle na apixaban vzorce I, který se izoluje a případně krystaluje.

- 5 1,2-Diaminy jako ligandy se přidávají v množství v rozmezí 20 až 60 % molárních, více specificky v množství v rozmezí 30 až 40 % molárních.

Jako sůl kyseliny fosforečné se v nejvýhodnějším provedení použije fosforečnan draselný K_3PO_4 a jako ligand N,N' -dimethylethylendiamin.

- 10 Jako vhodná aprotická rozpouštědla pro tuto reakci jsou například rozpouštědla z řady etherů vyjádřená obecným vzorcem R^1-O-R^2 , kde R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny zahrnující C1 až C5 alkyl nebo cykloalkyl, zejména se použije cyklopentylmethylether. Výše uvedená Ulmannova reakce se provádí při zvýšených teplotách, zejména při teplotě varu rozpouštědla použitého pro reakci.

- 15 Vzniklá sloučenina vzorce II se známými postupy převede na apixaban vzorce I, například reakcí sloučeniny II s amoniakem ve vhodném rozpouštědle. Reakce sloučeniny II na apixaban probíhá v ethylenglykolu, výhodně za zahřívání, například na teplotu 120 °C a za zvýšeného tlaku. Vzniklý apixaban se výhodně izoluje tak, že se ethylenglykolový roztok po reakci a ochlazení přidá do C1 až C4 alkoholu a vzniklý vyloučený pevný apixaban se izoluje. Zejména se ethylenglykolový
20 roztok po reakci a po ochlazení přidává, tj. se pomalu přikape nebo přilije, do ethanolu. Tento postup izolace apixabanu poskytuje jednoduchou metodu, která je vhodná pro provedení v průmyslovém měřítku a není nutné pak další chromatografické čištění, jak bylo popsáno například v *J. Med. Chem.* 2007, 50, strana 5354.

- 25 Takto připravený apixaban je dále možné krystalovat metodami známými ze stavu techniky, například ze směsi ethylenglykol/ethanol.

- 30 Způsob přípravy podle tohoto vynálezu poskytuje proces, kdy je možné připravit apixaban ve dvou reakčních krocích ve vysokém výtěžku.

- 35 Klíčovým krokem v tomto způsobu přípravy bylo nalézt modifikovaný proces přípravy meziprojektu II. Obecně se jedná o reakci aryljodidu s cyklickým amidem, která je někdy označována jako Goldbergova reakce – mědí katalyzovaná N -arylace amidů. Jedná se o alternativu k technologicky a ekonomicky náročnější paládiem katalyzované Buchwald–Hartwigově aminaci.

- 40 Při vývoji postupu vhodného k provedení ve výrobním měřítku je třeba klást důraz na technologické aspekty procesu. Proto byla provedena řada pokusů, při nichž byly optimalizovány jednotlivé parametry reakce.

- 45 Při reprodukci postupu popsaného v Experimentální části článku *J. Med. Chem.* 2007, 50, na str. 5354, jsme přípravou látky 39 zjistili, že konverze je za daných podmínek skutečně velmi nízká, dosahuje pouze cca 30 %, v reakční směsi zůstává cca 30 % výchozího jodderivátu III a vzniká několik nečistot, z nichž jsme jako hlavní identifikovali sloučeniny vzorce A, B a V (Schéma 6). Tímto způsobem získaný izolát je nutno čistit sloupcovou chromatografií. Při izolaci sice lze oddělit ester II od kyseliny V, ale její převedení na apixaban je nutno provést přes směsný anhydrid, viz Schéma 2.

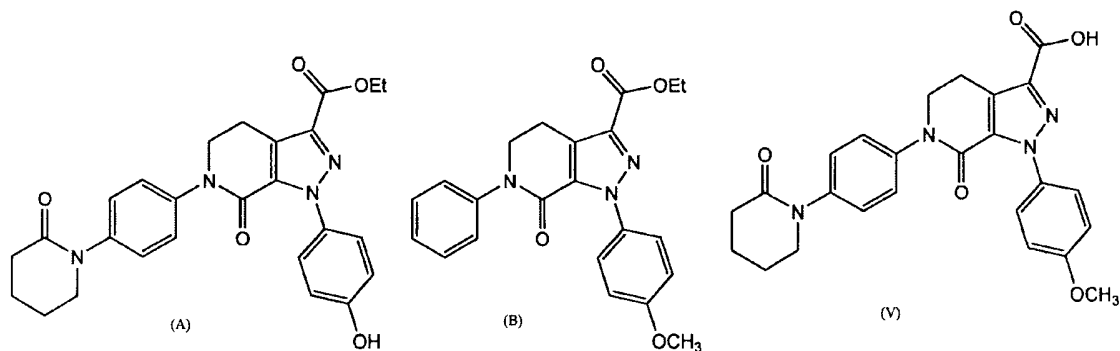


Schéma 6

- 5 Při optimalizaci zmíněného procesu jsme se soustředili na optimalizaci jednotlivých složek, které ovlivňují Ullmannovu reakci– báze, rozpouštědlo, katalyzátor a ligand.

Báze

- 10 Reakce se provádí s anorganickými bázemi typu hydroxidy alkalických kovů, uhličitany alkalických kovů, s výhodou Cs_2CO_3 , fosforečnany alkalických kovů. Nejlepších výsledků bylo dosaženo s fosforečnanem draselným, jako bázi v molárním dvojnásobku až pětinasobku, výhodné je použít umletý nebo mikronizovaný fosforečnan draselný.

- 15 Rozpouštědlo

- Dalším důležitým parametrem reakce je použité rozpouštědlo. Vzhledem k předpokládanému mechanismu reakce je nutné volit aprotické polární prostředí. Navíc je nutné dosáhnout poměrně vysoké reakční teploty, takže je výběr rozpouštědel poněkud omezen. Uspokojivých výsledků
20 nebylo dosaženo s dimethylsulfoxidem (DMSO), dimethylformamidem (DMF) ani toluenem. Jako vhodné se ukázalo moderní vysokovroucí rozpouštědlo cyklopentylmethylether (CPME) s teplotou varu 106°C a hustotou $0,86\text{ g/cm}^3$. Rozpouštědlo se vyznačuje silně hydrofobními vlastnostmi, rozpustnost vody v CPME je pouze 0,3 % a sušit ho lze jak molekulovým sítem, tak azetropickou destilací. Jeho výhodou z hlediska bezpečnosti práce je také velmi nízká tendence
25 k vzniku peroxidů. Dalšími výhodami tohoto rozpouštědla je nízká hodnota tepla potřebná k jeho oddestilování (290 kJ/kg při teplotě varu), což snižuje energetické náklady procesu a v neposlední řadě též jeho stabilita vůči bázím i za vysoké teploty.

Katalyzátor

- 30 Jako zdroj měďných iontů může být použita prášková měď, měďné nebo měďnaté soli. Jako optimální bylo vyhodnoceno použití cenově výhodného a na vzduchu stabilního jodidu měďného v množství 5 až 10 % mol.

- 35 Ligand

- Ullmannova reakce podle patentu EP 1 427 415 byla prováděna bez přídavku ligandu. Ve stejném uspořádání jsme testovali reakci s přídavkem 1,10-fenantrolinu bez zásadního zlepšení konverze a omezení vzniku nečistot. Jako vhodný typ ligandů byla vybrána skupina 1,2-diaminů
40 v množství 20 až 60 % mol., více specificky v množství 30 až 40 % mol. Stejně kvalitních výsledků bylo dosaženo jak s *N,N'*-dimethylethylendiaminem, tak s *trans-N,N'*-dimethylcyklohexan-1,2-diaminem. Reakce provedená s použitím *n*-hexylaminu tak pozitivní výsledek neměla.

Příprava aktivní farmaceutické ingredience (API)

- 5 V základním patentu popsaná izolace apixabanu z reakční směsi vyžaduje čištění produktu na sloupci Silikagelu. Tento postup není vhodný pro technologické využití. Neočekávaně jsme zjistili, že pokud reakční směs pomalu dávkuje do ethanolu, apixaban se vyloučí z roztoku ve formě dobře filtrovatelných krystalů v dostatečném výtěžku.

Experimentální část

- 10 Analytická metoda použitá pro sledování konverze:

Vysokoúčinná kapalinová chromatografie

- Instrumentace: Hitachi Elite LaChrom HPLC, DAD detektor
 15 Kolona: Purospher RP8e, 250 x 4,0 mm, 5µm (Merck)
 Mobilní fáze: A: fosfátový pufr 0,02 M KH₂PO₄, pH 2,7 ± 0,05 upraveno H₃PO₄
 B: acetonitril
 Eluce: gradientová

Čas (min.)	průtok (ml/min.)	% A	% B
0	1,0	90	10
2	1,0	90	10
25	1,0	20	80
30	1,0	20	80
35	1,0	10	90

20

- Rozpouštědlo vzorku: methanol
 Detekce: spektrofotometrická 283 nm
 Nástrík: 20 µl
 25 Doba analýzy: 35 min
 Zkoušený roztok: 1 mg/1 ml

Referenční příklad 1 (WO 2003/049681)

30

Příprava ethyl 6-(4-jodfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo-[3,4-c]pyridin-3-karboxylátu III

- 35 Příprava byla provedena v inertní atmosféře (argon). Ethylester kyseliny 2-chlor-2-[2-(4-methoxyfenyl)hydrazono]octové (14,1 g; 0,055 mol) byl rozpuštěn v 140 ml ethylacetátu. Roztok byl vychlazen na ledové vodní lázni na teplotu 0 až 5 °C. Za míchání byl přidán po částech 1-(4-jodfenyl)-3-morfolin-4-yl-5,6-dihydro-1H-pyridin-2-on (21,1 g; 0,055 mol). Po rozmíchání byl do reakční směsi při teplotě 0 až 5 °C přikapán triethylamin (11,1 g; 0,0110 mol). Přerušilo se chlazení reakční směsi a teplota byla nechána vystoupat na teplotu místnosti. Poté byl zahájen ohřev až k refluxu. Reakční směs byla při teplotě refluxu udržována po dobu cca 120 min. Ukončení reakce bylo monitorováno pomocí HPLC. Reakční směs byla znovu ochlazená na teplotu 0 až 5 °C a zvolna byla přikapána koncentrovaná kyselina chlorovodíková (27,5 ml; 0,275 mol) zředěná destilovanou vodou v poměru 1:1. Reakční směs byla za chlazení míchána cca 1 h. Poté bylo přidáno dalších 55 ml vody a vzniklá suspenze byla míchána za chlazení ještě 2 h. Vylouče-
- 40

ný produkt byl odfiltrován a sušen za vakua při teplotě 50 °C po dobu 24 h. Produkt III byl získán ve výtěžku 21,3 g; tj. 75 % a kvalitně dle HPLC 95 %.

5 Referenční příklad 2 (*J. Med. Chem.* 2007, 50, 5339–5356)

Příprava ethyl 1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidin-1-yl)fenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-3-karboxylátu

- 10 Ethyl 6-(4-jodfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-3-karboxylát III (2,6 g, 5 mmol), piperidin-2-on (0,69 g, 7 mmol), K₂CO₃ (0,82 g, 5,9 mmol) a DMSO (10 ml) bylo smícháno v reakční nádobě. Reakční směs byla 30 min probublávána dusíkem. Pak byl přidán CuI (0,19 g, 1 mmol). Směs byla zahřívána na 130 °C po dobu 24 h, ochlazena a provedena HPLC analýza reakční směsi. Bylo zjištěno, že konverze je
15 pouze 30 %, v reakční směsi je 30 % výchozí látky III a zbytek tvoří nečistoty.

Příklad 1

- 20 Příprava ethyl 1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidin-1-yl)fenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-3-karboxylátu

- Příprava byla provedena v inertní atmosféře (argon). Ethyl 6-(4-jodfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-3-karboxylát (536 mg; 1,04 mmol) byl
25 rozpuštěn v 5 ml cyklopentylmethyletheru v 10ml tlakové uzavíratelné nádobce. Byl přidán piperidin-2-on (128 mg; 1,30 mmol), CuI (10 mg; 0,052 mmol), K₃PO₄ (440 mg; 2,1 mmol) a *N,N'*-dimethylethylendiamin (37 mg; 0,42 mmol). Do nádobky bylo vloženo míchadlo a byla uzavřena pod inertní atmosférou. Směs byla za míchání magnetickým míchadlem ohřívána na olejové lázni na teplotu 110 °C po dobu 6 h. Po ochlazení byla reakční směs naředěna rozpouštědlem, pevné
30 soli byly odfiltrovány a důkladně promyty na filtru. Filtrát byl zahuštěn a byl získán surový produkt ve výtěžku 84 %.

Příklad 2

- 35 Příprava ethyl 1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidin-1-yl)fenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-3-karboxylátu

- Příprava byla provedena v inertní atmosféře (argon). Ethyl 6-(4-jodfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-3-karboxylát (0,52 mg; 1,01 mmol) byl
40 rozpuštěn v 1 ml toluenu v uzavíratelné tlakové nádobce opatřené magnetickým míchadlem, byl přidán piperidin-2-on (0,123 g; 1,24 mmol), CuI (9,6 mg; 0,05 mmol), K₂CO₃ (0,28 g; 2,03 mmol) a *N,N'*-dimethylethylendiamin (11 µl; 0,1 mmol). Směs byla za intenzivního míchání ohřívána na olejové lázni na teplotu 115 °C po dobu cca 6 h. Konverze byla monitorována pomocí HPLC. Po uvedené době byla v reakční směsi pouze 5,6 % produktu. Hlavní složkou reakční
45 směsi byla výchozí látka.

Příklad 3

- 50 Příprava ethyl 1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidin-1-yl)fenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-3-karboxylátu

- Příprava byla provedena v inertní atmosféře (argon). Ethyl 6-(4-jodfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-3-karboxylát (0,538 g; 1,04 mmol) byl
55

rozpuštěn v 1 ml DMF v uzavíratelné tlakové nádobce opatřené magnetickým míchadlem, byl přidán piperidin-2-on (0,15 g; 1,5 mmol), CuI (18,4 mg; 0,096 mmol), K₃PO₄ (0,457 g; 2,15 mmol) a *N,N'*-dimethylethylendiamin (15 µl; 0,136 mmol). Směs byla za intenzivního míchání ohřívána na olejové lázni na teplotu 90 °C po dobu cca 20 h. Konverze byla monitorována pomocí HPLC. Po uvedené době byla v reakční směsi pouze 36 % produktu, 30,3 % kyseliny V a 2,5 % výchozí látky. Po ochlazení byla reakční směs naředěna vodou a produkt byl extrahován do ethylacetátu. Po zahuštění byl získán produkt ve výtěžku 0,237 g, tj. 48,6 % s obsahem požadované látky dle HPLC 68 %.

Příklad 4

Příprava ethyl 1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidin-1-yl)fenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-3-karboxylátu

Příprava byla provedena v inertní atmosféře (argon). Ethyl 6-(4-jodfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-3-karboxylát (0,522 g; 1,0 mmol) byl rozpuštěn v 5 ml *n*-hexylaminu v uzavíratelné tlakové nádobce opatřené magnetickým míchadlem, byl přidán piperidin-2-on (0,146 g; 1,47 mmol), CuI (12,2 mg; 0,064 mmol), K₃PO₄ (0,547 g; 2,58 mmol). Směs byla za intenzivního míchání ohřívána na olejové lázni na teplotu 90 °C po dobu cca 20 h. Konverze byla monitorována pomocí HPLC. Po uvedené době byla v reakční směsi pouze 15,8 % produktu, 20,3 % výchozí látky, 2,2 % kyseliny V a zbytek tvořily nečistoty.

Příklad 5

Příprava ethyl 1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidin-1-yl)fenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-3-karboxylátu

Příprava byla provedena v inertní atmosféře (argon). Ethyl 6-(4-jodfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-3-karboxylát (10,4 g; 0,02 mmol) byl rozpuštěn ve 100 ml cyklopentylmethyletheru v baňce opatřené zpětným chladičem a kotvovým míchadlem, byl přidán piperidin-2-on (2,6 g; 0,026 mmol), CuI (0,33 mg; 1,7 mmol), K₃PO₄ (10,6 g; 0,05 mmol) a *N,N'*-dimethylethylendiamin (0,82 g; 9,3 mmol). Směs byla za intenzivního míchání ohřívána na olejové lázni na teplotu refluxu po dobu cca 6 h. Konverze byla monitorována pomocí HPLC. Po uvedené době byla reakční směs naředěna rozpouštědlem, pevné soli byly odfiltrovány a důkladně promyty na filtru. Filtrát byl zahuštěn a byl získán surový produkt ve výtěžku 83 %.

Příklad 6

Příprava ethyl 1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidin-1-yl)fenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-3-karboxylátu

Příprava byla provedena v inertní atmosféře (argon). Ethyl 6-(4-jodfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-3-karboxylát (7,8 g; 0,015 mmol) byl rozpuštěn v 90 ml cyklopentylmethyletheru v baňce opatřené zpětným chladičem a kotvovým míchadlem, byl přidán piperidin-2-on (1,9 g; 0,0195 mmol), CuI (0,25 mg; 1,3 mmol), K₃PO₄ (9,6 g; 0,045 mmol) a *trans* *N,N'*-dimethylcyklohexan-1,2-diamin (0,9 g; 6,3 mmol). Směs byla za intenzivního míchání ohřívána na olejové lázni na teplotu refluxu po dobu cca 8 h. Konverze byla monitorována pomocí HPLC. Po ochlazení byla reakční směs naředěna 100 ml vody, produkt byl extrahován do ethylacetátu, 3x 50 ml. Spojené extrakty byly promyty solankou a zahuštěny za sníženého tlaku. Byl získán surový produkt ve výtěžku 89 %.

Příklad 7

Příprava apixabanu

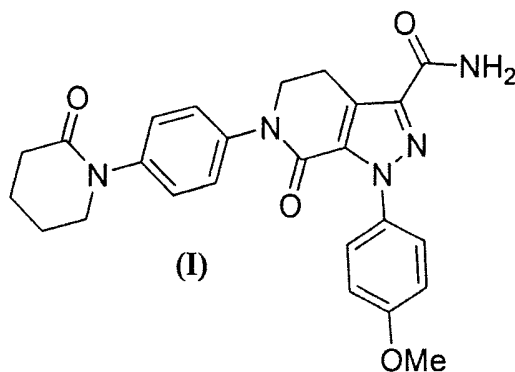
- 5 Ethyl 1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidin-1-yl)fenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-3-karboxylát (4,5 g; 9,2 mmol) byl uzavřen v ampuli s 40 ml ethylenglykolu s obsahem 15 % hmotn. amoniaku. Ampule byla umístěna do olejové lázně a zahřívána na 120 °C po dobu 1 h. Po ochlazení byla reakční směs vylita do 50 ml ethanolu. Vyloučil se krystalický produkt ve výtěžku 90 %.

10

PATENTOVÉ NÁROKY

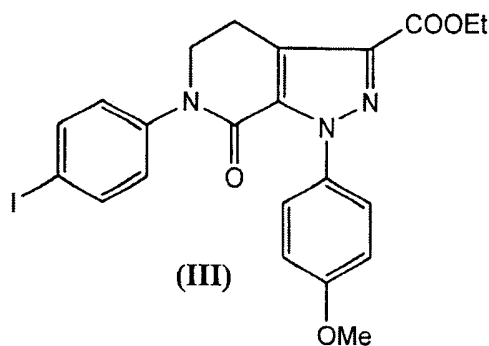
15

1. Způsob přípravy apixabanu I, při kterém reaguje



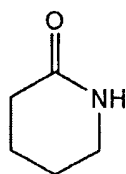
20

ethyl 6-(4-jodfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-3-karboxylát vzorce III

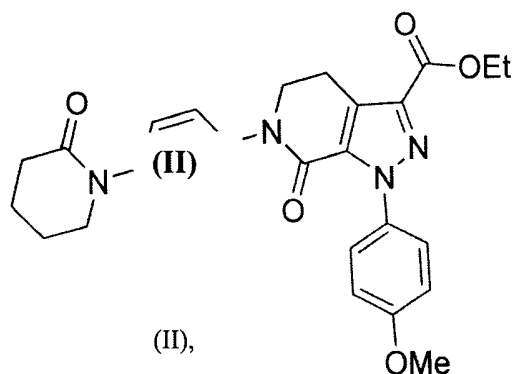


25

s piperidin-2-onem vzorce IV



v přítomnosti báze a ligandu a za katalýzy mědi nebo mědnatými ionty, **vyznačující se tím**, že se použije báze vybraná ze solí kyseliny fosforečné a ligand zvolený ze skupiny 1,2-diaminů v aprotickém rozpouštědle, zvoleném ze skupiny etherů obecného vzorce R^1-O-R^2 , kde R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné a jsou vybrané ze skupiny zahrnující C1 až C5 alkyl nebo cykloalkyl, k přípravě ethyl 1-(4-methoxyfenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidin-1-yl)fenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-karboxylátu vzorce II,



10 který se převede reakcí s amoniakem ve vhodném rozpouštědle na apixaban vzorce I, který se izoluje a případně krystaluje.

2. Způsob přípravy podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že solí kyseliny fosforečné je fosforečnan draselný.

15 3. Způsob přípravy podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že se fosforečnan draselný použije v množství v rozmezí 2 až 5 ekvivalentů.

20 4. Způsob přípravy podle nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že vhodný ligand ze skupiny 1,2-diaminů se použije v množství v rozmezí 20 až 60 % molárních.

5. Způsob přípravy podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že vhodným ligandem ze skupiny 1,2-diaminů je *N,N'*-dimethylethylendiamin.

25 6. Způsob přípravy podle nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že aprotickým rozpouštědlem je cyklopentylmethylether.

7. Způsob přípravy podle nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že se reakce provádí při teplotě varu rozpouštědla.

30 8. Způsob přípravy podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že vhodným rozpouštědlem pro reakci sloučeniny II s amoniakem je ethylenglykol.

35 9. Způsob přípravy podle nároků 1 až 8, **vyznačující se tím**, že se ethylenglykolový roztok apixabanu po reakci s amoniakem přidá do C1 až C4 alkoholu a vyloučený pevný apixaban se izoluje.

10. Způsob podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že vhodným alkoholem je ethanol.