

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 881 373**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 211/86 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.09.2015 PCT/IB2015/056630**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2016 WO16035007**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2015 E 15837485 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.05.2021 EP 3189053**

54 Título: **Un procedimiento mejorado para la preparación de apixabán e intermedios del mismo**

30 Prioridad:

05.09.2014 IN 2833MU2014

16.07.2015 IN 2690MU2015

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.11.2021

73 Titular/es:

**UNICHEM LABORATORIES LIMITED (100.0%)
Unichem Bhavan, Prabhat Estate, Off S. V. Road,
Jogeshwari (West)
Mumbai, Maharashtra 400 102, IN**

72 Inventor/es:

**SATHE, DHANANJAY G.;
DAS, ARIJIT;
SURVE, YASHWANT y
AHIRE, RAMDAS N.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 881 373 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

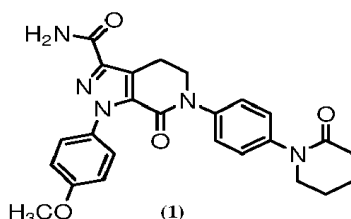
Un procedimiento mejorado para la preparación de apixabán e intermedios del mismo

Campo de la invención

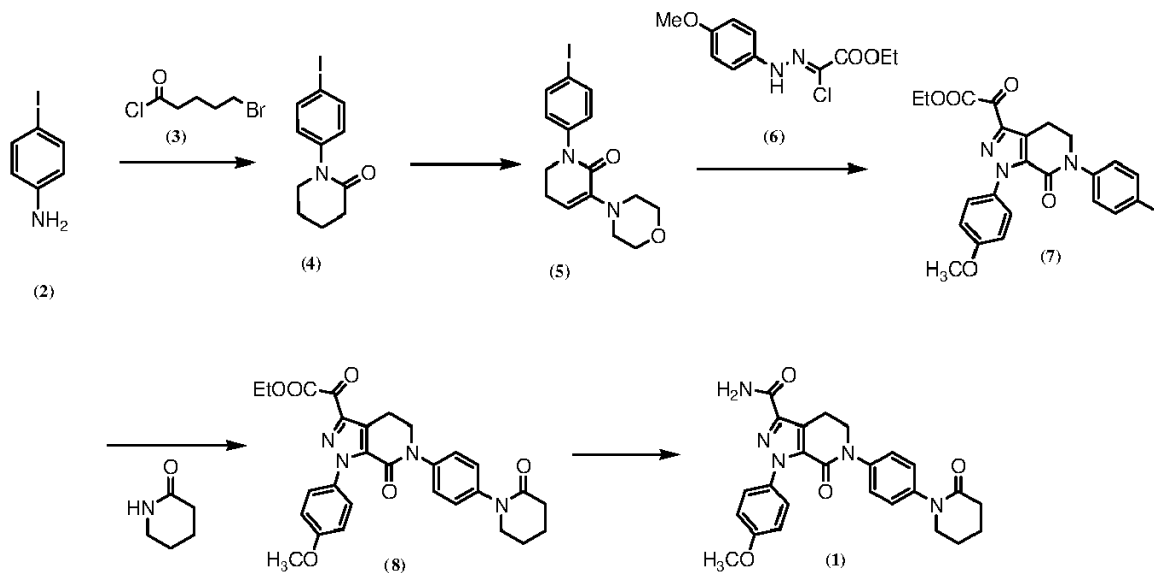
La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de apixabán y a un procedimiento para preparar intermedios que van a usarse en el mismo.

Antecedentes de la invención

El apixabán, un inhibidor del factor Xa, comercializado como ELIQUIS®, reduce el riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular y para la profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP), se describe químicamente como 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida, es decir, el compuesto de fórmula (1).

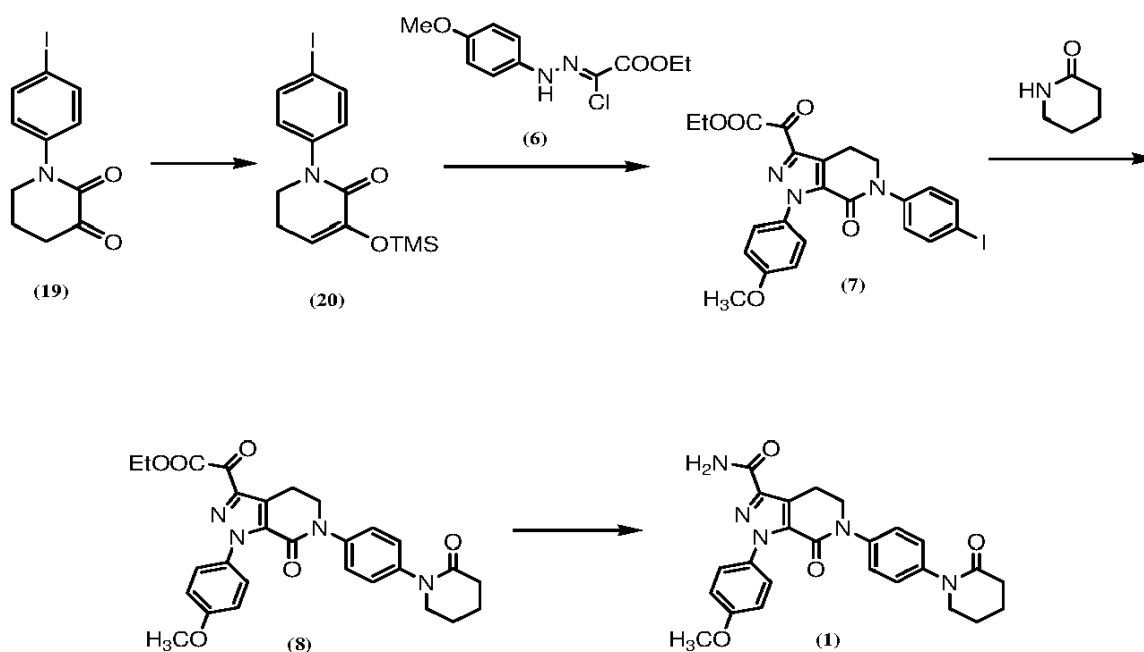


El documento US 6.413.980 de Bristol-Mayer dio a conocer por primera vez apixabán, pero no dice nada sobre el procedimiento para preparar Apixabán. Se da a conocer en el documento US 6.967.208. Instruye sobre el uso de múltiples bases, TEA como eliminador de ácido y *tert*-butóxido de potasio como agente de condensación fuerte para producir el compuesto de yodo-lactama de fórmula (4) con un rendimiento del 81% que se diclora con pentacloruro de fósforo (PCl_5) en presencia de cloroformo para obtener el compuesto de morfolina de fórmula (5) con un rendimiento del 63% y finalmente al compuesto de yodo de fórmula (7) con un rendimiento del 18%. El compuesto de fórmula (7) se somete a la reacción de Ullmann con piperidin-2-ona catalizada por cobre o iones de cobre bivalente en presencia de una base a 130°C durante 24 horas para obtener el éster del compuesto de fórmula (8) seguido de aminólisis en presencia de etilenglicol a 125°C hasta el compuesto apixabán de fórmula (1) con un rendimiento del 68% tal como se representa en el esquema 1.



Esquema 1

La solicitud PCT 2012/168364 describió un procedimiento para preparar apixabán haciendo reaccionar el compuesto de para-yodo cetolactama de fórmula (19) con cloruro de trimetilsililo para obtener el compuesto dieno de fórmula (20). Tras cicloadición con el compuesto de hidrazona de fórmula (6), produce el compuesto de yodo de fórmula (7) con un rendimiento del 63%. Este, tras reacción de Ullmann con piperidin-2-ona en presencia de cobre, produce un compuesto éster de fórmula (8) con un rendimiento del 67% seguido de aminólisis con una amoníaco acuoso para obtener el compuesto apixabán de fórmula (1) tal como se muestra en el esquema 2.



Esquema 2

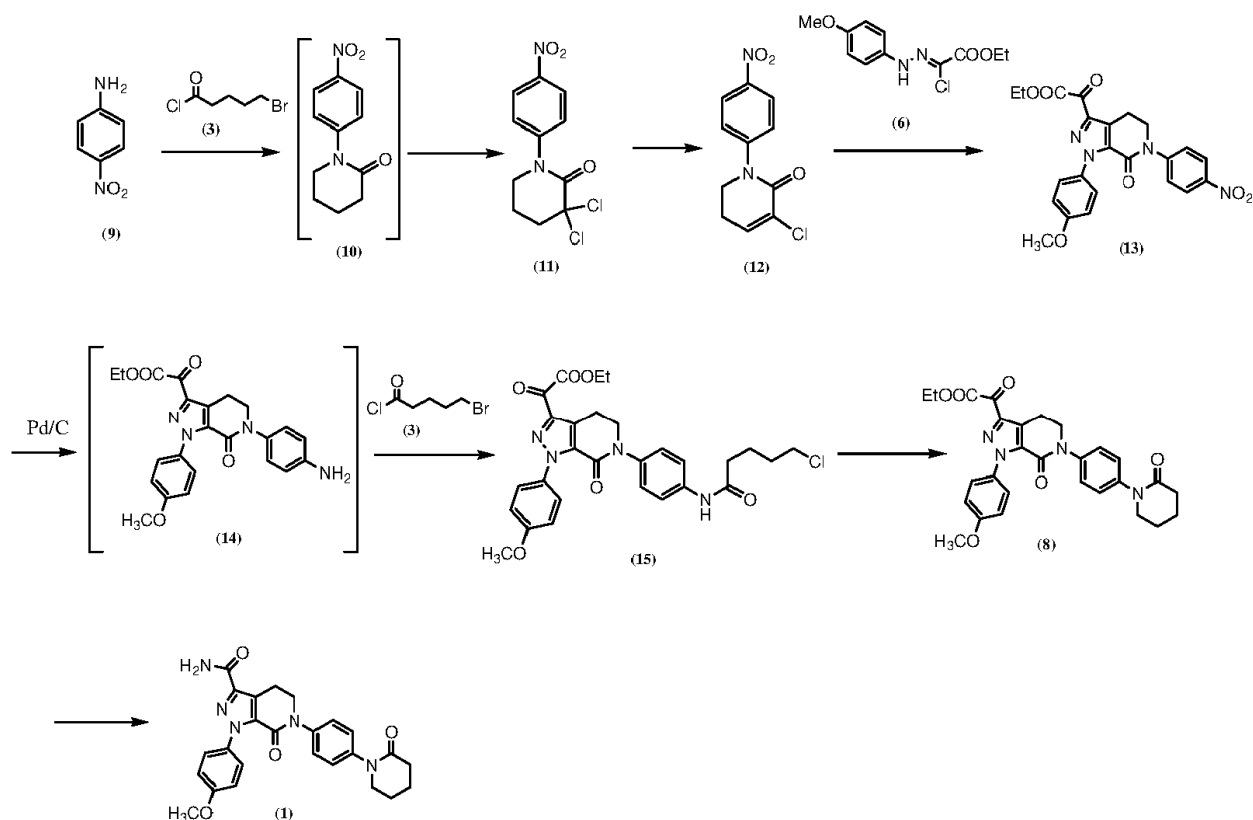
Los documentos US'980 y WO' 364 instruyen sobre el uso de costosos compuestos de yodo. La reacción/condensación de Ullmann implica el uso de cobre además de los inconvenientes de las duras condiciones de reacción, la alta temperatura de reacción, el largo tiempo de reacción, la alta carga de metal y la reacción tiene una reputación de rendimientos erráticos.

5

La solicitud PCT n.º 2007/001385 da a conocer un procedimiento para preparar apixabán haciendo reaccionar el compuesto de 4-nitroanilina de fórmula (9) con el compuesto de fórmula (3) en presencia de K_2CO_3/KOH en la mezcla de THF y clorobenceno para obtener el compuesto de nitrolactama de fórmula (10). Este, tras dicloración con PCl_5 produce el compuesto de dicloro de fórmula (11). Tras deshidrohalogenación en presencia de carbonato de litio, produjo un compuesto intermedio de monocluro de fórmula (12). Este, tras reaccionar con el compuesto de hidrazona de fórmula (6) produjo el compuesto de fórmula (13). Se reduce al compuesto de fórmula (14) en presencia de Pd/C en THF. Su reacción con el compuesto de fórmula (3) produce el compuesto de fórmula (15). Tras ciclación y aminólisis con amoníaco en presencia de propilenglicol, produce el compuesto apixabán de fórmula (1) tal como se representa en el esquema 3.

10

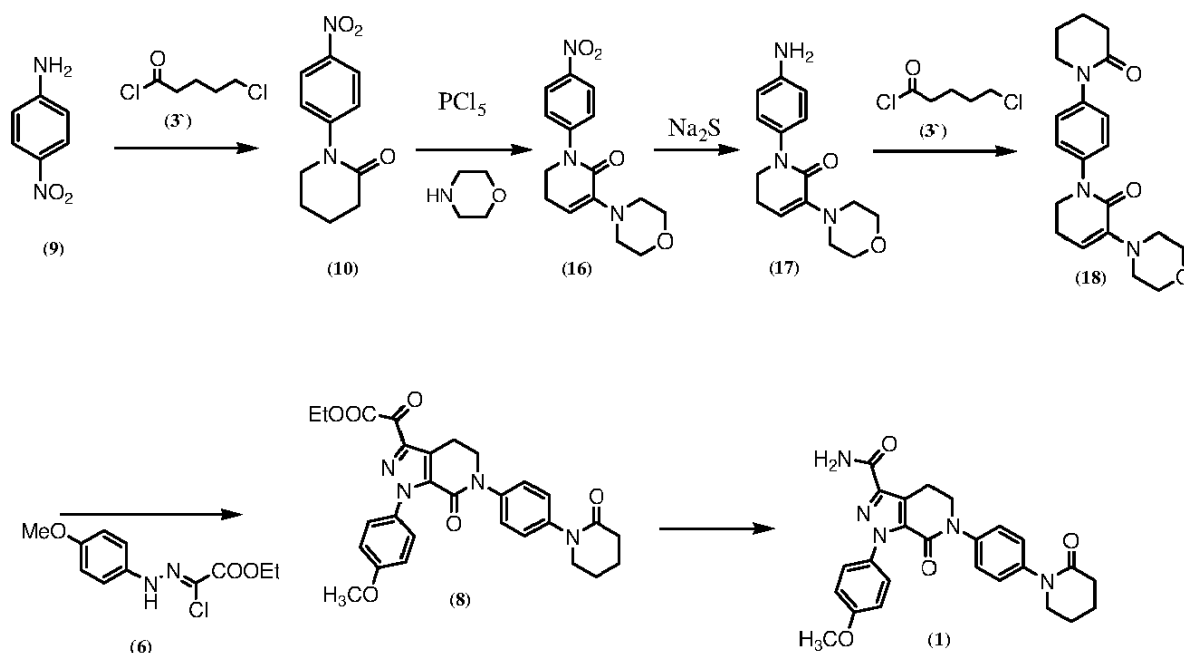
15



Esquema 3

El documento WO'385 da a conocer el uso de un caro compuesto de fórmula (3), usa una mezcla de clorobenceno y THF durante la cloración del compuesto de fórmula (10) con PCl_5 . El procedimiento de tratamiento final para el aislamiento del compuesto de fórmula (11) es tedioso y requiere una base fuerte higroscópica y cara, tal como etóxido de potasio, para la ciclación del compuesto de fórmula (15).

Synthetic communication, 2013, 43, 72-79 dio a conocer la preparación de apixabán usando el compuesto intermedio clave de fórmula (18). El producto de partida, compuesto de 4-nitroanilina de fórmula (9) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (3) en presencia de trietilamina/THF y se lleva a cabo la ciclación en presencia de *tert*-butóxido de potasio para obtener el compuesto de fórmula (10) que tras cloración con PCl_5 , seguido del procedimiento de condensación-eliminación con un exceso de morfolina, produjo el compuesto de nitromorfolina de fórmula (16) con un rendimiento del 78% seguido de la reducción del grupo nitro en presencia de sulfuro de sodio para obtener el compuesto de anilina-morfolina de fórmula (17). De manera similar, la segunda acilación/ciclación del compuesto de fórmula (17) con el compuesto de fórmula (3) en dos etapas, produjo un intermedio clave que tiene el compuesto lactama de fórmula (18), en donde la acilación se lleva a cabo en presencia de trietilamina/THF y la ciclación se lleva a cabo en presencia de *tert*-butóxido de potasio. El compuesto de fórmula (18) se hace reaccionar con el compuesto de hidrazona de fórmula (6) para obtener el compuesto de éster de fórmula (8) que por aminólisis en una solución metanólica de amoníaco produjo el compuesto apixabán de fórmula (1) tal como se representa en el esquema 4.



Esquema 4

La bibliografía anterior que no es de patentes da a conocer el uso de TEA como eliminador de ácido en la reacción de acilación y luego *tert*-butóxido de potasio como agente de condensación fuerte en la posterior ciclación durante la preparación del compuesto de fórmula (10) y (18). Utiliza un gran volumen de THF para la preparación de (10) y (18) y el *tert*-butóxido de potasio es higroscópico, corrosivo por naturaleza. La cloración del compuesto de fórmula (10) requiere un total de 25 volúmenes de cloroformo con PCl_5 , lo cual es indeseable. Utiliza Na_2S , un compuesto potencialmente peligroso para el medio ambiente para la reducción del grupo nitro. La reacción usa TEA y *tert*-butóxido de potasio en una secuencia de acilación/ciclación en un solo recipiente para preparar el compuesto de fórmula (10) y (18). El procedimiento global es costoso.

La solicitud de patente CN 103626689 da a conocer la reacción de anilina con el compuesto de fórmula (3') en presencia de una base orgánica en un disolvente orgánico para obtener el compuesto de fórmula (24), que luego se hace reaccionar con una base inorgánica para obtener el compuesto de fórmula (21). El compuesto de nitración de fórmula (21) mediante ácido sulfúrico y el ácido nítrico conc. produce el compuesto de fórmula (10). El procedimiento para preparar (21) necesita dos bases, una base orgánica para la acilación y una base inorgánica para la ciclación. Este requisito material multiplicado tiene desventajas asociadas con él. Los rendimientos notificados en algunas fases son bajos y no dice nada sobre los aspectos de pureza.

La solicitud de patente estadounidense n.º 7.396.932 da a conocer un procedimiento complicado para preparar la forma cristalina N-1 y la forma cristalina H2-2 de apixabán.

El documento US'980 dio a conocer la aminólisis del compuesto de fórmula (8) en presencia de amoníaco en etilenglicol. Mientras que los documentos WO'364 y Syn. Comm. 2013 dieron a conocer la aminólisis en amoníaco acuoso en MeOH, que produce la impureza de ácido (8a). La impureza de ácido (8a) afecta directamente al rendimiento del producto final y también implica un procedimiento de purificación extra.

Las técnicas anteriores dieron a conocer el uso de un compuesto de nitroanilina caro para la preparación del compuesto de fórmula (10).

En los documentos CN101967145, CN102675314 y WO2013119328 se dan a conocer diversos procedimientos para la preparación de apixabán que son bastante complicados.

En vista de los métodos de la técnica anterior disponibles para la preparación de apixabán y sus intermedios, existe la necesidad de procedimientos simples y rentables, así como de un procedimiento mejorado industrial y respetuoso con el medio ambiente para preparar apixabán. La industria necesita un procedimiento más simple que utilice productos de partida relativamente económicos para proporcionar ventajas económicas significativas y, sin embargo, producir apixabán con un alto rendimiento.

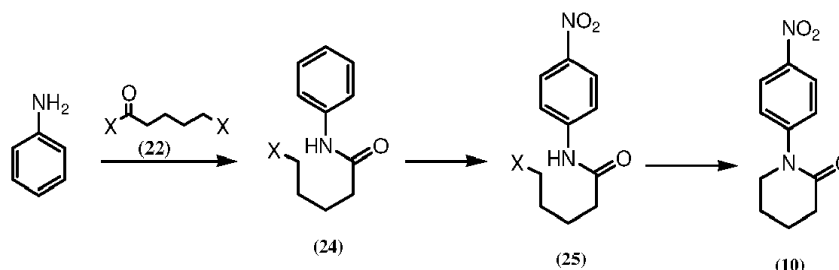
Objeto de la invención:

El objeto principal de la invención es proporcionar un procedimiento simple y mejorado para preparar apixabán a partir de Anilina y los intermedios requeridos en el procedimiento.

Sumario de la invención:

La invención proporciona un procedimiento simple y mejorado para preparar apixabán a partir de anilina y los intermedios requeridos en el procedimiento.

5 La invención proporciona un procedimiento de una sola etapa para preparar el compuesto de fórmula (10) que comprende las etapas de;



a. hacer reaccionar anilina con el compuesto de fórmula (22) en presencia de una base inorgánica o una solución acuosa de base inorgánica o en ausencia de cualquier base para obtener el compuesto de fórmula (24) en donde X es un grupo saliente;

10 a1. opcionalmente aislar el compuesto de fórmula (24);

b. nitrar el compuesto de fórmula (24) para obtener el compuesto de fórmula (25) usando ácido nítrico en ácido sulfúrico o ácido acético;

b1. opcionalmente aislar el compuesto de fórmula (25);

15 c. ciclar el compuesto de fórmula (25) en presencia de una base inorgánica o una solución acuosa de base inorgánica o ausencia de cualquier base para obtener el compuesto de fórmula (10).

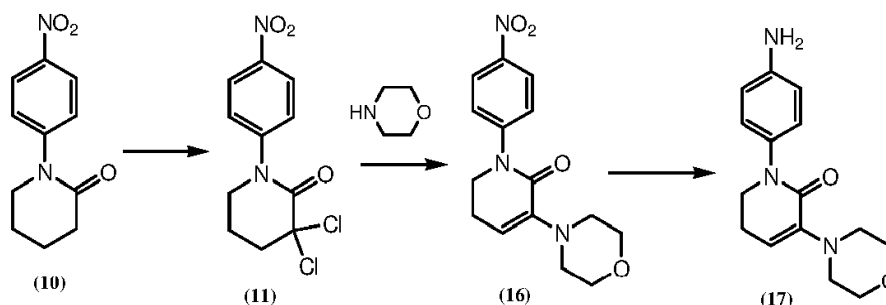
Según otro aspecto de la invención, se proporciona el procedimiento para preparar el compuesto de aminomorfolina de fórmula (17) que comprende un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (10) como el anterior y que comprende además las etapas de:

20 d. hacer reaccionar un compuesto de fórmula (10) con un agente clorante en presencia de un disolvente no halogenado para obtener el compuesto de fórmula (11);

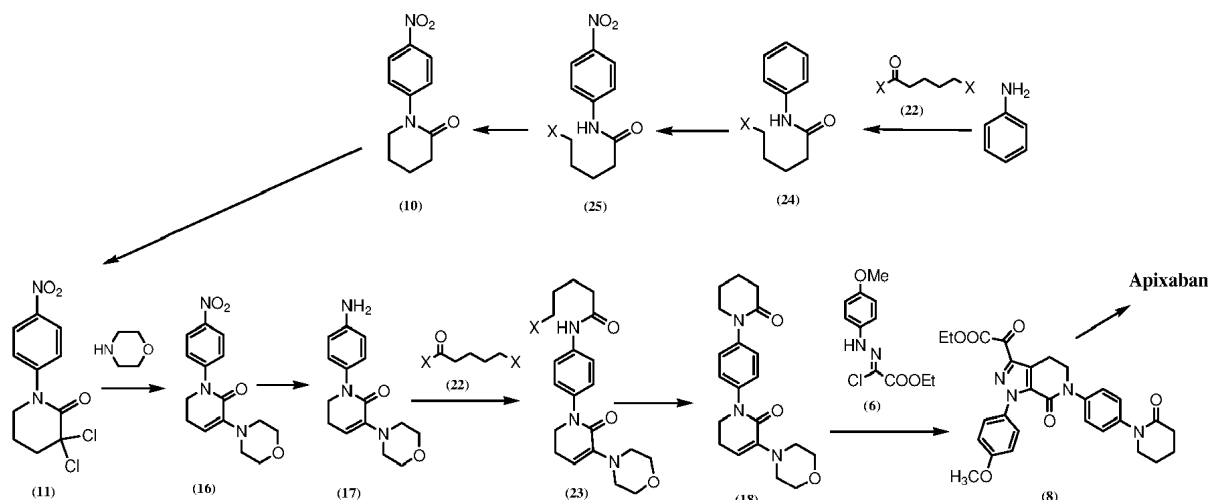
e. hacer reaccionar el compuesto de fórmula (11) con morfolina opcionalmente en presencia de disolvente para obtener nitromorfolina de fórmula (16);

e1. opcionalmente aislar y purificar la nitromorfolina de fórmula (16);

25 f. reducir la nitromorfolina de fórmula (16) en presencia de un hidrato de hidrazina con una cantidad catalítica de níquel Raney para obtener el compuesto de fórmula (17).



Según un aspecto de la invención, se proporciona el procedimiento para preparar apixabán.



Descripción detallada de la invención:

La invención proporciona principalmente un procedimiento simple y mejorado para preparar apixabán a partir de anilina y los intermedios requeridos en el procedimiento.

- 5 Según la invención, se proporciona un procedimiento mejorado para preparar el compuesto de fórmula (10) tal como se describe en la reivindicación 1. El compuesto de fórmula (22) se selecciona de cloruro de bromovalerilo (BVC) o cloruro de clorovalerilo (CVC), más preferiblemente cloruro de clorovalerilo.

El ejemplo de grupo saliente puede incluir, pero sin limitarse, Cl, Br, I, F, metanosulfato, mesilato, triflato, tosilato y grupo terc-butildimetilsililoxilo.

- 10 La base inorgánica utilizada en la etapa a) y la etapa c) se selecciona de carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de amonio, hidrato de litio, hidrato de potasio, hidrato de sodio, hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio o una solución acuosa de los mismos y mezcla(s) de los mismos. La base preferida utilizada es KOH o NaOH. De ahora en adelante en el presente documento, el término cualquier base incluye base orgánica o inorgánica.

- 20 La reacción en la etapa a) y la etapa c) puede llevarse a cabo convenientemente en presencia de un disolvente. El ejemplo de disolvente en la etapa a) y la etapa c) puede incluir, pero no limitado a, diclorometano (MDC), acetato de etilo (EtOAc), acetato de metilo, CHCl₃, tolueno, clorobenceno, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano (THF), dioxano, etanol (EtOH), metanol (MeOH) y mezcla(s) de los mismos, preferiblemente se utilizan DMF o MDC.

En la etapa a) se lleva a cabo la reacción de anilina con el compuesto de fórmula (22) sin usar ninguna base, es decir, en ausencia de cualquier base para proporcionar el compuesto de fórmula (24).

- 25 La reacción en la etapa a) y la etapa c) puede llevarse a cabo conveniente y opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase. Los ejemplos de catalizador de transferencia de fase se seleccionan de sales de fosonio y amonio cuaternario tales como cloruro de metiltridecilonio, cloruro de trimetilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, bromuro de dimetiletilhexadecilamonio, yoduro de etiltripentilamonio, bromuro de hexadeciltributylfosonio cloruro de benciltrimetilamonio, y similares.

- 30 La reacción se lleva a cabo con éxito aislando opcionalmente el compuesto de fórmula (24) y puede aislarse mediante un método conocido en la técnica tal como enfriamiento, filtración, centrifugación, lavado, secado y combinación de los mismos.

El equivalente molar de haluro de halovalerilo usado en la etapa a) es de desde 1,0, 1,05, 1,1, 1,25, 1,35, hasta 1,5 equivalentes, preferiblemente entre 1,1 y 1,5 equivalentes y más preferiblemente entre 1,1 y 1,2 equivalentes.

El equivalente molar de base usada en la etapa a) de desde 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4 hasta 1,5 y en la etapa c) de desde 2,0, 2,5, 3,0, 3,5 hasta 4,0, más preferiblemente 3,0 equivalentes.

- 35 La reacción de la etapa a) y c) se realiza preferiblemente en un intervalo de temperatura de entre 0°C y temperatura ambiental.

La etapa inventiva de la presente invención reside en el uso de una base inorgánica única o en ausencia de la base frente a dos bases (orgánicas e inorgánicas) utilizadas en el documento CN 103626689. Limitaciones inherentes del

documento CN 103626689 forzaron el uso de una base inorgánica en la siguiente parte de la reacción, como se desprende de la reivindicación 1. La técnica anterior da a conocer la reacción de acilación/ciclación en presencia de múltiples bases tales como TEA y *tert*-butóxido de potasio que es de naturaleza higroscópica y corrosiva. En la presente invención, la reacción de acilación/ciclación para la preparación del compuesto de fórmula (21) se realiza en presencia de una base inorgánica única o una solución acuosa de base inorgánica tal como KOH en lugar del uso de múltiples bases. Además, la etapa inventiva reside no solo en una pureza mejorada y mejores rendimientos, sino también en la flexibilidad para usar más de una base inorgánica para llevar a cabo la misma reacción.

La técnica anterior instruye o da a conocer la reacción de la anilina con el compuesto de fórmula (22) en presencia de una base. La etapa inventiva de la presente invención también reside en la reacción de la anilina con el compuesto de fórmula (22) sin usar base.

La presente invención proporciona un método más limpio libre de procedimientos tediosos y engorrosos para el aislamiento del producto. Sorprendentemente, los rendimientos de acilación y ciclación son mucho mejores que los rendimientos dados a conocer por el documento CN 103626689.

La nitración del compuesto de fórmula (24) se realiza con un agente nitrante, tal como ácido nítrico en presencia de ácido sulfúrico o ácido acético. El equivalente molar de agente nitrante utilizado es de desde 0,9, 1,0, 1,05, 0,9, 1,0, 1,05, 1,1 hasta 1,2, más preferiblemente 1,05 equivalentes. La cantidad de ácido sulfúrico usada es de desde 1,0, 1,2, 1,3, 1,5, 1,8 hasta 2,0 Vol con respecto al compuesto de fórmula (24) en consecuencia, se prefiere que sea 1,6 Vol. La nitración del compuesto de fórmula (24) puede realizarse a una temperatura de entre -10°C y temperatura ambiental, más preferiblemente a una temperatura de entre -5°C y 10°C.

La presente invención proporciona un procedimiento simple y rentable para la preparación del compuesto de fórmula (10) usando anilina muy barata como productos de partida en comparación con la costosa nitroanilina descrita en la técnica anterior. La reacción se lleva a cabo con éxito aislando opcionalmente el compuesto de fórmula (24) y (25). El aislamiento del compuesto de fórmula (24) y (25) puede llevarse a cabo mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como enfriamiento, filtración, centrifugación, lavado, secado y una combinación de los mismos.

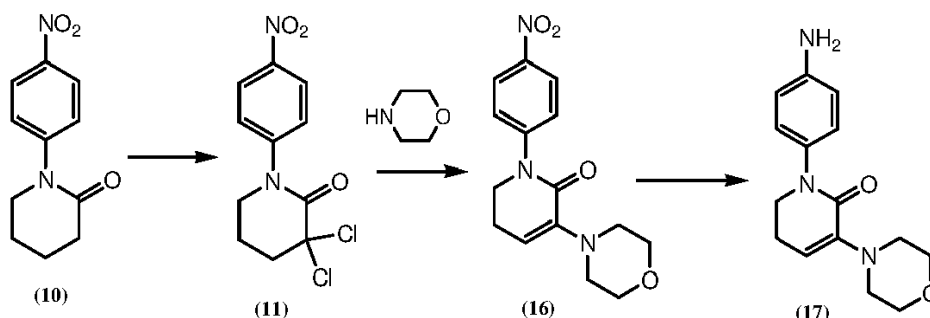
Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación del compuesto de aminomorfolina de fórmula (17) que comprende un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (10) como lo anterior y que comprende las etapas adicionales de:

d. hacer reaccionar el compuesto de fórmula (10) con un agente clorante en presencia de un disolvente no halogenado para obtener el compuesto de fórmula (11);

e. hacer reaccionar el compuesto de fórmula (11) con morfolina opcionalmente en presencia de disolvente para obtener nitromorfolina de fórmula (16);

e1. opcionalmente aislar y purificar la nitromorfolina de fórmula (16);

f. reducir la nitromorfolina de fórmula (16) en presencia de un hidrato de hidrazina con una cantidad catalítica de níquel Raney para obtener el compuesto de fórmula (17).



La etapa inventiva de la invención también reside en el uso de disolventes no halogenados y mezclas de los mismos en la etapa d) tal como se muestra en una realización preferida de la invención, la cloración del compuesto de fórmula (10) en la etapa d).

Los agentes clorantes se seleccionan del grupo que consiste en cloruro de tionilo (SOCl₂), tricloruro de fósforo (PCl₃) o PCl₅. El equivalente molar de agente clorante usado es de desde 2,5, 2,7, 2,9, 3,0, 3,2, 3,4 hasta 3,5, más preferiblemente 3,0 equivalentes. Dicha cloración puede realizarse a una temperatura de entre 45°C y 90°C, más preferiblemente a una temperatura de 65°C-75°C.

Los ejemplos no limitantes de disolventes no halogenados incluyen tolueno, xileno, benceno, ácido acético, acetato de etilo, tetrahidrofurano, metil t-butil éter, metiletilcetona; dioxano y mezcla(s) de los mismos, preferiblemente se usó tolueno.

El compuesto de nitromorfolina de fórmula (16) de la etapa e) se obtiene mediante reacción simultánea de condensación-eliminación con exceso de morfolina con el compuesto de fórmula (11). El exceso de morfolina usado de desde 2,0, 3,0, 4,0 hasta 5,0 volúmenes, más preferiblemente de 2,0 a 3,0 volúmenes con respecto al compuesto de fórmula (11). La reacción puede realizarse a una temperatura de 90°C a 130°C.

- 5 El procedimiento para la preparación de nitromorfolina de fórmula (16) implica una reacción exotérmica de disolver el compuesto de fórmula (11) en morfolina y someterlo a reflujo. La presente invención minimiza la reacción exotérmica usando disolvente y morfolina en la preparación de nitromorfolina. El disolvente usado en la etapa (b) puede incluir N-metil-2-pirrolidona o DMF. La morfolina se usa de desde 2,0, 3,0 y 4,0 hasta 5,0 volúmenes, más preferiblemente de 1,5 a 2,0 volúmenes con respecto al compuesto de fórmula (11).
- 10 La reacción puede realizarse a una temperatura de 60°C a 130°C. El producto obtenido puede recrystalizarse opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado seleccionado del grupo de alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, nitrilos y mezcla(s) de los mismos, preferiblemente MeOH.

El compuesto de aminomorfolina de fórmula (17) de la etapa f) se obtiene reduciendo el compuesto de nitromorfolina de fórmula (16).

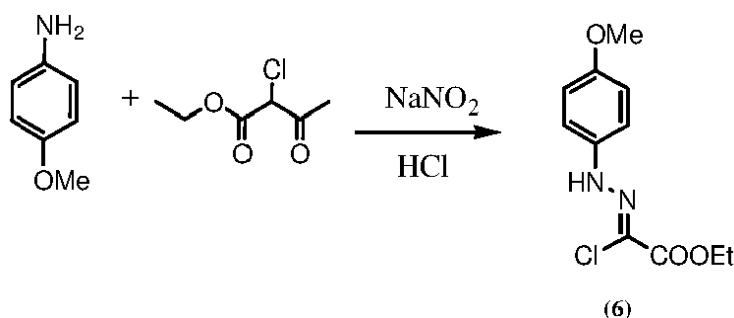
- 15 La técnica anterior da a conocer la reducción del grupo nitro del compuesto de fórmula (16) en presencia de Na₂S, potencialmente peligroso para el medio ambiente, en presencia de metales costosos como paladio, platino, rutenio, etc. y requiere precauciones, debido a su naturaleza inflamable en el aire. También requería gas hidrógeno comprimido, altamente difusible e inflamable, además de temperaturas de reflujo y más horas. Los procedimientos de la técnica anterior son complicados. La presente invención carece de Na₂S.
- 20 La presente invención reduce el grupo nitro de la nitromorfolina mediante la adición gota a gota de hidrato de hidrazina a la solución de nitromorfolina, EtOH, agua y cantidad catalítica de níquel Raney a una temperatura de entre 50°C y 75°C.

El disolvente se selecciona de agua, alcohol isopropílico (IPA), EtOH, MeOH, n-propanol o solución ac. de los mismos y mezcla(s) de los mismos o soluciones acuosas de los mismos.

- 25 El equivalente molar de agente hidrogenante se usa de desde 2,0, 3,0, 4,0, 5,0 hasta 6,0 equivalentes, más preferiblemente 4,0 equivalentes molares. La relación molar de catalizador incluye del 2%, el 3%, el 4% al 5%, más preferiblemente alrededor del 4%.

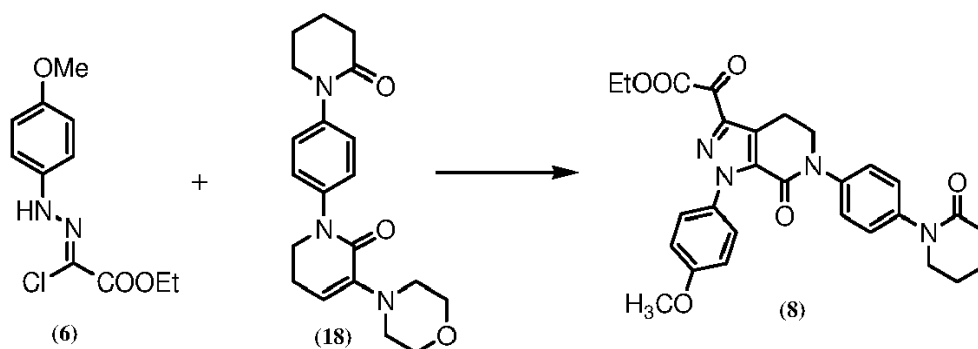
Preparación del compuesto de hidrazona de fórmula (6):

- 30 El procedimiento para la preparación del compuesto de hidrazona de fórmula (6) que comprende hacer reaccionar p-anisidina con nitrato de sodio y ácido clorhídrico, seguido de reacción con 2-cloroacetoacetato de etilo, es bien conocido en la técnica.



Preparación del compuesto éster de fórmula (8):

- 35 La 1,3-cicloadición implica la reacción del compuesto de hidrazona de fórmula (6) con el compuesto de lactama de fórmula (18) en presencia de un disolvente y una base a de temperatura ambiental a reflujo para obtener el compuesto éster de fórmula (8).



El ejemplo de disolventes puede incluir, pero no limitado a, acetato de etilo, diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo y mezcla(s) de los mismos. Los ejemplos de base pueden incluir trietilamina, diisopropilamina y similares a una temperatura de entre 0°C y la ambiental, más preferiblemente a temperatura ambiente.

5 Preparación de apixabán:

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación del compuesto apixabán de fórmula (1) que comprende un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (10) como anteriormente y que comprende además la aminólisis del compuesto de fórmula (8) en amoníaco metanólico anhidro. La aminólisis se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de entre 60°C y 70°C en una condición de autoclave cerrado. La reacción del compuesto de fórmula (8) con amoníaco también puede llevarse a cabo a una temperatura de entre 40°C y 65°C en una condición de autoclave cerrado.

La preparación de la forma cristalina N-1 de apixabán puede comprender las etapas de;

disolver apixabán en una mezcla de MeOH y DMF;

15 opcionalmente calentar la solución en un intervalo de temperatura de 60°C a 70°C; recuperando la forma cristalina N-1 de apixabán.

Otro procedimiento para la preparación de la forma cristalina N-1 de Apixabán puede comprender las etapas de;

disolver apixabán en disolvente polar;

opcionalmente calentar la solución en un intervalo de temperatura de 60°C a 80°C;

añadir agua a la solución;

20 recuperar la forma cristalina N-1 de apixabán.

El ejemplo de disolvente polar incluye, pero no se limita a, alcoholes, amidas y sulfóxidos o mezcla(s) de los mismos. Los ejemplos de disolventes alcohólicos pueden incluir MeOH, EtOH, propanol, 1,2-propilenglicol, clorobutanol. El ejemplo de disolventes de amida puede incluir DMF, dietilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona. El ejemplo de sulfóxido puede incluir dimetilsulfóxido.

25 Para la purificación de apixabán, puede disolverse en DMF y puede añadirse agua como antidisolvente.

El apixabán puede prepararse de manera que el compuesto de fórmula (8), imp-A e imp-6 sea menos del 0,1% p/p de apixabán, medido mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución).

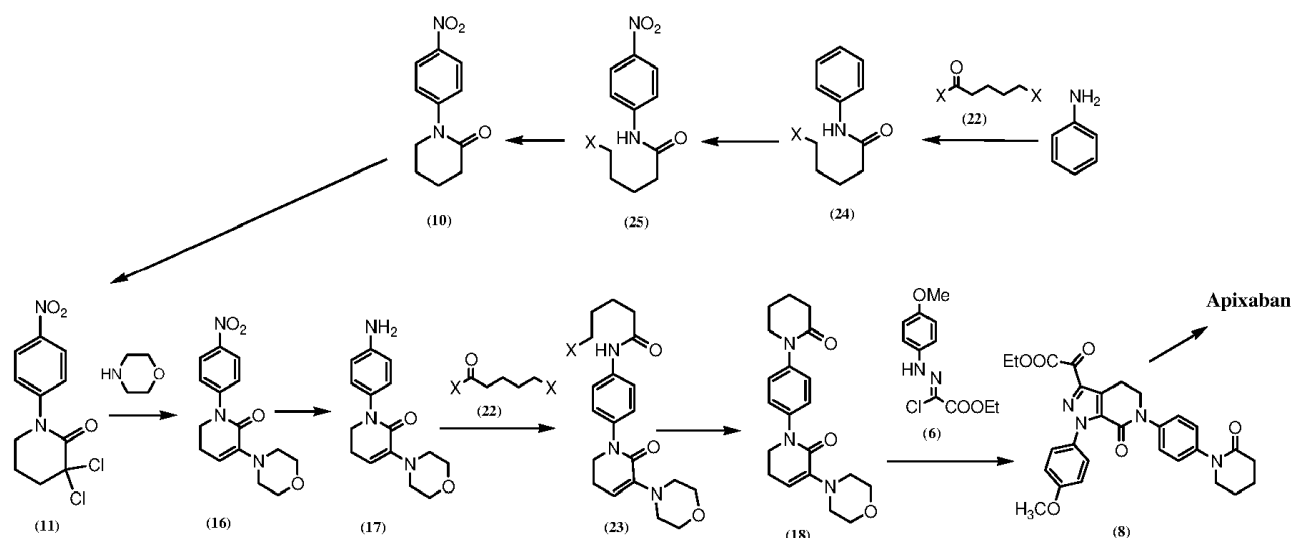
30 El producto se aísla por medios convencionales, por ejemplo, ya sea filtración directa del producto sólido o adición de antidisolvente seguida de filtración del producto, o evaporación total o parcial del disolvente y recuperación del producto.

El producto obtenido puede purificarse opcionalmente por medios convencionales, tales como recristalización en un disolvente adecuado o mezcla(s) de disolventes, recristalización utilizando mezcla(s) disolvente-antidisolvente, resuspensión en disolvente o mezcla(s) de disolvente, tratamiento con una base o un ácido.

35 La forma de apixabán N-1 puede recuperarse mediante una de las técnicas conocidas, tal como filtración o centrifugación, preferiblemente filtración.

En los siguientes ejemplos, se enumeran algunos productos de síntesis como si se hubieran aislado como residuo. Un experto en la técnica entenderá que el término "residuo" no limita el estado físico en el que se aisló el producto y puede incluir, por ejemplo, un sólido, aceite, espuma, una goma de mascar, jarabe, y similares.

El procedimiento para producir apixabán comprende procedimientos para producir compuestos de fórmula (8), (10), (11), (16), (17), (18), (23), (24) y (25) tal como se describió anteriormente y se representa esquemáticamente como se muestra a continuación:



- 5 Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a la comprensión de la invención, y no se debe interpretar que limitan de ningún modo la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a continuación. La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de apixabán que carece de reacción de Ullmann.

Ejemplos:

Ejemplo -I: Síntesis de fenilamida del ácido 5-cloro-pentanoico (24)

- 10 Se añadió una solución de cloruro de 5-clorovaleroilo (CVC, 174 g, 1,12 mol) en dicloruro de metileno (MDC) (100 ml) a la suspensión de anilina (100 g, 1,07 mol), hidróxido de sodio (52 g, 1,3 mol), TBAB (2 g) en MDC (900 ml) y agua (112 ml) a 0-5°C a lo largo de 1 hora y se llevó lentamente a de 25 a 30°C. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló a 50°C para obtener un residuo. El residuo se purificó en hexano para obtener cristales blancos de fenilamida del ácido 5-cloro-pentanoico (24). Rendimiento:
- 15 222,4 g, 97,84%

Ejemplo -IA: Síntesis de 1-(fenil)piperidin-2-ona (21) (no según la invención)

- Se añadió una solución de cloruro de 5-clorovaleroilo (CVC, 174 g, 1,12 mol) en dicloruro de metileno (100 ml) a la suspensión de anilina (100 g, 1,07 mol), hidróxido de sodio (52 g, 1,3 mol), TBAB (2 g) en dicloruro de metileno (900 ml) y agua (112 ml) a 0-5°C a lo largo de 1 hora. La mezcla se llevó lentamente a de 25 a 30°C y luego se añadió lentamente una solución de KOH ac. (200 g, 3,57 mol en 310 ml de agua) en 10-15 min y se agitó durante 5-6 horas a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (200 ml) y se destiló atmosféricamente a 50°C para obtener un residuo. Se añadieron tolueno (200 ml) y hexano (600 ml) al residuo y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La suspensión resultante se enfrió gradualmente hasta 0-5°C y se filtró. El sólido se secó a aproximadamente 50°C para proporcionar el producto deseado como cristales blancos. Rendimiento: 185 g, 97,36%
- 20
- 25 Pureza: 99,55% P.f.-98-100°C

Ejemplo -II: Preparación de 1-(4-nitrofenil)piperidin-2-ona (10) (no según la invención)

- Se añadió gota a gota ácido nítrico frío (70%, 54 g, 0,6 mol) a la solución enfriada previamente del ejemplo-IA (100 g, 0,57 mol) en 160 ml de ácido sulfúrico a 0-5°C a lo largo de 1-2 horas. Una vez completada la adición, la masa de reacción se inactivó sobre agua-hielo y se agitó durante 1 h. Se separó el sólido por filtración, se lavó con agua fría (65 ml x 3 veces), se descargó y se secó a 50-60°C en un horno de aire caliente durante aproximadamente 5-6 horas. Se obtuvo un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 100,5 g, 80%. El producto puede purificarse opcionalmente en IPA para dar un sólido blanquecino.
- 30

Ejemplo IIA: 5-cloro-N-(4-nitrofenil)pentanamida (25):

- El compuesto del ejemplo IIA se preparó mediante un método análogo al descrito en el ejemplo n.º II utilizando 5-cloro-N-fenilpentanamida como producto de partida.
- 35

Ejemplo -IIB: Preparación de 1-(4-nitrofenil)piperidin-2-ona (10)

El compuesto del ejemplo IIB se preparó mediante un método análogo al descrito en el ejemplo n.º IA para la reacción de ciclación usando 5-cloro-N-(4-nitrofenil)pentanamida como producto de partida.

Ejemplo-III: Síntesis de 3-morfolin-1-(4-nitrofenil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (16)

5 Se añadió lentamente PCl_5 (212,5 g, 1,02 mol) a una solución del producto del ejemplo-II (75 g, 0,340 mol) en tolueno (225 ml) a 25-30°C. La mezcla resultante se calentó gradualmente hasta 75-80°C durante 1 h y se vertió en agua hielo (1 l), manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La masa inactivada se agitó a 0-5°C durante 1 h y se filtró con succión. El producto de color amarillo pálido se secó en un horno de aire a 55-60°C durante 6-8 h. El producto secado se disolvió en DMF (130 ml) y morfolina (130 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 60°C y se añadió agua a la masa de reacción a la misma temperatura. La suspensión resultante se filtró con succión, se lavó con agua para obtener un sólido amarillo. La recristalización del sólido en MeOH proporcionó el producto deseado como un sólido blanquecino. Rendimiento: 85,73 g, 83,0%; P.f. 158-160°C

Ejemplo -IV: 1-(4-Aminofenil)-3-morfolin-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (17)

15 Se añadió gota a gota hidrato de hidrazina al 80% (60 g, 1,19 mol) a alrededor de 60-65°C a la solución que contenía el producto del ejemplo-III (50 g, 0,16 mol), níquel Raney (1 g, 2%) en EtOH (750 ml) y agua (150 ml). Una vez completada la adición, se agitó durante 30 min a la misma temperatura y se llevó hasta temperatura ambiente. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, se concentró a vacío, se añadió EtOAc (100 ml) y se filtró con succión. Se secó la torta húmeda en un horno de aire para obtener el producto deseado como un sólido de color crema. Rendimiento: 43 g; 95,55%

Ejemplo-V: Síntesis de [4-(5-morfolin-4-il-6-oxo-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloropentanoico (23)

20 Se añadió una solución de cloruro de 5-clorovaleroilo (CVC, 82 g, 0,5273 mol) en MDC (100 ml) a la suspensión del producto del ejemplo-IV (125 g, 0,4573 mol), hidróxido de sodio (22 g, 0,55 mol), TBAB (3,75 mol) g) en MDC (1150 ml) y agua (49 ml) a 0-5°C a lo largo de 1 h. La mezcla se llevó lentamente hasta de 25 a 30°C, se añadieron 300 ml de agua a la masa de reacción y se agitó durante 10 min. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló atmosféricamente a 50°C para obtener un residuo. El residuo se purificó en EtOAc para obtener un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 172 g, 96,08%

Ejemplo-VA: Síntesis de 3-Morfolin-1-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (18)

30 Se añadió una solución de cloruro de 5-clorovaleroilo (CVC, 82 g, 0,5273 mol) en MDC (100 ml) a la suspensión del producto del ejemplo-IV (125 g, 0,4573 mol), hidróxido de sodio (22 g, 0,55 mol), TBAB (3,75 g) en MDC (1150 ml) y agua (49 ml) a 0-5°C a lo largo de 1 hora. La mezcla se llevó lentamente hasta de 25 a 30°C, y luego la solución ac. de KOH (187 g, 3,33 mol en 311 ml de agua) se añadió lentamente en 10-15 min y se agitó durante 8-10 h a temperatura ambiente. Se añadieron 300 ml de agua a la masa de reacción y se agitó durante 10 min. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (300 ml) y se destiló a 50°C para obtener un producto sólido. La recristalización del sólido en EtOAc proporcionó el producto deseado como un sólido de color beige. Rendimiento: 153 g, 94,27% Pureza: 98+%; P.f. 204-206°C.

Ejemplo-VI: (Z)-Etil 2-cloro-2-(2-(4-metoxifenil)hidrazon)acetato (6)

40 Se añadió ácido clorhídrico (35-36%, 60 ml, 0,6 mol) a una solución de 4-metoxianilina (24,6 g, 0,2 mol) en agua (120 ml) a de -5 a 0°C. Se añadió gota a gota a la mezcla una solución de nitrito de sodio (16,6 g, 0,24 mol) en agua (80 ml) por debajo de 0°C. Luego, la solución de reacción se agitó durante 30 min a 0°C, seguido de la adición de acetato de sodio (32,8 g, 0,40 mol) hasta pH 5-6. A esto, se le añadió gota a gota una solución de 2-cloroacetoacetato de etilo (28 ml, 32,8 g, 0,2 mol) en MeOH (300 ml) manteniendo la temperatura entre 0-5°C. La solución resultante se agitó a 25-30°C durante 4-6 h; se concentró a vacío a baja presión, y el residuo así obtenido se disolvió en agua (100 ml) y EtOAc (200 ml). Se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró hasta la fase residual. La recristalización del producto en EtOAc proporcionó el producto puro como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 39,4 g, 77%

Ejemplo-VII: Etil-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato (8)

50 Se añadieron el producto del ejemplo-VA (14,2 g, 0,04 mol), TEA (17 ml, 0,12 mol) y yoduro de potasio (KI) (0,64 g, 0,004 mol) a una solución del producto del ejemplo-VI (11,3 g, 0,044 mol) en EtOAc (200 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 6 h a reflujo y luego se enfrió hasta 0°C. A la mezcla resultante se le añadió gota a gota ácido clorhídrico 4,0 N (50 ml, 0,02 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se añadió agua (100 ml) a la mezcla para separar la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y luego los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron hasta sequedad. La recristalización del residuo en EtOAc y el secado a vacío proporcionó un sólido de color crema. Rendimiento: 14,6 g, 75%

Ejemplo-VIII: Síntesis de etil-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato (8)

5 Se añadieron producto del ejemplo-VA (14,2 g, 0,04 mol), TEA (17 ml, 0,12 mol) y KI (0,64 g, 0,004 mol) a una solución del producto del ejemplo-VI (11,3 g, 0,044 mol) en MDC (80 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 42-45°C durante 12-15 horas y luego se enfrió hasta 0°C. A la mezcla resultante se le añadió gota a gota ácido clorhídrico 4,0 N (50 ml, 0,02 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2-4 h. A continuación, se añadió agua (100 ml) a la mezcla para separar la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con MDC, 50 ml y luego los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 100 ml) y se concentraron hasta sequedad. La recristalización del residuo en EtOAc y el secado a vacío proporcionó el producto en forma de un sólido de color crema. Rendimiento: 16,58 g, 85%. Pureza: 99,5+%

Ejemplo-IX: Síntesis del compuesto de fórmula (I): 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida: [apixabán] (1)

15 Se calentaron la mezcla de producto del ejemplo-VIII (25 g, 0,051 mol) y la solución metanólica de amoníaco (200 ml, 15-18%, p/p) a 65-70°C en un autoclave durante 24 h. El disolvente se evaporó a baja presión y el residuo sólido obtenido se suspendió en 175 ml de agua y se dejó en agitación durante 2 h. El sólido se filtró a través de un embudo Buchner y se lavó con agua (50 ml x 2), se secó a vacío a 60°C para proporcionar el producto deseado. Rendimiento: 21,5 g, 91,48%;

Ejemplo-X: Preparación de apixabán de fórmula (I), forma cristalina N-1 (no según la invención): El obtenido

20 Se disolvió apixabán (25 g) en una mezcla de MeOH y DMF [(7:3), 650 ml] a aproximadamente 70°C. Después de enfriar la masa de reacción, el producto cristalizado se recogió por filtración y se secó a vacío a 70°C durante 12 h para producir 20 g de Apixabán. XRPD: picos principales en 2θ: 8,4, 10,0, 10,50, 11,2, 12,3, 12,8, 13,9, 15,16, 16,2, 16,9, 18,4, 18,8, 19,5, 21,1, 21,5, 22,2, 24,7, 25,3, 25,9, 26,9, 27,7, 28,6, 29,2, 29,9, 30,6, 31,7, 32,7 y 34,9 ° en valor 2 theta. Como en la Figura n.º 1.

Ejemplo-XI: Preparación de apixabán de fórmula (I), forma cristalina N-1: (no según la invención) Apixabán

25 Se disolvió (25 g) en DMF (200 ml) a una temperatura de aproximadamente 70-75°C. A esto se añadió agua (300 ml) como antidisolvente. El producto cristalizado se recogió por filtración y se secó a vacío a 70°C durante 12 horas para producir 22,5 g de Apixabán. Pureza: 99,7+%, impureza máxima única NMT 0,05 p/p. XRPD: picos principales en 2θ: 8,4, 10,0, 10,50, 11,2, 12,3, 12,8, 13,9, 15,16, 16,2, 16,9, 18,4, 18,8, 19,5, 21,1, 21,5, 22,2, 24,7, 25,3, 25,9, 26,9, 27,7, 28,6, 29,2, 29,9, 30,6, 31,7, 32,7 y 34,9 ° en valor 2 theta. Como en la Figura N.º 1.

30

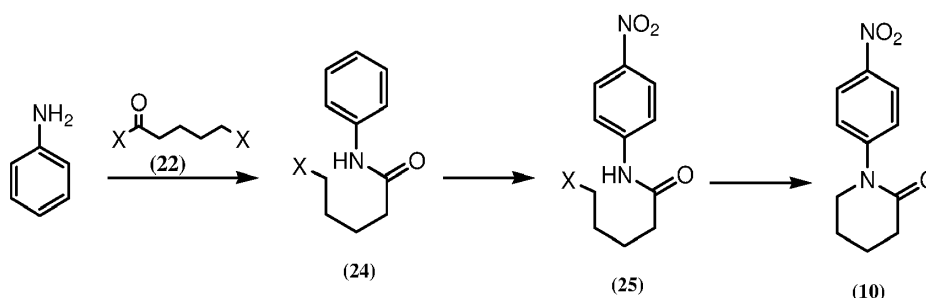
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (10) que comprende las etapas de:

a. hacer reaccionar anilina con el compuesto de fórmula (22) en presencia de una base inorgánica o solución acuosa de base inorgánica o en ausencia de cualquier base para obtener el compuesto de fórmula (24) en donde X es un grupo saliente;

b. nitrar el compuesto de fórmula (24) para obtener el compuesto de fórmula (25) en presencia de ácido nítrico en ácido sulfúrico o ácido acético; y

c. ciclar el compuesto de fórmula (25) en presencia de una base inorgánica o solución acuosa de base inorgánica o en ausencia de cualquier base para obtener el compuesto de fórmula (10):

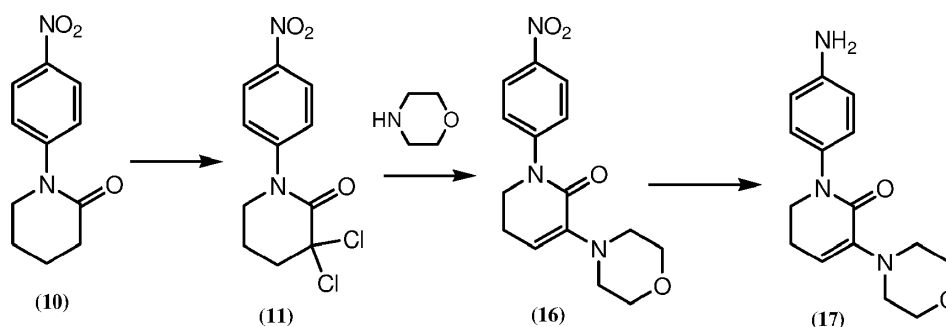


2. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de aminomorfolina de fórmula (17) que comprende un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (10) según la reivindicación 1 y que además comprende las etapas de:

d. hacer reaccionar el compuesto de fórmula (10) con un agente clorante en presencia de un disolvente no halogenado para obtener el compuesto de fórmula (11);

e. hacer reaccionar el compuesto de fórmula (11) con morfolina opcionalmente en presencia de disolvente para obtener una nitromorfolina de fórmula (16); y

f. reducir la nitromorfolina de fórmula (16) en presencia de un hidrato de hidracina con una cantidad catalítica de níquel Raney para obtener el compuesto de fórmula (17):



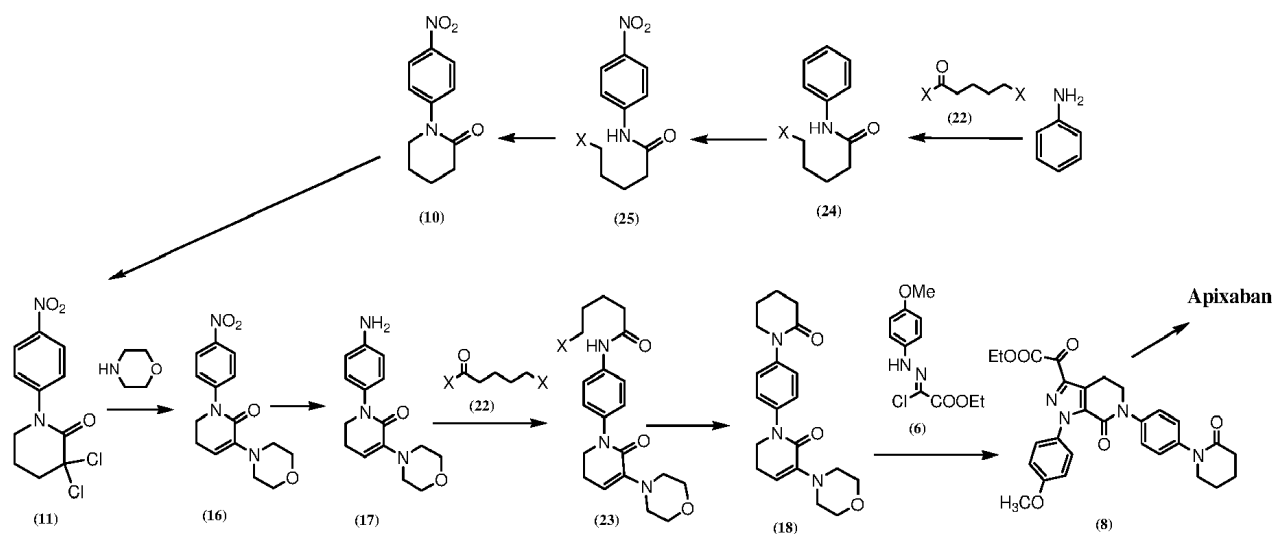
3. Un procedimiento para la preparación de apixabán que comprende un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (17) según la reivindicación 2 y que además comprende las etapas de:

g. hacer reaccionar el compuesto de aminomorfolina de fórmula (17) con el compuesto de fórmula (22) en presencia de una base inorgánica o solución acuosa de base inorgánica o en ausencia de cualquier base para obtener un compuesto de amida de fórmula (23) en donde X es un grupo saliente;

h. ciclar el compuesto de amida de fórmula (23) en presencia de una base inorgánica o solución acuosa de base inorgánica para obtener un compuesto de lactama de fórmula (18);

i. hacer reaccionar el compuesto de hidrazona de fórmula (6) con el compuesto de lactama de fórmula (18) en presencia de un disolvente y una base para obtener el compuesto éster de fórmula (8); y

j. convertir el compuesto éster de fórmula (8) en apixabán en presencia de amoníaco metanólico anhidro:



4. El procedimiento según cualquier reivindicación anterior, en donde la base inorgánica se selecciona del grupo que consiste en carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidrato de litio, hidrato de potasio, hidrato de sodio, hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio o una solución acuosa de los mismos y mezcla(s) de los mismos.
5. El procedimiento según cualquier reivindicación anterior, en donde la etapa c se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en MDC, tolueno, acetato de etilo, acetato de metilo, CHCl_3 , clorobenceno, DMF, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, THF, dioxano y mezcla(s) de los mismos.
6. El procedimiento según cualquier reivindicación anterior, en donde la etapa c se lleva a cabo en presencia de un catalizador de transferencia de fase seleccionado del grupo que consiste en cloruro de metiltridecilaonio, cloruro de trimetilaonio, bromuro de tetrabutilaonio, bromuro de dimetiletilhexadecilaonio, yoduro de etiltripentilaonio, cloruro de benciltrimetilaonio, bromuro de hexadeciltributilfosfonio.
7. El procedimiento según cualquier reivindicación anterior, en donde el grupo saliente X se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, I, F, metanosulfato, mesilato, triflato, tosilato y grupo terc-butildimetilsililoxilo.
8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en donde el disolvente no halogenado se selecciona del grupo que consiste en tolueno, xileno, benceno, ácido acético, acetato de etilo, THF, metil t-butil éter, metiletilcetona, dioxano y mezcla(s) de los mismos.
9. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en donde el agente clorante se selecciona del grupo que consiste en SOCl_2 , PCl_3 , PCl_5 .
10. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2-9, en donde el disolvente usado en la etapa e es N-metilpirrolidona o DMF.
11. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2-10, en donde la etapa f se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado de agua, IPA, EtOH, MeOH, n-propanol o soluciones acuosas de los mismos o mezcla(s) de los mismos en un intervalo de temperatura de 50°C a 75°C.

