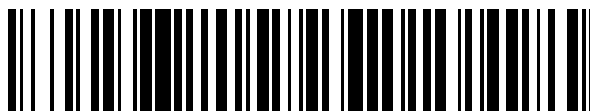


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 827 459**

51 Int. Cl.:

**C07D 71/0**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2016** E 16460019 (9)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020** EP 3228619

54 Título: **Procedimiento para la preparación de apixaban**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.05.2021**

73 Titular/es:

**ZAKLADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA SA  
(100.0%)  
Ul. Pelplinska 19  
83-200 Starogard Gdanski, PL**

72 Inventor/es:

**PIOTRKOWSKA, BARBARA;  
SZULC, MARCIN y  
KRZYZANOWSKI, MARIUSZ**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 827 459 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de apixaban

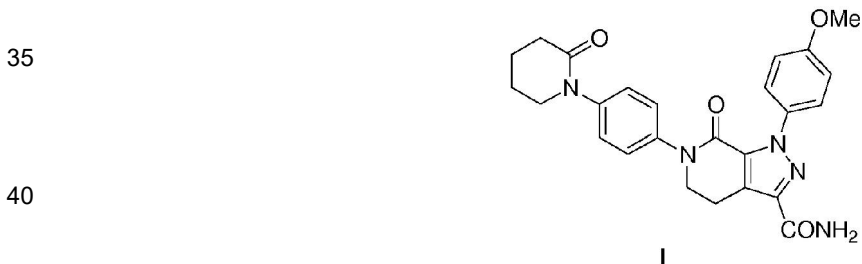
5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un agente farmacéutico y particularmente a un procedimiento para preparar apixaban.

10 El apixaban es un anticoagulante que se usa para el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y los eventos tromboembólicos venosos. El medicamento se prescribe a menudo para tratar indicaciones relacionadas con la coagulación de la sangre. Por ejemplo, el apixaban se usa para reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares y embolias en pacientes que presentan fibrilación auricular no valvular y en la profilaxis de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

15 El apixaban se clasifica como un inhibidor directo del factor Xa. El factor Xa actúa mediante la escisión de la protrombina en dos sitios (enlaces arginina-treonina y arginina-isoleucina), y estos eventos de hidrólisis producen trombina activa. La trombina es un componente importante responsable de la coagulación de la sangre y, por tanto, cualquier reducción en su concentración plasmática reduce el riesgo de un evento adverso de coagulación de la sangre. El procedimiento de escisión se describe como optimizado cuando el factor Xa forma un complejo con el cofactor V activado en el complejo de protrombinasa, aunque ambos procedimientos también ocurren de forma independiente. Por tanto, el factor Xa es esencial para la propagación aguas abajo de la cascada de la coagulación, al mediar la liberación de trombina. Por lo tanto, para los pacientes con riesgo de experimentar un evento adverso de coagulación de la sangre, la inhibición del factor Xa proporciona un respiro como una diana farmacológica de molécula pequeña.

25 Los inhibidores químicos actúan mediante el bloqueo del sitio activo del factor Xa tanto en el plasma sanguíneo como en el complejo de protrombinasa. En consecuencia, se reducen tanto la producción normal de trombina (a través de la escisión enzimática de dos sitios en la protrombina) como los niveles de trombina. Esta reducción repercute en la producción aguas abajo de fibrina y en la activación plaquetaria, de este modo, se reduce la capacidad innata de coagulación de la sangre.

30 El apixaban se nombra (1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida. El compuesto se representa estructuralmente en la Fórmula I.



45 El apixaban (BMS-562247) es comercializado por Bristol-Myers Squibb and Pfizer con el nombre comercial Eliquis®. El fármaco se formula como una tableta oral recubierta con película en cantidades de 2,5 mg o 5 mg.

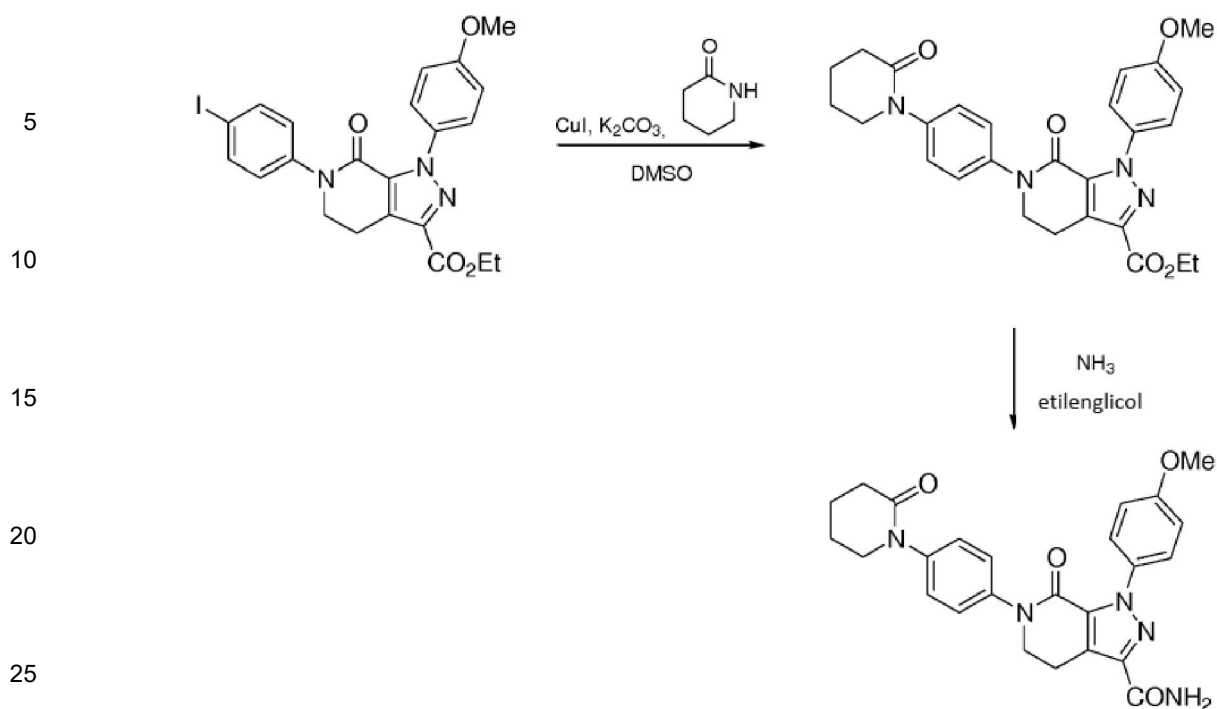
50 El documento WO 03/049681 divulga un procedimiento de síntesis de apixaban, donde el precursor ácido del apixaban se hace reaccionar con cloroformiato de isobutilo y un agente de liberación de aminas, dando como resultado un rendimiento final de apixaban igual al 70 %.

Un procedimiento adicional se divulga en los documentos WO 2016/020711 y CN104045637 donde el apixaban se obtiene en una reacción del precursor ácido de apixaban con carbonildiimidazol y una amina.

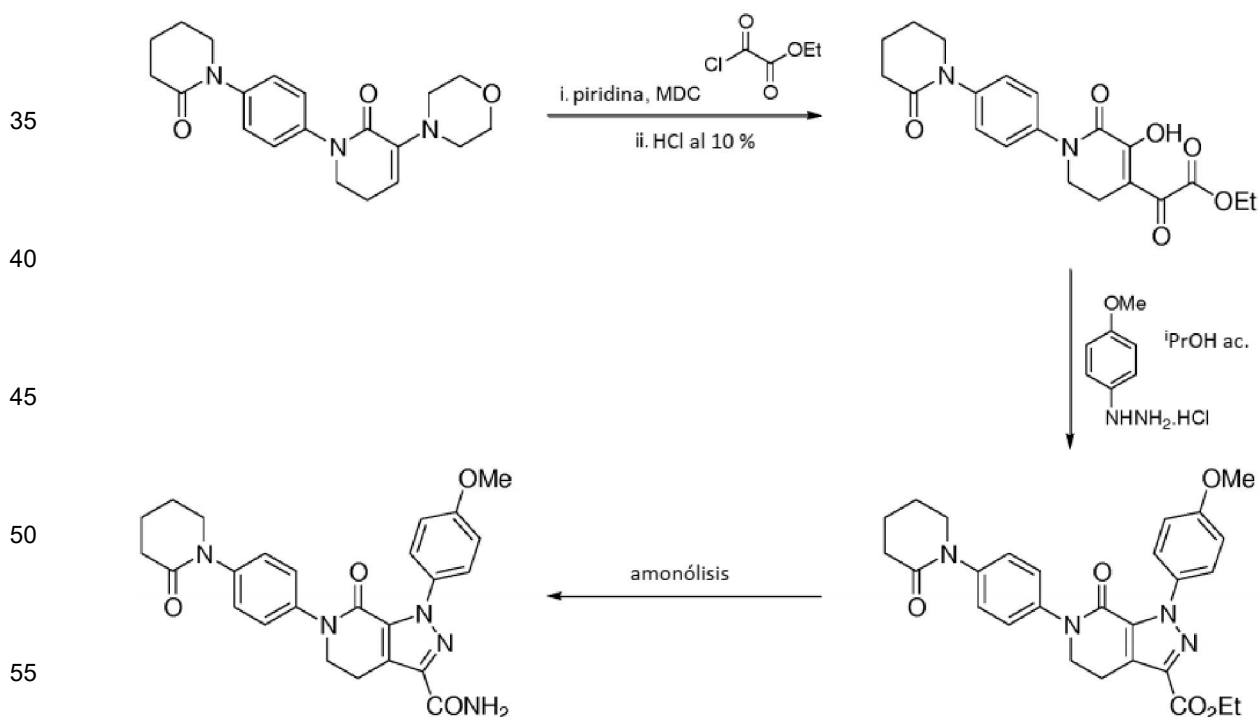
55 Otro procedimiento para obtener apixaban se divulga en el documento CN103992314 e implica el uso de cloroformiato de terc-butilo en la síntesis de apixaban con un rendimiento del 70 %.

60 El documento US 7,371,761 divulga un procedimiento que implica una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metales entre un yoduro aromático y 2-piperidinona, seguida de amonólisis para producir apixaban crudo, como sigue:

65



El documento WO 2014/072884 divulga una síntesis de apixaban que utiliza un derivado de fenilhidrazina y un  $\alpha$ -cetoéster. El procedimiento es como sigue:



En los documentos US 7,371,761, WO 2014/072884 y varias síntesis reportadas en la técnica, la etapa sintética de terminación se basa en la conversión de un éster en una amida primaria (una reacción de amonólisis). Se sabe que la etapa de amonólisis es caprichosa y, a menudo, se proporciona apixaban con un rendimiento y una pureza menos que satisfactorios. En consecuencia, después de la conversión en la amida primaria, el compuesto se somete a múltiples protocolos de purificación. Típicamente, el apixaban crudo se purifica primero mediante cromatografía en columna y, en segundo lugar, mediante una etapa de recristalización. Al igual que con la etapa de amonólisis per se, el rendimiento del material recuperado de la etapa de recristalización también es menos que satisfactorio. Tales

limitaciones de síntesis y de procedimiento a menudo son fatales para la progresión de un procedimiento desde el laboratorio hasta una planta de fabricación de productos químicos a gran escala.

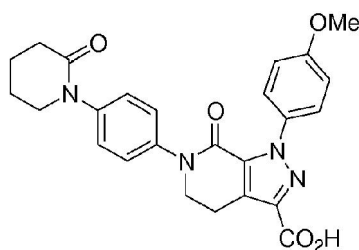
La metodología de síntesis empleada para producir cantidades de varios kilogramos de un ingrediente farmacéuticamente activo aprobado por el mercado difiere en gran medida de las metodologías empleadas en la etapa de descubrimiento. Las campañas de descubrimiento de fármacos en etapa temprana típicamente requieren la producción de 5–10 mg de material (por molécula de interés). Esta cantidad permite una caracterización completa de los parámetros físicos y químicos y, además, representa una cantidad viable para su uso en la evaluación biológica. Los profesionales de la síntesis química que actúan a nivel de descubrimiento, generalmente no evalúan si una ruta de síntesis tomada para acceder a una molécula de interés es realmente escalable.

La síntesis química a gran escala (o química de procedimiento) se refiere al desarrollo, optimización y producción de cantidades de varios kilogramos y varias toneladas de ingredientes farmacéuticamente activos y productos químicos especializados a granel. En consecuencia, y debido a las economías de escala, cualquier pequeña mejora en una reacción o parámetro de purificación dado es particularmente significativa económicamente. Por lo tanto, la optimización de una síntesis a gran escala que proporcione, por ejemplo, un aumento en el rendimiento químico, disminución en el tiempo de reacción, disminución en la temperatura de reacción, disminución en la cantidad de catalizador o solvente usado, aumento en la preferencia de los reactivos, reducción en la formación de productos secundarios, una síntesis más benigna para el medio ambiente o un aumento en la pureza química es de interés tanto para los fabricantes como para los proveedores de productos químicos. Además, las etapas de optimización que reducen la necesidad de purificaciones múltiples o difíciles de realizar son particularmente beneficiosas. La cromatografía en columna convencional y la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) son técnicas omnipresentes y se asemejan a la piedra angular del arsenal de purificación de descubrimiento del químico. Desafortunadamente, estas técnicas no son adecuadas para la producción de cantidades de varios kilogramos y varias toneladas, sin embargo, aunque no se desee, tales purificaciones deberán realizarse si el objetivo es de alto valor y no existe una alternativa factible. En consecuencia, cualquier mejora en la facilidad de purificación o aislamiento, a través de la fusión (en la que dos o más transformaciones de síntesis previamente independientes convergen en un procedimiento "único" y, por tanto, solo requieren una etapa de purificación) de procedimientos de síntesis, o la identificación de un intermediario para la recristalización, la precipitación o la eliminación de impurezas mediante la conversión en un intermediario transitorio, o la sustitución por un reactivo más barato, más ecológico o menos tóxico, proporciona un objetivo atractivo y económicamente conveniente. En situaciones donde los procedimientos de purificación más tradicionales producen resultados deficientes o inadecuados, es necesario que se requieran soluciones más innovadoras.

Sin embargo, el logro práctico de cualquiera de tales objetivos no es sencillo, e incluso la optimización cuidadosa de los parámetros individuales de una etapa de síntesis o purificación a menudo no proporcionará una ventaja viable dentro de un procedimiento de producción general.

Aunque se establecen las síntesis de apixaban, aún permanece la necesidad en la técnica de mejorar la síntesis general del apixaban, mejorar la purificación del apixaban y aumentar la pureza del apixaban.

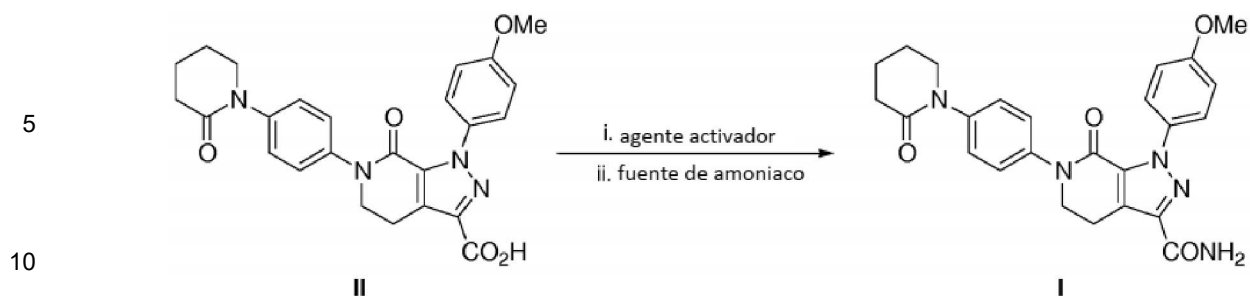
Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar apixaban, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II,



II

con cloruro cianúrico como agente activador de ácidos carboxílicos y fuente de amoníaco.

La reacción de la presente invención proporciona una transformación de un resto de ácido carboxílico en un resto de amida primaria. Tal reacción podría describirse como una interconversión de grupos funcionales, y la reacción se representa como la conversión de un compuesto de la fórmula II en un compuesto de la fórmula I (apixaban).



15 El uso de ácidos carboxílicos en la síntesis química es muy extendido, al igual que su presencia en moléculas de interés biológico y farmacéutico. Sin embargo, desde un punto de vista de síntesis, los ácidos carboxílicos son inherentemente malos electrófilos y, por lo tanto, son relativamente inertes y resistentes al ataque nucleofílico. La falta de electrofilicidad del átomo de carbono del carbonilo se debe a la presencia del grupo -OH del ácido carboxílico unido directamente a él. Aunque es electronegativo per se, el átomo de oxígeno es capaz de deslocalizar la densidad de electrones a través de formas de resonancia y, por tanto, el carbono del carbonilo es rico en electrones, es decir, no electrofílico.

20 Con el fin de combatir la baja reactividad, se han desarrollado procedimientos dentro de la técnica para aumentar la electrofilicidad de varios grupos funcionales. De todos los enfoques para mejorar la electrofilicidad de los ácidos carboxílicos, el uso de agentes activadores es el más frecuente, y pueden encontrarse muchos ejemplos en la química de péptidos tanto automatizada como de laboratorio. Tales agentes activadores pueden describirse como agentes activadores de ácidos carboxílicos o agentes activadores para ácidos carboxílicos.

25 Los agentes activadores pueden coordinarse con el grupo ácido carboxílico y desactivar el grupo -OH (al evitar la resonancia en el carbono del carbonilo y, por tanto, aumentar la electropositividad en el carbono) o los agentes pueden reemplazar el -OH del ácido carboxílico con una especie más reactiva, por ejemplo, mediante la transformación de un ácido carboxílico en una especie de cloruro de acilo o acil imidazol más reactiva (es decir, un sintón de ácido carboxílico activado).

30 El término "sintón", como se usa en relación con la presente invención, se usa para referirse a un bloque estructural químico usado para realizar una operación de síntesis.

35 Los agentes activadores para ácidos carboxílicos son conocidos en la técnica y pueden dividirse en varias clases debido a su composición química, por ejemplo, reactivos generadores de cloruro de acilo (es decir, fuentes de cloro nucleofílico (Cl<sup>-</sup>)), anhídridos de ácidos, imidazoles de acilo, aciliminocianoacetatos, *N*-benzotriazoles sustituidos (por ejemplo, HOBt, HATU, BOP, PyBOP) y carbodiimidias (por ejemplo, DCC).

40 Es importante señalar que, de acuerdo con la presente invención, los reactivos que son capaces de transformar un ácido carboxílico (por ejemplo, el ácido carboxílico contenido en el compuesto de la fórmula II) en un éster no se consideran agentes activadores para ácidos carboxílicos. Los agentes activadores de ácidos carboxílicos reaccionan per se con ácidos carboxílicos para proporcionar un sintón de ácido carboxílico activado. Dentro de la técnica, los ésteres alifáticos simples (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo) y aromáticos simples (por ejemplo, benzoilo), aunque muestran una reactividad electrofílica adicional en comparación con los ácidos carboxílicos, no se consideran sintones de ácidos carboxílicos activados. Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se considera que los reactivos usados para realizar reacciones de esterificación catalizadas por ácido (por ejemplo, ácido y un alcohol alifático o aromático, por ejemplo, ácido clorhídrico y metanol) no entran dentro del ámbito del término "agente activador de ácidos carboxílicos".

45 Ejemplos típicos de agentes activadores de ácidos carboxílicos incluyen, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b] piridinio (HATU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP) y derivados relacionados con el benzotriazol, hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBrop), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl), cloruro difenilfosfínico (DPP-Cl) difenilfosfinato de pentafluorofenilo (FDPP), *N*, *N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC), carbonildiimidazol (CDI), *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1,3-bis(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)carbodiimida (BDCC), dimetilaminopiridina (DMAP), (hidroxiimino)cianoacetato de etilo (Oxyrna), (Hexafluorofosfato de 1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxil)dimetilamino-morfolino-carbenio (COMU), cloruro de oxalilo, cloruro de oxalilo y DMF catalítico, cloruro de tionilo, cloruro de tionilo y DMF catalítico, oxiclorigeno de fósforo, cloruro de cianuro, fosgeno, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, trifenilfosfina y tetracloruro de carbono, azida sódica y tifenilfosfina o catalizador tricloroacetamida y difenilfosforilazida. Al actuar a través de mecanismos químicos similares, la formación de anhídridos mixtos también puede activar el grupo ácido carboxílico, típicamente tales procedimientos implican el uso de agentes activadores que incluyen derivados de cloroformiato, por ejemplo,

cloroformiato de etilo y cloroformiato de bencilo y derivados de quinolina, por ejemplo, *N*-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ).

De acuerdo con la presente invención, se usa cloruro cianúrico como agente activador.

La activación de ácidos carboxílicos (es decir, el ácido carboxílico contenido dentro del compuesto de la fórmula II) para formar cloruros de acilo puede realizarse en presencia o ausencia de una base.

El agente activador usado junto con la presente invención proporciona típicamente apixaban con un rendimiento superior al 80 %, es decir, para la etapa de conversión de  $-\text{CO}_2\text{H}$  + agente activador, en  $-\text{CONH}_2$ .

De acuerdo con la presente invención, se usa cloruro cianúrico como agente activador de ácidos carboxílicos en presencia de una base que contiene alquilamina. Las bases típicas que contienen alquilamina adecuadas para su uso dentro de la presente invención incluyen trimetilamina, trietilamina, tributilamina, triisobutilamina o diisopropiltilamina, piperidina, morfolina, *N*-metilmorfolina y piperazina. Se prefiere más cuando la *N*-metilmorfolina es una base que contiene alquilamina.

Después de la activación del ácido carboxílico, por ejemplo, mediante la conversión del resto de ácido carboxílico en un resto de cloruro de acilo, el grupo activador debe sufrir el desplazamiento por un nucleófilo. Con el fin de generar la amida primaria presente en la estructura del apixaban, se requiere, por tanto, un nucleófilo que puede transferir un grupo  $\text{NH}_2$ .

Las fuentes de amoniaco pueden transferir un grupo  $\text{NH}_2$  según lo requerido por la presente invención. El amoniaco ( $\text{NH}_3$ ) es un nucleófilo adecuado para la adición a un ácido carboxílico activado, por ejemplo, un cloruro de acilo para generar así una amida primaria. Tomando un cloruro de acilo como ejemplo particular, una sola molécula de amoniaco puede añadirse al átomo de carbono del carbonilo del cloruro de acilo y desplazar el cloro como un anión cloruro. Después, el grupo  $-\text{NH}_3^+$  resultante (ahora adjunto al carbonilo) experimenta una reacción con el anión cloruro previamente desplazado. El cloruro reacciona con  $-\text{NH}_3^+$  para generar el apéndice  $-\text{NH}_2$  de amida primaria deseado y una molécula de HCl.

De acuerdo con la presente invención, las fuentes adecuadas de amoniaco incluyen hidróxido de amonio y amoniaco gaseoso.

El hidróxido de amonio también se conoce como solución de amoniaco, agua de amoniaco, licor amoniacal, licor de amoniaco, agua de amoniaco, amoniaco acuoso y a menudo se denota por  $\text{NH}_3(\text{ac})$  en la nomenclatura química. El nombre hidróxido de amonio sugiere una composición alcalina que comprende  $[\text{NH}_4^+][\text{OH}^-]$ , sin embargo, no es posible aislar una muestra de  $\text{NH}_4\text{OH}$  porque los iones no comprenden una fracción significativa de la cantidad total de amoniaco en agua. Más precisamente, una solución 1 molar de amoniaco contiene aproximadamente 0,4 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$  (amonio), el resto está presente como  $\text{NH}_3(\text{ac})$ .

El amoniaco gaseoso también es adecuado para su uso de acuerdo con la presente invención. Típicamente, después de la reacción de un compuesto de fórmula II con un agente activador de ácidos carboxílicos, puede burbujearse amoniaco gaseoso en la solución de reacción con el fin de desplazar o reaccionar con el ácido carboxílico activado, para generar la amida primaria deseada.

Aparte del uso de amoniaco molecular, existen otros reactivos en la técnica que son capaces de suministrar un grupo  $-\text{NH}_2$  tras la reacción con un derivado de ácido carboxílico activado. En función de las transformaciones aguas abajo y las funcionalidades existentes dentro de una molécula de interés, los sintones protegidos ( $\text{NH}_2$ ) también pueden usarse para reaccionar con ácidos carboxílicos activados. Por ejemplo, puede usarse bencilamina, y seguido de la reacción de adición, el grupo bencilo puede escindirarse con hidrógeno para exponer una amida primaria.

De acuerdo con la presente invención, se prefiere cuando la fuente de amoniaco es hidróxido de amonio.

De acuerdo con la presente invención, el procedimiento para preparar apixaban, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con cloruro cianúrico como agente activador de ácidos carboxílicos y una fuente de amoniaco, se realiza preferentemente en un solvente (es decir, un solvente acuoso u orgánico) o una mezcla de solventes.

Se conoce en la técnica qué solvente en particular es probable que sea más apropiado y más efectivo para cada categoría de una transformación química reactiva. Por ejemplo, las transformaciones sensibles al agua o al aire requieren el uso de solventes no acuosos, no próticos tales como acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilsulfóxido diclorometano, cloroformo o *N*-metilpirrolidina. Además, las reacciones sensibles al agua o al aire también pueden requerir una atmósfera de gas inerte (para evitar que el agua atmosférica comprometa una transformación), los gases inertes típicos incluyen nitrógeno y argón. Alternativamente, las reacciones que requieren el uso de un reactivo acuoso (por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso o hidróxido de sodio acuoso) pueden requerir el uso de uno o más cosolventes orgánicos. En este contexto, se añade un cosolvente orgánico para ayudar a la

disolución o disolución parcial de un reactivo orgánico menos polar. Los cosolventes orgánicos típicos para su uso con tales reactivos acuosos incluyen tolueno, alcoholes (metanol, etanol, propanol), tetrahidrofurano y dimetilsulfóxido. En función del procedimiento particular, la única limitación con respecto a la eficacia de la reacción cuando se usan cosolventes orgánicos con solventes acuosos es el requisito de cierto grado de miscibilidad del cosolvente orgánico con el agua. Para ayudar con los problemas de miscibilidad y/o eficacia de la reacción, puede emplearse un catalizador de transferencia de fase (por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio).

De acuerdo con la presente invención, se prefiere que el procedimiento para preparar apixaban, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con cloruro cianúrico como agente activador de ácidos carboxílicos y una fuente de amoníaco, se realice en un solvente halogenado. El solvente halogenado más preferido es diclorometano.

De manera ventajosa, el procedimiento para preparar apixaban, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con cloruro cianúrico como agente activador de ácidos carboxílicos y una fuente de amoníaco, proporciona apixaban con alta pureza. Es decir, se proporciona apixaban de alta pureza en una sola etapa, lo que evita la necesidad de realizar técnicas cromatográficas que consumen mucho tiempo y que reducen los rendimientos químicos.

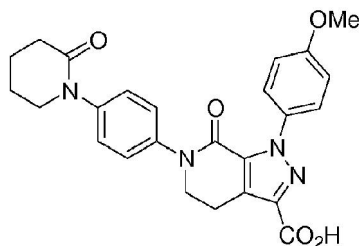
Preferentemente, el procedimiento para preparar apixaban, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con cloruro cianúrico como agente activador de ácidos carboxílicos y una fuente de amoníaco, se realiza en el que se usan de 2 a 120 equivalentes molares de una fuente de amoníaco con respecto a 1 equivalente molar de un compuesto de la fórmula II. Con mayor preferencia, se usan de 20 a 100 equivalentes molares de una fuente de amoníaco con respecto a 1 equivalente molar de un compuesto de la fórmula II.

De acuerdo con la presente invención, la cantidad de una fuente de amoníaco usada (con respecto a un compuesto de la fórmula II) proporciona suficiente amoníaco para transformar un derivado de ácido carboxílico activado en un derivado de amida primaria mientras que al mismo tiempo proporciona la amida primaria con un nivel de alta pureza. Además, de acuerdo con la presente invención, el procedimiento para preparar apixaban, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con cloruro cianúrico como agente activador de ácidos carboxílicos e hidróxido de amonio, se realiza preferentemente en el que la cantidad de hidróxido de amonio usada es suficiente para transformar un derivado de ácido carboxílico activado en un derivado de amida primaria mientras que al mismo tiempo se proporciona apixaban con un nivel de alta pureza y como el polimorfo de hidrato de apixaban (la XRPD del hidrato de apixaban se proporciona en la Figura 1).

Preferentemente, el polimorfo de hidrato de apixaban se proporciona con un nivel de alta pureza, en el que el procedimiento de la presente invención se realiza con hidróxido de amonio como fuente de amoníaco. De manera ventajosa, el uso de una fuente de amoníaco en el procedimiento de la presente invención proporciona apixaban con un alto nivel de pureza.

Tras la reacción de un compuesto de la fórmula II con cloruro cianúrico como agente activador de ácidos carboxílicos, es posible que no se realice la conversión completa en el derivado sintónico de ácido carboxílico activado. En tales circunstancias, estará presente ácido carboxílico sin reaccionar durante la reacción nucleofílica con una fuente de amoníaco. La presencia de ácido carboxílico sin reaccionar no perjudica la eficacia de la reacción. El ácido carboxílico presente dentro de cualquier compuesto (sin reaccionar) de la fórmula II estará desprotonado ( $\text{CO}_2\text{H}$  a  $\text{CO}_2^-$ ) tras la adición de la fuente de amoníaco. El evento de desprotonación altera el perfil de solubilidad del reactivo sin reaccionar y, por lo tanto, durante el procedimiento de procesamiento de la reacción, todo el compuesto de la fórmula II sin reaccionar (y en consecuencia desprotonado) residirá en un solvente acuoso. La extracción del producto de amida primaria en un solvente orgánico proporciona apixaban con un alto nivel de pureza, debido a la falta de solubilidad de cualquier material sin reaccionar en el solvente orgánico.

Por tanto, en consecuencia, con la presente invención, también se proporciona un procedimiento para la preparación de apixaban, que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula II,



II

con cloruro cianúrico como agente activador de ácidos carboxílicos y una fuente de amoníaco, en el que el apixaban se purifica al mismo tiempo por la fuente de amoníaco.

Por lo tanto, se prefiere más que los procedimientos de la presente invención comprendan además una etapa de purificación, en la que el apixaban se purifica con una fuente de amoniaco. Con la máxima preferencia, la fuente de amoniaco es hidróxido de amonio. Después de la etapa de purificación descrita, el polimorfo hidrato de apixaban se proporciona con un nivel de alta pureza.

5 También se prefiere que el procedimiento de la presente invención, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II, con cloruro cianúrico como agente activador de ácidos carboxílicos y una fuente de amoniaco, comprenda además una etapa de purificación, en la que el agente usado para la etapa de purificación es hidróxido de sodio. Después de la etapa de purificación descrita, el polimorfo hidrato de apixaban se proporciona con un nivel de alta pureza.

De manera ventajosa, los procedimientos de la presente invención proporcionan apixaban con un nivel de pureza tal que la cromatografía en columna es innecesaria.

15 Preferentemente, el procedimiento para preparar apixaban, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con cloruro cianúrico como agente activador de ácidos carboxílicos e hidróxido de amonio, se realiza en el que se usan de 2 a 120 equivalentes molares de hidróxido de amonio con respecto a 1 equivalente molar de un compuesto de la fórmula II. Con mayor preferencia, se usan de 20 a 100 equivalentes molares de hidróxido de amonio con respecto a 1 equivalente molar de un compuesto de la fórmula II.

20 Preferentemente, el procedimiento para preparar apixaban, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con cloruro cianúrico como agente activador de ácidos carboxílicos y una fuente de amoniaco, se realiza en el que se usa un exceso molar de una fuente de amoniaco con respecto a un compuesto de la fórmula II.

25 Con la máxima preferencia, el procedimiento para preparar apixaban, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con cloruro cianúrico e hidróxido de amonio, se realiza en el que se usa un exceso molar de hidróxido de amonio con respecto a un compuesto de la fórmula II.

30 Preferentemente, el procedimiento para preparar apixaban, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con cloruro cianúrico como agente activador de ácidos carboxílicos e hidróxido de amonio, se realiza en el que se usan de 2 a 120 equivalentes molares de hidróxido de amonio con respecto a 1 equivalente molar de un compuesto de la fórmula II. Con mayor preferencia, se usan de 20 a 100 equivalentes molares de hidróxido de amonio con respecto a 1 equivalente molar de un compuesto de la fórmula II.

35 De acuerdo con la presente invención, la pureza química del apixaban y sus intermedios puede realizarse y medirse mediante UPLC (cromatografía líquida de ultra rendimiento). Los solventes preferidos para analizar la pureza del apixaban mediante cromatografía líquida de ultra rendimiento (UPLC) son tampón de bicarbonato de amonio (5 mM) pH 8,6 en H<sub>2</sub>O y acetonitrilo. El análisis de UPLC puede realizarse, por ejemplo, mediante el uso de una columna Waters Acquity C18 RP de 100 x 2,1 mm, donde la detección se establece entre 200–400 nm. Los datos de pureza proporcionados por los ejemplos se adquirieron mediante el uso de las técnicas mencionadas anteriormente.

40 De acuerdo con la presente invención, el apixaban puede obtenerse mediante cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, con mayor preferencia el apixaban con alta pureza puede obtenerse mediante cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, incluso con mayor preferencia el apixaban con una pureza superior al 99,95 % (medida por UPLC) puede obtenerse mediante cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente.

45 Preferentemente, el procedimiento para preparar apixaban, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con cloruro cianúrico como agente activador de ácidos carboxílicos y una fuente de amoniaco, proporciona apixaban de alta pureza. Es decir, se proporciona apixaban de alta pureza en una sola etapa, lo que evita la necesidad de realizar técnicas cromatográficas que consumen mucho tiempo, las cuales producen a menudo rendimientos químicos reducidos.

50 Con mayor preferencia, el procedimiento para preparar apixaban, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con cloruro cianúrico como agente activador de ácidos carboxílicos e hidróxido de amonio, se realiza en el que se usan de 2 a 120 equivalentes molares de hidróxido de amonio con respecto a 1 equivalente molar de un compuesto de la fórmula II, y el procedimiento proporciona apixaban con alta pureza. Con mayor preferencia, se usan de 20 a 100 equivalentes molares de hidróxido de amonio con respecto a 1 equivalente molar de un compuesto de la fórmula II, y el procedimiento proporciona apixaban con alta pureza.

60 La pureza del apixaban también puede aumentarse mediante la realización de una etapa de recristalización.

65 De acuerdo con la presente invención, el procedimiento para la producción de apixaban puede comprender adicionalmente una etapa de recristalización. La recristalización proporciona un procedimiento favorable para la purificación, particularmente favorable cuando se realiza junto con un procedimiento industrial a gran escala. El procedimiento aprovecha las diferentes solubilidades de los compuestos. En esencia, a través de la disolución tanto de las impurezas como de los compuestos diana en un solvente apropiado, el compuesto diana o las impurezas

pueden cristalizarse selectivamente fuera de la solución. Una simple etapa de filtración y secado permite la recolección del compuesto diana, lo que evita la necesidad de técnicas de purificación más elaboradas, costosas y que consumen mucho tiempo.

5 El procedimiento de la presente invención, a pesar de proporcionar apixaban con un nivel de alta pureza, después de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con cloruro cianúrico como agente activador de ácidos carboxílicos y una fuente de amoníaco, o después de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con cloruro cianúrico como agente activador de ácidos carboxílicos y una fuente de amoníaco en el que se usan de 2 a 120 equivalentes molares de una fuente de amoníaco con respecto a 1 equivalente molar de un compuesto de la fórmula II, o después de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con cloruro cianúrico como agente activador de ácidos carboxílicos e hidróxido de amonio en el que se usan de 2 a 120 equivalentes molares de hidróxido de amonio con respecto a 1 equivalente molar de un compuesto de la fórmula II, puede comprender adicionalmente una etapa de recristalización.

15 Típicamente, el apixaban se recristaliza a partir de un solvente alcohólico, los solventes alcohólicos incluyen metanol, etanol, propanol y alcohol isopropílico. El alcohol isopropílico es un solvente particularmente preferido para la recristalización de apixaban. El apixaban también se recristaliza preferentemente a partir de una mezcla de alcohol isopropílico y agua, particularmente alcohol isopropílico y agua desionizada. De acuerdo con la presente invención, el apixaban recristalizado a partir de alcohol isopropílico solo o alcohol isopropílico y agua desionizada se proporciona como un sólido cristalino, preferentemente en forma polimórfica anhidra cristalina (la XRPD del apixaban anhidro se proporciona en la Figura 2).

25 El apixaban obtenido mediante los procedimientos de la presente invención, se recristaliza preferentemente mediante el uso de alcohol isopropílico. También se prefiere cuando el apixaban se obtiene mediante los procedimientos de la presente invención, recristalizarlo mediante el uso de una mezcla de alcohol isopropílico y agua desionizada. De acuerdo con la presente invención, el apixaban recristalizado a partir de alcohol isopropílico solo, o alcohol isopropílico y agua desionizada se proporciona como un sólido cristalino, preferentemente en forma polimórfica anhidra cristalina.

30 Para realizar una etapa de recristalización, el apixaban se suspende típicamente en uno o más solventes preferidos, y la suspensión se calienta, por ejemplo, a la temperatura de reflujo para facilitar la disolución. Tras la disolución, las soluciones se enfrían para permitir la formación de cristales.

35 Las etapas de recristalización proporcionan típicamente apixaban con una pureza a granel de al menos 99,5 % medida por UPLC.

40 Debe entenderse que el término "a granel" se aplica a cantidades de apixaban que pesan 1 kilogramo o más, es decir, cantidades que van a producirse a un nivel de química de procedimiento (es decir, un procedimiento a escala de planta industrial).

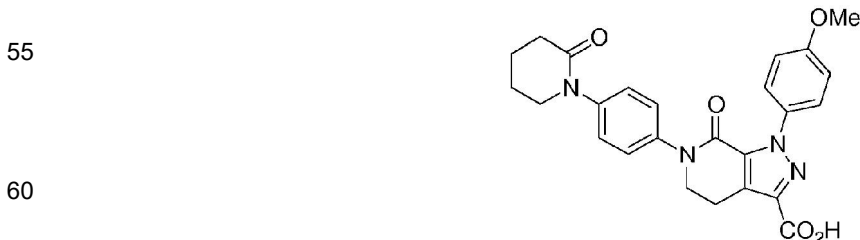
Puede verse que la presente invención proporciona un procedimiento para preparar apixaban, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II, con cloruro cianúrico como agente activador de ácidos carboxílicos y una fuente de amoníaco.

45 La presente invención se describirá ahora con referencia a los ejemplos, los cuales no pretenden ser limitantes.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

50 ácido 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico

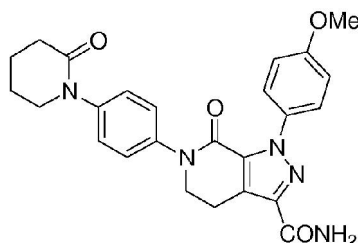


55 Se cargó THF (1.000 ml) en un recipiente de reacción y se añadió 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo (100 g) a temperatura ambiente (20-25 °C). Se añadió a la suspensión EtOH (500 ml) y solución acuosa de NaOH (16 g de NaOH en 2.000 ml de agua). La mezcla se agitó durante 3 horas a 20-25 °C. Después de lo cual, se añadió gota a gota HCl 1 N (2.000 ml) a 20-

30 °C durante un periodo de 30 minutos. Durante la adición de HCl se produjo la precipitación del producto. Después de completada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 20–25 °C y el producto se filtró. La torta de filtración se lavó con agua (2 x 500 ml) hasta que el pH de las aguas de lavado estuvo por encima de pH 4. El producto se secó a 85–90 °C durante 16 h, después de lo cual se obtuvieron 89,7 g (rendimiento del 95 %) y una pureza de UPLC del 99,8 %.

### Ejemplo 2

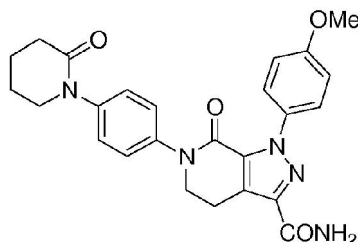
1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida (apixaban)



Se cargó diclorometano (2.000 ml) en un recipiente de reacción y se añadió ácido 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico (50 g) a temperatura ambiente (20–25 °C). Se añadió 4-metilmorfolina (12,75 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos (hasta la completa disolución del sólido). Se añadió cloruro cianúrico (21 g) y la mezcla se agitó durante 1 h a 20–25 °C. Luego, se añadió una solución acuosa de amoníaco (25 %, 250 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 3 h a 20–25 °C. Después de lo cual, se añadió una solución acuosa de NaOH al 5 % (750 ml) al recipiente de reacción y se continuó agitando durante 20 minutos. Después de la separación de fases, la capa orgánica se lavó con NaOH al 5 % (375 ml), HCl 1 N (300 ml) y agua (1.000 ml). A continuación, se añadió gota a gota acetato de etilo (2.000 ml) a la capa orgánica durante 1,5–2 h. Después de completada la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas a 20–25 °C. El producto se recolectó mediante filtración, se lavó con una mezcla de acetato de etilo: DCM (1:1, v/v, 200 ml) y se secó a 85–90 °C durante 16 horas, luego de lo cual se obtuvieron 44,0 g de hidrato de apixaban (rendimiento del 82 %) y pureza de UPLC del 99,2 %, contenido de agua del 7,0 % (KF).

### Ejemplo 3

1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida (apixaban)



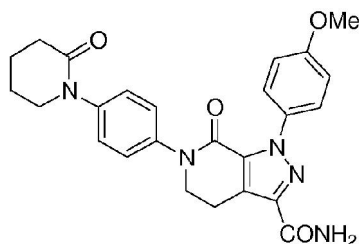
Se cargó diclorometano (400 ml) en un recipiente de reacción y se añadió ácido 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico (10 g) a temperatura ambiente (20–25 °C). Se añadió 4-metilmorfolina (2,56 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos (hasta la completa disolución del sólido). Se añadió cloruro cianúrico (4,25 g) y la mezcla se agitó durante 1 h a 20–25 °C. Luego, se añadió una solución acuosa de amoníaco (25 %, 50 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 3 h a (20–25 °C). Después de lo cual, se añadió agua (150 ml), seguido de una solución acuosa de amoníaco (25 %, 100 ml) y se continuó agitando durante 15 minutos. Después de la separación de fases, la capa orgánica se lavó con mezclas de agua (50 ml) y una solución acuosa de amoníaco (25 %, 50 ml), y HCl 1 N (60 ml) y agua (200 ml). A continuación, se añadió gota a gota acetato de etilo (400 ml) a la capa orgánica durante 10 minutos. Después de completada la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas a 20–25 °C. El producto se filtró y se secó a 85–90 °C durante 16 horas, después de lo cual se obtuvieron 8,9 g de hidrato de apixaban (rendimiento del 83 %) y pureza de UPLC del 99,2 %, contenido de agua del 6,9 % (KF).

### Ejemplo 4

1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida (apixaban)

5

10



15

20

Se cargó diclorometano (400 ml) en un recipiente de reacción y se añadió ácido 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico (10 g) a temperatura ambiente (20-25 °C). Se añadió 4-metilmorfolina (2,56 ml) y la mezcla se agitó (hasta la completa disolución del sólido). Se añadió cloruro cianúrico (4,25 g) y la mezcla se agitó durante 1 h a 20-25 °C. Luego, se añadió una solución acuosa de amoníaco (25 %, 150 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 3 h a (20-25 °C). A continuación, se separaron las fases y se lavó la capa orgánica con una mezcla de agua (50 ml) y una solución acuosa de amoníaco (25 %, 50 ml), HCl 1 N (60 ml) y agua (200 ml). Se añadió gota a gota acetato de etilo (400 ml) a la capa orgánica durante 10 minutos. Después de completada la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas a 20-25 °C. El producto se filtró y se secó a 85-90 °C durante 16 horas, después de lo cual se obtuvieron 8,9 g de hidrato de apixaban (rendimiento del 83 %) y pureza de UPLC del 99,1 %, contenido de agua del 7,2 % (KF).

#### Ejemplo 5

25

Recristalización de 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida (apixaban)

30

35

Se cargó agua desionizada (100 ml) en un recipiente de reacción y se le añadió hidrato de apixaban (30 g) a temperatura ambiente (20-25 °C). Se añadió alcohol isopropílico (300 ml) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo y se mantuvo durante 30 minutos (hasta la disolución completa). Luego se añadió carbón activado (2 g) y se continuó la agitación a reflujo durante 30 minutos más. El carbón se eliminó mediante filtración (filtración en caliente 80-90 °C) y el filtrado se enfrió a 20-25 °C durante un periodo de 5,5-6,5 h (en una siembra a 70-75 °C). La mezcla se agitó a 20-25 °C durante 4 h y el producto cristalizado se aisló mediante filtración. Luego, el producto se secó a 85-90 °C durante 16 horas, después de lo cual se obtuvieron 24 g de apixaban anhidro (rendimiento del 80,0 %) y una pureza de UPLC del 99,95 %, contenido de agua del 0,19 % (KF).

#### Ejemplo 6

40

Recristalización de 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida (apixaban)

45

Se cargó isopropanol (20 L) en un recipiente de reacción y se añadió el hidrato de 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida (100 g). La mezcla se calentó a reflujo (~82 °C) con agitación hasta que se produjo la disolución. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a 0-5 °C y se mantuvo la temperatura durante 3 horas. El producto precipitado se eliminó por filtración y el producto se lavó con isopropanol (2 L). El sólido resultante se secó en un secador de aire (a 90 °C) y se obtuvieron 92,9 g de apixaban anhidro recristalizado (rendimiento del 93 %) y pureza de UPLC del 99,89 %, contenido de agua del 0,16 % (KF).

50

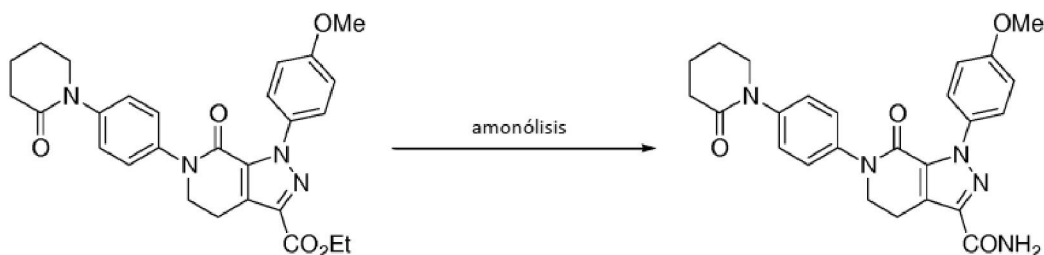
#### Ejemplo Comparativo 1

1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida (apixaban)

55

60

65

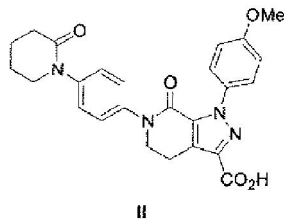


Se añadió a 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-  
c]piridina-3-carboxilato de etilo (4,8 g, 9 mmol), NH<sub>3</sub> al 5 % en etilenglicol (40 ml) y la mezcla se calentó a 120 °C  
durante 4 h en un recipiente sellado. Se añadió agua y se recolectó el sólido resultante. La purificación por  
5 cromatografía en gel de sílice mediante el uso de MeOH/CHCl<sub>3</sub> al 0-10 % como eluyente proporcionó 3,5 g de un  
sólido blanco. Una porción del sólido se recristalizó a partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc para proporcionar 2,5 g del compuesto  
del título. El sólido restante y el material filtrado se recristalizaron en alcohol isopropílico para proporcionar 0,57 g  
adicionales para un total de 3,07 g (rendimiento del 68 %): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (d, J =  
9,1 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H) 6,95 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,14 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,81  
10 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,39 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,96 (m, 4H).

10

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de apixaban, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II,



con cloruro cianúrico y una fuente de amoníaco.

2. Un procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 1, en el que la fuente de amoníaco es hidróxido de amonio.

3. Un procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 2, en el que se usan de 2 a 120 equivalentes molares de hidróxido de amonio con respecto al compuesto de la fórmula II.

4. Un procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 3, en el que se usan de 20 a 100 equivalentes molares de hidróxido de amonio con respecto al compuesto de la fórmula II.

5. Un procedimiento como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una etapa de purificación, en la que el apixaban se purifica con una fuente de amoníaco, hidróxido de amonio o hidróxido de sodio, para proporcionar hidrato de apixaban.

6. Un procedimiento como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el apixaban se proporciona con una pureza de >99,0 % medida por UPLC.

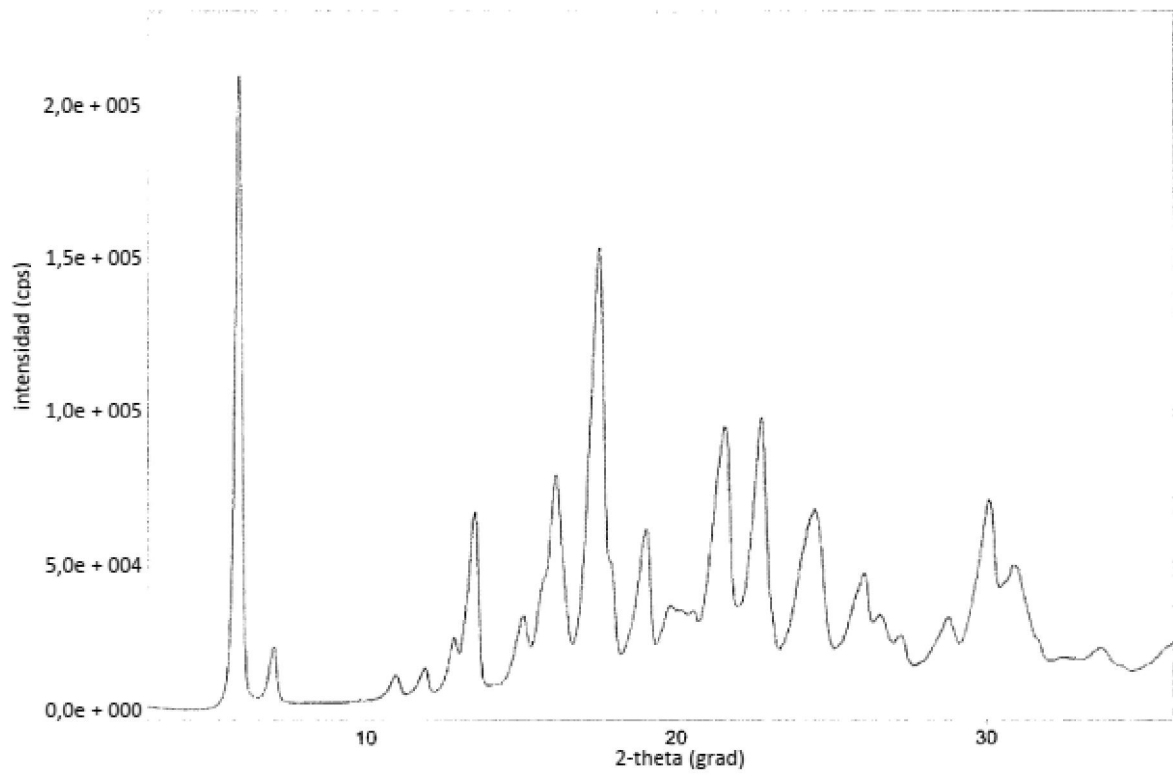
7. Un procedimiento como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además una etapa de recristalización.

8. Un procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 7, en el que el solvente para la recristalización comprende alcohol isopropílico o una mezcla de alcohol isopropílico y agua.

9. Un procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 8, en el que la estructura polimórfica del apixaban recristalizado es la forma polimórfica anhidra.

10. Un procedimiento como se reivindicó en las reivindicaciones 8 o 9, en el que el apixaban recristalizado tiene una pureza a granel de al menos 99,5 % medida por UPLC.

11. Un procedimiento como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una base que contiene alquilamina.



**Figura 1**

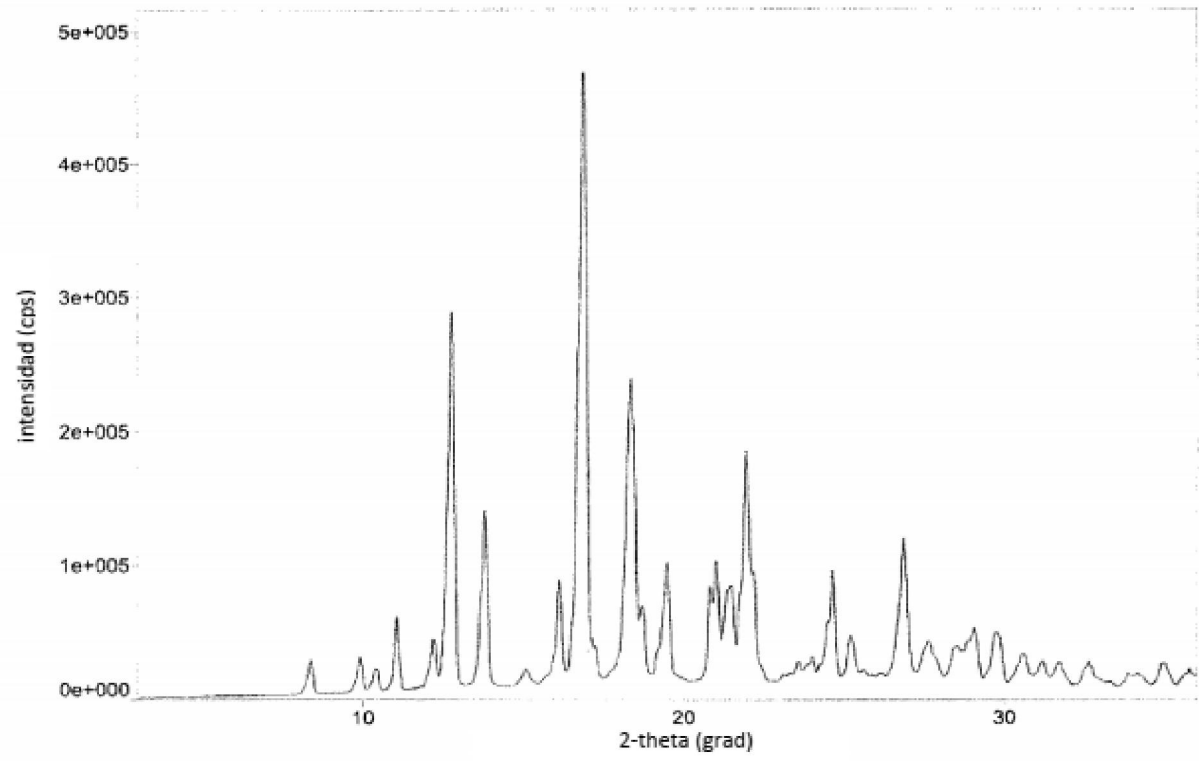


Figura 2