

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 516**

51 Int. Cl.:

C07D 211/86 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2012 PCT/EP2012/060800**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2012 WO12168364**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2012 E 12730177 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016 EP 2718262**

54 Título: **Proceso de preparación de Apixaban**

30 Prioridad:

10.06.2011 IT MI20111047

22.06.2011 IT MI20111135

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

25.10.2016

73 Titular/es:

DIPHARMA FRANCIS S.R.L. (100.0%)

Via Bissone, 5

20021 Baranzate (MI), IT

72 Inventor/es:

VLADISKOVIC, CHIARA;

ATTOLINO, EMANUELE;

LOMBARDO, ALESSANDRO y

TAMBINI, SIMONE

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 587 516 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

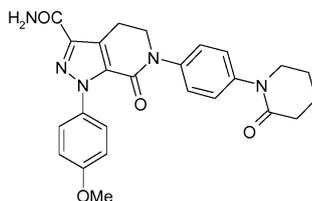
Proceso de preparación de Apixaban

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con un proceso novedoso para la preparación de apixaban e intermediarios sintéticos útiles en la preparación del mismo.

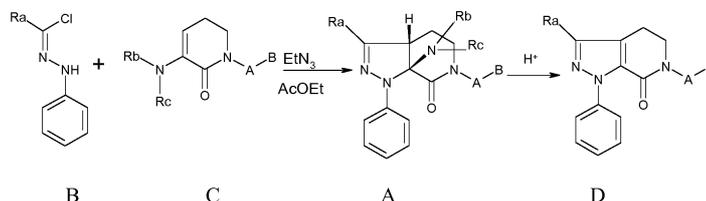
Técnica previa

10 La 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazo[3,4-c]piridina-3-carboxiamida de la fórmula (I), también conocida como apixaban, es un poderoso inhibidor de factor de coagulación Xa divulgado en el documento US 6,967,208. Dicho compuesto es usado en la prevención y tratamiento de desórdenes tromboembólicos.



(I)

15 El documento US 7,153,960 divulga un proceso para la preparación de apixaban en el que el paso clave es la formación del intermediario (A), por reacción de cicloadición 1,3 dipolar entre los compuestos de la fórmula (B) y (C) y su subsiguiente conversión al compuesto de la fórmula (D) por tratamiento con un ácido. El compuesto de la fórmula (D), después de manipulaciones simples de los grupos funcionales, es convertido en apixaban.



20 Dicho documento divulga la preparación de los compuestos de las fórmulas (B) y (C). Mientras la síntesis de la hidrazona de la fórmula (B) ha sido conocida por algún tiempo, la preparación del compuesto intermediario clave de la fórmula (C) es compleja y usa reactivos que son costosos y potencialmente peligrosos, tales como pentacloruro de fósforo (PCl₅), y condiciones drásticas de reacción.

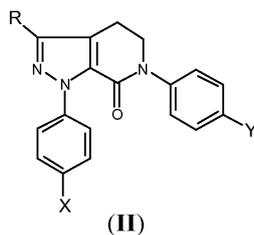
Por ejemplo, el documento US 7, 153,960, divulga como preferida la preparación de un intermediario de enamina de la fórmula (C) en la que el residuo de amina NR_bR_c es una morfolina. Las condiciones usadas para el éxito de la reacción realmente involucran el uso de morfolina como solvente a elevadas temperaturas, tales como temperatura de reflujo (aproximadamente 130-135°C).

25 La complejidad de los procesos conocidos para la preparación del intermediario de la fórmula C, los gastos y peligros de los reactivos y las drásticas condiciones de reacción usadas, hacen que dichos procesos sean difíciles de aplicar y llevar hasta la escala industrial, en especial para el propósito de la preparación de los intermediarios de las fórmulas A y D y apixaban.

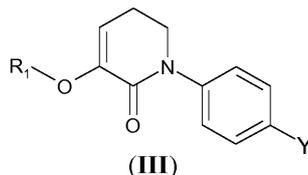
30 En consecuencia, existe una necesidad por métodos alternativos para la preparación de apixaban y sus intermediarios, que no involucre los problemas descritos arriba. En particular, dichos métodos deberían poder ser llevados más a la escala industrial, permitir la obtención de los compuestos deseados con elevados rendimientos, y usar reactivos más baratos y con una manipulación más simple, también usando condiciones de reacción suaves.

Resumen de la invención

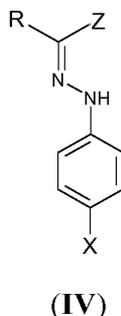
De manera sorprendente, se ha hallado que un compuesto de la fórmula (II) o una sal del mismo



puede ser preparado de manera ventajosa por cicloadición entre un compuesto de la fórmula (III)



y un compuesto de la fórmula (IV)



5

en las que R, R₁, X, Y y Z son como se define abajo.

Un compuesto de la fórmula (III) es novedoso, y su uso en la síntesis de un compuesto de la fórmula (II) es sorprendentemente ventajoso, en la medida en que facilita la obtención de dicho compuesto de la fórmula (II), con elevados rendimientos y total selectividad regional.

- 10 La reacción de cicloadición entre un compuesto de la fórmula (III) y un compuesto de la fórmula (IV), como la síntesis del compuesto intermediario novedoso de la fórmula (II) de acuerdo con la invención, involucra el uso de reactivos seguros, baratos y bajas temperaturas de reacción. Por esta razón, el proceso de acuerdo con la invención es particularmente ventajoso.

- 15 Se ha hallado también que apixaban de la fórmula (I) puede existir en una forma hidratada cristalina llamada aquí Forma α , que contiene próximamente 1.5 mol de agua por mol de apixaban, de manera que puede ser descrita como sustancialmentesesquihidratada.

- 20 Dicha forma cristalina es particularmente útil como un intermediario en la preparación de las formas cristalinas comercialmente disponibles de apixaban. En efecto, se ha hallado sorprendentemente que la novedosa forma cristalina α puede ser filtrada fácilmente, es muy estable al secado y manipulada con facilidad. Dichas propiedades particulares hacen dicha forma cristalina particularmente adecuada para uso en procesos industriales para la preparación de las formas cristalinas comercialmente disponibles de apixaban. Así, ellas pueden ser obtenidas fácilmente, con elevados rendimientos y pureza química.

Breve descripción de métodos de análisis y figuras

- 25 Se caracterizó la forma α de Apixaban mediante difracción de polvo de rayos X (XRPD) y calorimetría de barrido diferencial (DSC). Se determinó el contenido de agua de los compuestos mediante titulación con la técnica de Karl Fischer. Se recolectaron espectros de difracción de rayos X (XRPD) con el difractómetro de polvo y líquido automático APD-2000 fabricado por Itai-Structures, bajo las siguientes condiciones de operación: radiación CuK α (λ = 1.5418 Å), barrido con un intervalo de ángulo 2θ de 3-40°, con un tamaño de paso de 0.03° para 1 seg. Los termogramas DSC fueron obtenidos con un calorímetro de barrido diferencial Mettler-Toledo DSC 822e, bajo las siguientes condiciones de operación: cápsula abierta de aluminio, intervalo 30-300°C a la tasa de 10°C/min, con
- 30

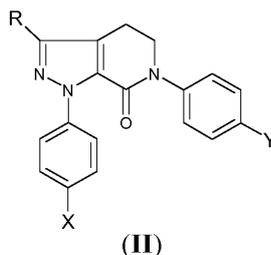
nitrógeno como gas de purga (80 ml/min).

Figura 1: espectro de XRPD de la forma α de apixaban.

Figura 2: huella de DSC de forma α de apixaban.

Descripción detallada de la invención

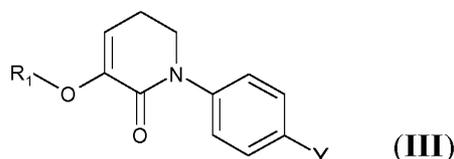
- 5 Es objeto de la presente invención un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (II), como un estereoisómero individual o una mezcla de ellos o una sal de él



- 10 en el que cada uno de X y Y, que son los mismos o diferentes, es un grupo alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido; un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido; un grupo arilo opcionalmente sustituido; un grupo alcoxi C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido; un halógeno; hidroxilo; ciano; nitro; un grupo amina -NR'R'' o un grupo amida -NR'COR'', en el que cada uno de R' y R'', que son los mismos o diferentes, es hidrógeno; un grupo alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido; un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido; un grupo arilo opcionalmente sustituido; o R' y R'', pueden juntos completar un anillo heterocíclico C₂-C₇;

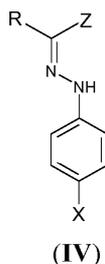
- 15 R es un grupo alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido; un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido; un grupo arilo opcionalmente sustituido; ciano; un grupo COOR', en el que R' es como se definió arriba; un grupo -CONR'R'', en el que cada uno de R' y R'', que son iguales o diferentes, son como se definió arriba, que comprende:

La reacción de cicloadición entre un compuesto de la fórmula (III)



- 20 en la que Y es como se definió arriba; y R₁ es un grupo sililo de la fórmula (R₂)₃Si-, en la que cada R₂, que es el mismo o diferente, es seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido; o un grupo sulfonilo R₃SO₂-, en el R₃ es un grupo alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aril-alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido; o un grupo R₃CO-acilo en el que R₃ es como se definió arriba;

- 25 y un compuesto de la fórmula (IV)



- 30 en la que Z es halógeno o un grupo sulfonilo de la fórmula R₃SO₂-O-, en el que R₃ es como se definió arriba; y R y X son como se definió arriba; y, si es apropiado, la conversión de un compuesto de la fórmula (II) a otro compuesto de la fórmula (II), y/o la resolución de una mezcla de sus estereoisómeros en un estereoisómero individual, y/o la conversión de un compuesto de la fórmula (II) a una sal del mismo, y/o la conversión de una sal de un compuesto

de la fórmula (II) a un compuesto libre de la fórmula (II).

Una sal de un compuesto de la fórmula (II) es típicamente una sal farmacéuticamente aceptable, como se conoce, por ejemplo del documento US 6,967,208.

5 Un compuesto de la fórmula (II) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable puede estar en forma cristalina o amorfa, solvatada o hidratada.

Un grupo alquilo C₁-C₁₂, recto o ramificado, es típicamente un grupo alquilo C₁-C₁₂ tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o tert-butilo; en particular metilo o tert-butilo.

Un grupo alcoxi C₁-C₁₂, recto ramificado, es, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi o tert-butoxi; en particular metoxi o tert-butoxi.

10 Un grupo alquilo C₁-C₁₂ puede ser típicamente un grupo alquilo C₁-C₄ por uno, dos o tres sustituyentes, preferiblemente 12, seleccionados independientemente de halógeno, preferiblemente flúor o cloro; hidroxilo; acetoxi y alcoxi C₁-C₄.

Un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂ puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, preferiblemente ciclohexilo.

15 Un grupo arilo puede ser, por ejemplo, un grupo arilo C₆-C₁₂, preferiblemente fenilo o naftilo, en particular fenilo.

un grupo aril-alquilo C₆-C₁₂ es, por ejemplo, bencilo o feniletilo, preferiblemente bencilo, en el que el alquilo no está sustituido o es sustituido por uno, dos o tres, preferiblemente uno o dos, sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, acetoxi y alcoxi C₁-C₄.

Un anillo heterocíclico C₂-C₇ es preferiblemente un anillo heterocíclico C₅-C₆ saturado o insaturado.

20 Un halógeno es preferiblemente cloro, bromo o yodo.

Los compuestos de la invención, en particular aquellos en los que los sustituyentes X y/o Y son un grupo alquilo, pueden existir como un estereoisómero o como una mezcla de ellos.

La reacción de cicloadición puede ser llevada a cabo en un solvente, y opcionalmente en la presencia de una base.

25 Un solvente puede ser, por ejemplo, un solvente polar aprótico, típicamente una amida, tal como dimetilformamida, dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, preferiblemente dimetilacetamida, acetonitrilo o dimetil sulfóxido; o un solvente seleccionado de un éter, tal como tetrahidrofurano o dioxano; un solvente clorado, tal como diclorometano, dicloroetano, cloroformo o clorobenceno; un éster, tal como etil o metil acetato; un solvente apolar aprótico, típicamente tolueno; un solvente polar prótico, típicamente un alcohol, y preferiblemente a alcohol C₁-C₅; agua y una mezcla de dos o más, preferiblemente dos o tres, de dichos solventes.

30 De acuerdo con un aspecto preferido de la invención, la reacción de cicloadición es efectuada en presencia de etil acetato.

Una base puede ser orgánica o inorgánica, fuerte o débil.

35 Una base orgánica puede ser, por ejemplo, una amina cíclica o acíclica terciaria, tal como trimetilamina o trietilamina, preferiblemente trietilamina, o un alcóxido C₁-C₆ de metal alcalino, por ejemplo sodio o potasio, preferiblemente tert-butóxido de potasio.

Una base inorgánica puede ser seleccionada, por ejemplo, de un carbonato, un hidróxido o un hidruro de un metal alcalino, por ejemplo de sodio o potasio o un metal alcalinotérreo, tal como calcio. Dicha base es preferiblemente un carbonato hidróxido o hidruro de sodio o potasio.

40 La reacción de cicloadición es preferiblemente llevada a cabo en presencia de trietilamina, y más preferiblemente en presencia de etil acetato y trietilamina.

La reacción puede ser ejecutada a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y la temperatura de reflujo del solvente, preferiblemente entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 85°C.

45 Si, en un compuesto de la fórmula (III), R₁ es un grupo sililo de la fórmula (R₂)₃Si-, como se definió arriba, al final de la reacción de cicloadición dicho proceso incluye también el tratamiento de la mezcla de reacción con un ácido acuoso. El ácido acuoso puede ser orgánico o inorgánico, débil o fuerte, preferiblemente ácido clorhídrico, típicamente ácido clorhídrico al 37%. En un compuesto de la fórmula (III), R₁ es preferiblemente un grupo (R₂)₃Si-, en el que R₂ es un grupo alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

Un compuesto de la fórmula (II) en la que R es CONH₂, X es -OCH₃ y Y es un grupo amida -NR 'COR", en el que R' y R", tomados juntos completan un anillo C6 heterocíclico, es apixaban de la fórmula (I). De acuerdo con un aspecto particularmente preferido de la invención, un compuesto de la fórmula (II) es apixaban de la fórmula (I).

5 Un compuesto de la fórmula (II), o una sal del mismo, pueden ser convertidos en otro de la fórmula (II), tal como apixaban de la fórmula (I), de acuerdo con métodos conocidos, como se reporta en el documento US 6,967,208.

La resolución de una mezcla de los estereoisómeros de un compuesto de la fórmula (II) hasta un estereoisómero individual, la conversión de un compuesto de la fórmula (II) a una sal del mismo, y la conversión de una sal de un compuesto de la fórmula (II) a un compuesto no salino de la fórmula (II) puede ser ejecutada de acuerdo con métodos conocidos.

10 Un compuesto de la fórmula (I), es decir apixaban, obtenido por el proceso de acuerdo con la presente invención, puede estar en una forma cristalina conocida a partir de US 7,396,932, como es obtenible por las técnicas de aislamiento reportadas aquí. De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, una forma cristalina hidratada novedosa de apixaban, y en particular a sesquihidrato, es llamada aquí la Forma α .

15 Dicha forma α cristalina es particularmente pura y así muy útil para obtener apixaban en muchas de las formas comercialmente disponibles, tales como aquellas conocidas a partir del documento US 7,396,932, tal como H2-2 y N-2, con elevados rendimientos y pureza química.

Por ello un aspecto adicional de la presente invención es un proceso para la preparación de apixaban de la fórmula (I) en formas cristalinas H2-2 y N-2, el cual comprende el uso de dicha forma α cristalina novedosa, como un material de partir.

20 Dicha forma α novedosa cristalina presenta un XRPD como se reporta sustancialmente en la Figura 1, donde se observan los picos más intensos a 6.0, 7.1, 11.0, 11.9, 12.9, 13.6, 15.1, 16.1, 17.6, 19.1, 20.3, 21.6, 22.7, 24.5, 26.0, 26.7 27.2, 28.8 y 30.1° en 2 θ .

25 También está caracterizada por un termograma DSC como se reporta sustancialmente en la Figura 2, donde los principales eventos térmicos son observados a 60-110 °C (endotermia), 145-155°C (endotermia), 175-185°C (exotermia) y 234°C (endotermia de fusión).

Dicha Forma α tiene también un contenido de agua de entre aproximadamente 3 y 7% p/p, preferiblemente entre aproximadamente 4.5 y 6.5% p/p, y más preferiblemente entre aproximadamente 5 y 6% p/p, de modo que ella puede ser descrita sustancialmente como un sesquihidrato.

30 De acuerdo con un aspecto de la invención, la Forma α cristalina de apixaban puede ser preparada mediante un proceso que comprende:

- La formación de una dispersión de apixaban en una mezcla de solventes;
- enfriamiento de la dispersión; y
- recuperación del sólido.

35 Puede prepararse una dispersión de apixaban usando como material de partida, por ejemplo, apixaban crudo como es obtenible mediante el proceso novedoso de síntesis de acuerdo con la invención. De modo alternativo, puede usarse cualquier sólido conocido del mismo, en particular la forma H2-2 de dihidrato cristalino, conocida a partir del documento US 7,396,932.

La concentración de apixaban en la dispersión inicial puede estar entre aproximadamente 0.1 y 50% p/p, preferiblemente entre aproximadamente 2 y 20% p/p.

40 La mezcla de solvente comprende agua y opcionalmente un solvente seleccionado, por ejemplo, del grupo que comprende un éter, preferiblemente tetrahidrofurano (THF); una cetona, tal como una cetona C₃-C₇, preferiblemente acetona, metil isobutil cetona, metil etil cetona y dietil cetona, en particular acetona; un éster, preferiblemente etil acetato; un hidrocarburo alifático o aromático, preferiblemente hexano, heptano y tolueno; un solvente polar prótico, tal como un alcohol, por ejemplo un alcanol C₁-C₆ opcionalmente sustituido por halógeno, preferiblemente
45 trifluoroetanol, metanol, etanol e isopropanol; un solvente polar de alto punto de ebullición, tal como una amida, en particular dimetilacetamida, o un sulfóxido, en particular dimetil sulfóxido; o una mezcla de dos o más, preferiblemente dos o tres de los solventes especificados arriba.

50 Si se usa como material de partida la forma cristalina de apixaban que contiene al menos 1.5 mol de agua, tal como la forma H2-2 cristalina dihidratada, es innecesario que la mezcla de solvente usada en el proceso contenga agua. De manera inversa, si el material de partida es una forma cristalina con un menor contenido de agua, tal como la

forma N-1 anhidra, necesariamente la mezcla de solvente tiene que contener agua.

La dispersión de apixaban en la mezcla de solvente puede ser formada mediante calentamiento de la mezcla, por ejemplo hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de solvente.

5 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, la dispersión de apixaban en la mezcla de solvente puede ser la misma, ya formada, como es obtenible mediante el método de síntesis del producto.

Puede enfriarse la dispersión reduciendo la temperatura hasta un valor típicamente $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$; por ejemplo reduciendo la temperatura a una rata de entre aproximadamente $0.05\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ de manera que se incremente la formación de la forma cristalina α .

10 Opcionalmente puede obtenerse la formación de la forma cristalina α inoculando antes o durante el enfriamiento, con cristales de dicha forma cristalina α , obtenidos previamente acuerdo con el método aquí descrito, promoviendo así la cristalización.

La forma α de apixaban puede ser recuperada por una de las técnicas conocidas, tal como filtración o centrifugación, preferiblemente filtración.

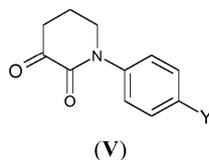
15 El producto recuperado puede ser secado de acuerdo con métodos conocidos, tales como exposición al aire o calentamiento, por ejemplo entre 25 y 50°C , preferiblemente bajo vacío.

Dicha forma α , como es obtenible así, tiene un contenido de agua de entre aproximadamente 3 y 7% p/p, preferiblemente entre aproximadamente 4.5 y 6.5% p/p, y más preferiblemente entre aproximadamente 5 y 6% p/p, de modo que puede ser descrita sustancialmente como sesquihidrato.

20 El tamaño de los cristales de la forma cristalina α de apixaban, como es obtenible por el proceso descrito arriba, es caracterizado por un valor D_{50} de entre aproximadamente 25 y $250\text{ }\mu\text{m}$. Si se desea, dicho valor puede ser reducido mediante micronización o molienda fina.

La pureza de la forma α de apixaban, como es obtenible de acuerdo con la presente invención, es igual a o mayor a 99.5% , en particular igual a o mayor a 99.9% .

25 Un compuesto de la fórmula (III) puede ser preparado mediante un proceso que comprende la reacción entre la cetolactama de la fórmula (V),



en la que Y es como se definió previamente, y un compuesto de la fórmula (VI)

R_1W

(VI)

30 en la que R_1 es como se definió arriba y W es un grupo saliente, por ejemplo un halógeno como se definió arriba o un grupo sulfonato de la fórmula $R_3\text{SO}_3^-$, en el que R_3 es como se definió previamente.

Un compuesto de la fórmula (VI) de acuerdo con la invención es preferiblemente un compuesto de la fórmula $(\text{CH}_3)_3\text{-SiCl}$ o TsCl (cloruro de tosilo).

35 La reacción entre un compuesto de la fórmula (V) y un compuesto de la fórmula (VI) puede ser llevada a cabo en presencia de una base y, si se desea, de un solvente.

40 Un solvente puede ser, por ejemplo, un solvente polar aprótico, típicamente una amida, tal como dimetilformamida, dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, preferiblemente dimetilacetamida, acetonitrilo o dimetil sulfóxido; un éter, tal como tetrahidrofurano o dioxano; un solvente clorado, tal como diclorometano, dicloroetano, cloroformo o clorobenceno; un éster, tal como etil o metil acetato; un solvente apolar aprótico, típicamente tolueno; o una mezcla de dos o más, preferiblemente dos o tres, de dichos solventes.

Una base puede ser orgánica o inorgánica, fuerte o débil, como se describió arriba. Una base puede ser, por ejemplo, una amina cíclica o acíclica terciaria, tal como trietilamina, o un alcóxido $\text{C}_1\text{-C}_6$ de metal alcalino, por ejemplo de sodio o potasio, preferiblemente tert-butóxido de potasio.

La reacción entre un compuesto de la fórmula (V) y un compuesto de la fórmula (VI) es llevada a cabo preferiblemente en presencia de tolueno y trietilamina.

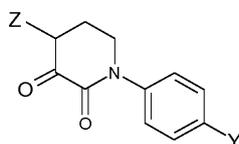
5 La reacción puede ser llevada a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y la temperatura de reflujo del solvente, preferiblemente entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 100 °C, y más preferiblemente entre aproximadamente 35°C y aproximadamente 70°C.

Un compuesto de la fórmula (III) como se describió arriba es novedoso, y es un objetivo adicional de la invención.

Los compuestos preferidos de la fórmula (III) son aquellos en los que R₁ es (CH₃)₃-Si- o Ts (tosilo) y Y es yodo.

Un compuesto de la fórmula (IV), como se definió arriba, es conocido y puede ser preparado como se describió, por ejemplo, en el documento US 7,396,932 partiendo de para-metoxi anilina.

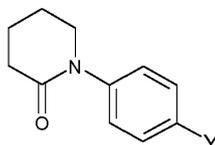
10 Un compuesto de la fórmula (V) puede ser preparado, por ejemplo, mediante hidrólisis descarboxilativa del compuesto de la fórmula (VII) en la que Y es como se definió arriba y Z es ciano o un grupo COOR ' en el que R' es como se definió arriba.



(VII)

15 Puede prepararse el compuesto de la fórmula (VII) a partir de materias primas no costosas, que están ampliamente disponibles en el mercado, por los métodos descritos, por ejemplo, en US 3,423,414.

De manera alternativa, puede prepararse un compuesto de la fórmula (V), partiendo de la lactama de la fórmula (VIII)

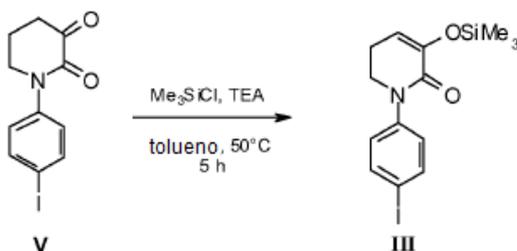


(VIII)

20 en la que Y es como se definió arriba, como se reporta en el documento US 6,413,980. Dicha preparación puede ser ejecutada, por ejemplo, mediante introducción de grupo funcional en la posición alfa de la lactama de la fórmula (VIII), en la que Y es como se definió arriba, y subsiguiente conversión de la cetolactama de la fórmula (V).

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1. Síntesis de un compuesto de la fórmula (III): 1-(4-yodofenil)-3-trimetilsililoxi-5,6-dihidro- 1H-piridin-2-ona (IIIa)

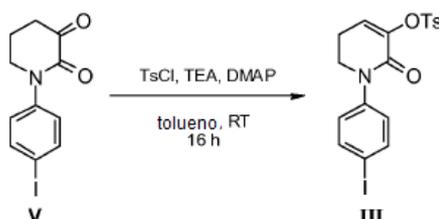


25 Se suspende el compuesto de la fórmula V (2.00 g, 6.35 mmol) en 15 ml de tolueno en un matraz de 50 ml de tres cuellos equipado con refrigerante, termómetro agitador magnético, en atmósfera de nitrógeno. Se añade trietilamina (1.15 ml, 8.26 mmol), y se enfría la mezcla hasta 0 °C. Se añade gota a gota clorotrimetilsilano (0.97 ml, 7.64 mmol) a una temperatura inferior 5 °C. Después de la adición, se incrementa la temperatura hasta 50 °C, y después de 5 h se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluye con tolueno (30 ml) y se lava con H₂O (1x 10

ml) y una solución saturada de NaCl (1 x 10 ml). Se elimina el agua de la fase orgánica sobre (Na₂SO₄), se filtra y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene el compuesto (III) como un sólido marrón (2.23 g, rendimiento 90%), el cual es usado para la siguiente etapa, sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (2H, dd, J=8.1 Hz, Ar-H), 7.06 (2H, dd, J=8.1 Hz, Ar-H), 5.81 (1H, t, J=4.8 Hz, CHCOSiMe₃), 3.77 (2H, t, J=6.9 Hz, N-CH₂), 2.48 (2H, m, CH₂CH₂CH), 0.23 (9H, s, CHCOSi(CH₃)₃).

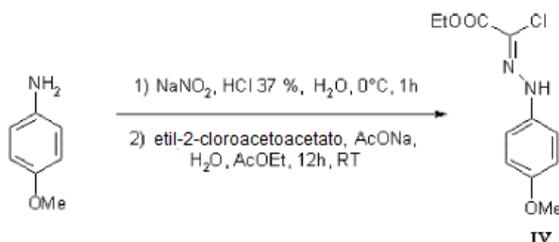
Ejemplo 2. Síntesis de un compuesto de la fórmula (III): 1-(4-yodofenil)-3-toluensulfonyl-5,6-dihidro-1H -piridin-2-ona



Se suspende el compuesto de la fórmula V (370 mg, 1.17 mmol) en 2.5 ml de tolueno en un matraz de 25 ml de tres
10
cuellos equipado con refrigerante, termómetro agitador magnético, en atmósfera de nitrógeno. Se añaden entonces
en secuencia trietilamina (0.250 ml, 1.80 mmol), dimetilaminopiridina (16 mg, 0.132 mmol) y cloruro de tosilo (240
mg 1.26 mmol). La reacción se desarrolla a temperatura ambiente; después de 16 h, se diluye la mezcla de
15
reacción con 25 ml de AcOEt y se lava con H₂O (2x 10 ml) y una solución saturada de NaCl (1x10 ml). Se elimina el
agua de la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene el compuesto de la
fórmula (III) como un sólido marrón (470 mg, rendimiento 87%), el cual es usado para la siguiente etapa sin
purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (2H, dd, J_o=8.4 Hz, Ar-H), 7.66 (2H, dd, J_o=9.0 Hz, Ar-H), 7.31 (2H, dd, J_o=8.4
Hz, Ar-H), 6.96 (2H, dd, J_o=9.0 Hz, Ar-H), 6.66 (1 H, t, J=4.5 Hz, CHCOTs), 3.82 (2H, t, J=6.9 Hz, N-CH₂), 2.65 (2H,
15
dt, J₁=6.9 Hz, J₂=4.5 Hz CH₂CH₂CHOTs), 2.42 (3H, s, Ar-CH₃).

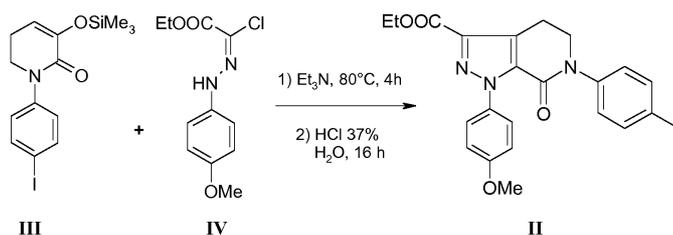
Ejemplo 3. Síntesis de un compuesto de la fórmula (IV): Cloro[(4- metoxifenil)hidrazono] acetato de etilo (IV)



20
Se suspende p-anisidina (31.02 g, 0.252 mol) en 100 ml de H₂O un matraz de 250 ml de 4 cuellos equipado con
refrigerante, termómetro, embudo de adición y agitador magnético, y se enfría a 0 °C en un baño de hielo. Se
añaden 60 ml de HCl al 37%, seguido de una solución de NaNO₂ (20.95 g, 0.307 mol) en 50 ml de H₂O, a través del
25
embudo de adición, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Después de la adición, se deja la mezcla bajo
agitación a entre 0 y 5 °C por 1 h, y la solución obtenida es añadida a 0 °C a una solución que contiene etil-2-
cloroacetoacetato (41.65 g, 0.254 mol), AcONa (47.84 g, 0.583 mol), AcOEt (200 ml) y H₂O (100 ml). Se agita el
30
sistema de dos fases a entre 0 y 5 °C por 1 h, y después a aproximadamente 25 °C por 16h. Se separan entonces
las fases y se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaHCO₃ (4x80 ml), se elimina el agua sobre
Na₂SO₄, se filtra y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene el compuesto de la fórmula (IV) como un sólido
(aproximadamente 57 g), el cual es usado para la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (1H, s, N-H), 7.16 (2H, dd, J_o=9.0 Hz, Ar-H), 6.88(2H,dd, J_o=9.0 Hz, Ar-H),4.37
(2H, q, J=7.2Hz, COOCH₂CH₃), 3.79 (3H, s, Ar-OCH₃), 1.39 (3H, t, J=7.2 Hz, COOCH₂CH₃).

Ejemplo 4. Síntesis de un compuesto de la fórmula (II): 1-(4-metoxifenil)-6-(4-iodofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H -
35
pirazolo [3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo



Se disuelve el compuesto (IV) (0.82 g, 3.19 mmol) en 5 ml de AcOEt en un matraz de 25 ml de tres cuellos equipado con refrigerante, termómetro y agitador magnético, en atmósfera de nitrógeno, y se enfría a 0 ° con un baño de hielo. Se añade el compuesto (III) (1.02 g, 2.63 mmol) y trietilamina (0.89 ml, 6.40 mmol). Cuando se han completado las adiciones, se calienta la mezcla de reacción hasta temperatura de reflujo por 3 h, después de las cuales se agrega otra porción de compuesto (IV) (350 mg) y trietilamina (0.25 ml). Cuando ha desaparecido completamente el compuesto (III), se enfría la mezcla final de reacción a 0 °C, se trata con una solución de HCl (1.80 g de HCl al 37% en 3.20 g de H₂O) y se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. Un sólido precipita, el cual es filtrado a través de un embudo Büchner y lavado con 5 ml de una solución 1:1 de AcOEt e isopropanol. Se obtiene el compuesto de la fórmula (II) un sólido (0.85 g, rendimiento 63%).

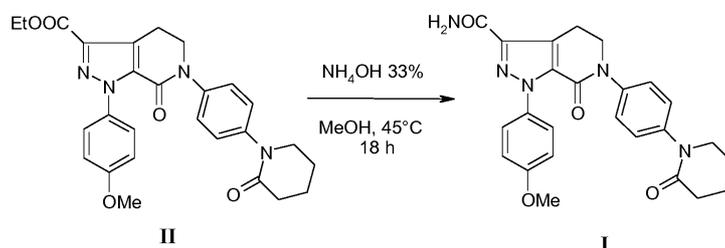
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (2H, dd, J_o=8.7 Hz, Ar-H), 7.46 (2H, dd, J_o=9.0 Hz, Ar-H), 7.06 (2H, dd, J_o=9.0 Hz, Ar-H), 6.90 (2H, dd, J_o=9.0 Hz, Ar-H), 4.45 (2H, q, J=7.2 Hz, COOCH₂CH₃), 4.09 (2H, t, J=6.6 Hz, CH₂CH₂N), 3.81 (3H, s, Ar-OCH₃), 3.32 (2H, t, J=6.6 Hz, CH₂CH₂N), 1.43 (3H, t, J=7.3 Hz, COOCH₂CH₃).

Ejemplo 5. Síntesis de un compuesto de la fórmula (II): 1-(4- metoxifenil)-6-[4-(2-oxo-piperidinil)fenil]-7-oxo-4,5,6, 7-tetrahidro- 1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo

Se suspende el compuesto II, preparado como en el Ejemplo 4 (35.90 g, 69.40 mmol) en 250 ml de tolueno en un matraz de 1 L de cuatro cuellos equipado con refrigerante, termómetro y agitador magnético, en atmósfera de nitrógeno. Se agregan en secuencia entonces 8-valerolactama (13.74 g, 138.60 mmol), K₃PO₄ (30.25 g, 142.50 mmol) y CuI (2.54 g, 13.34 mmol). Se elimina 3 veces a temperatura ambiente el gas de la suspensión obtenida; se agrega entonces N,N'-dimetiletildiamina (1.65 ml, 26.78 mmol) y se calienta la mezcla a temperatura de reflujo. Después de 48 h se filtra la mezcla de reacción a través de un embudo Büchner, y se lava el filtro con 200 ml de tolueno. Se lava la fase de tolueno con una solución de Na₂S₂O₃ (50 g en 160 ml de H₂O, 2x80 ml), NH₃ a 15% (2x80 ml) y una solución saturada de NaCl (1x80 ml). Se elimina el agua de la fase orgánica sobre (Na₂SO₄), se filtra y evapora bajo presión producida. Se obtiene un producto sólido (37 g), el cual es cristalizado por AcOEt. Después de la cristalización se obtiene el producto como sólido blanco puro (22.7 g, rendimiento 67%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.47 (2H, dd, J_o=8.7 Hz, Ar-H), 7.32 (2H, dd, J_o=9.0 Hz, Ar-H), 7.28 (2H, dd, J_o=8.7 Hz, Ar-H), 6.90 (2H, dd, J_o=9.0 Hz, Ar-H), 4.32 (2H, q, J=6.9 Hz, COOCH₂CH₃), 4.06 (2H, t, J=6.6 Hz, CH₂CH₂N), 3.79 (3H, s, Ar-OCH₃), 3.57 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₂CO), 3.19 (2H, t, J=6.6 Hz, CH₂CH₂N), 2.36 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₂CO), 1.83 (4H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₂CO), 1.31 (3H, t, J=6.9 Hz, COOCH₂CH₃).

Ejemplo 6. Síntesis de un compuesto de la fórmula (I): 1-(4- metoxifenil)-6-[4-(2-oxo-piperidinil)fenil]- 7-oxo-4,5,6, 7-tetrahidro- 1H-pirazolo [3,4-c]piridina-3-carboxiamida: Apixaban (1)



Se suspende el compuesto de la fórmula II, preparado como en el Ejemplo 5 (17.50 g, 35.82 mmol), en 100 ml de NH₃ al 33% y 200 ml de MeOH en un matraz de 1 L de cuatro cuellos equipado con refrigerante, termómetro y agitador magnético, en atmósfera de nitrógeno, y se calienta a 45 °C. Se añade MeOH (250 ml) hasta que se disuelve completamente, y se deja la solución bajo agitación por 2 h. Se realiza otra adición de NH₃ al 33% (50 ml), y se hace seguimiento al progreso de la reacción mediante TLC (AcOEt/MeOH 9: 1) y HPLC. Después de 18 h se evapora el solvente bajo presión reducida, y se suspende el residuo sólido obtenido en 200 ml de H₂O y se deja bajo agitación por 2 h. Se filtra el sólido blanco a través de un embudo Büchner, y se lava con H₂O (50 ml). Se seca en horno el producto de la fórmula (I) a 50 °C hasta un peso constante (12.60 g, rendimiento 76%). la pureza por

HPLC del producto excede 99%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (2H, dd, J_o=8.7 Hz, Ar-H), 7.31 (2H, dd, J_o=8.7 Hz, Ar-H), 7.23 (2H, dd, J_o=8.7 Hz, Ar-H), 6.93 (2H, dd, J_o=8.7 Hz, Ar-H), 6.83 (1 H, s, N-H), 5.53 (1 H, s, N-H), 4.11 (2H, t, J=6.6 Hz, CH₂CH₂N), 3.81 (3H, s, Ar-OCH₃), 3.59 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₂CO) 3.37 (2H, t, J=6.6 Hz, CH₂CH₂N), 2.55 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₂CO), 1.93 (4H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₂CO).

Ejemplo 7. Preparación de apixaban de la fórmula (I), forma cristalina α

Se suspenden 1.6 g de forma cristalina H2-2 de apixaban en 25 ml de acetona, y se calienta la dispersión hasta la temperatura de reflujo del solvente. Se añaden aproximadamente otros 25 ml de acetona, lentamente para facilitar la agitación. Se enfría entonces la dispersión hasta temperatura ambiente. Se recupera el sólido por filtración a través de un embudo Büchner. Se seca entonces al aire el sólido, para eliminar el exceso de solvente.

El sólido cristalino presenta un XRPD con los siguientes picos en 2θ [°] (con radiación CuKα): 6.0, 7.1, 11.0, 11.9, 12.9, 13.6, 15.1, 16.1, 17.6, 19.1, 20.3, 21.6, 22.7, 24.5, 26.0, 26.7, 27.2, 28.8 y 30.1°, como se muestra en la figura 1; a una huella de DSC como se muestra en la figura 2; un contenido de agua de entre aproximadamente 5 y 6% p/p; cristales que tienen un valor D₅₀ de entre aproximadamente 25 y 250 μm; y una pureza igual a o mayor a 99.9%.

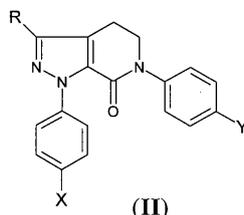
Ejemplo 8. Preparación de apixaban de la fórmula (I), forma cristalina α

se suspenden 0.5 g de forma cristalina H2-2 de apixaban en 25 ml de acetona, y se calienta la dispersión hasta la temperatura de reflujo del solvente. Se enfría entonces la dispersión hasta temperatura ambiente. Se recupera el sólido mediante filtración a través de un embudo Büchner.

XRPD: picos principales en 2θ [°] (con radiación CuKα): 6.0, 7.1, 11.0, 11.9, 12.9, 13.6, 15.1, 16.1, 17.6, 19.1, 20.3, 21.6, 22.7, 24.5, 26.0, 26.7, 27.2, 28.8 y 30.1°.

Reivindicaciones

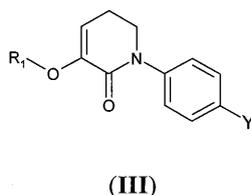
1. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (II), como un estereoisómero individual o una mezcla de ellos, o una sal de él



5 en el que cada uno de X y Y, que son los mismos o diferentes, es un grupo alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido; un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido; un grupo arilo opcionalmente sustituido; un grupo alcoxi C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido; un halógeno; hidroxilo; ciano; nitro; un grupo amina -NR'R'' o un grupo amida -NR'COR'', en el que cada uno de R' y R'', que son los mismos o diferentes, es hidrógeno; un grupo alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido; un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido; un grupo arilo opcionalmente sustituido; o R' y R'', tomados juntos completan un anillo heterocíclico C₂-C₇;

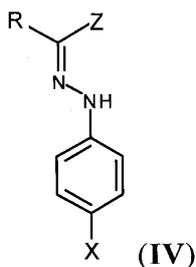
R es un grupo alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido; un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido; un grupo arilo opcionalmente sustituido; ciano; un grupo COOR', en el que R' es como se definió arriba; un grupo -CONR'R'', en el que cada uno de R' y R'', que son iguales o diferentes, son como se definió arriba, que comprende:

que comprende la reacción de cicloadición entre un compuesto de la fórmula (III)



15

y un compuesto de la fórmula (IV),



20

en la que R₁ es un grupo sililo de la fórmula (R₂)₃Si-, en la que cada R₁, que es el mismo o diferente, es seleccionado del grupo que comprende alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido; o un grupo sulfonilo R₃SO₂-, en el que R₃ es un grupo alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aril-alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido; o un grupo R₃CO-acilo en el que R₃ es como se definió arriba

Z es halógeno o un grupo sulfonilo de la fórmula R₃SO₂-O-, en el que R₃ es como se definió arriba; y

25

R, X y Y son como se definió primero; y, si se desea, la conversión de un compuesto de la fórmula (II) a otro compuesto de la fórmula (II), y/o la resolución de una mezcla de sus estereoisómeros en un estereoisómero individual, y/o la conversión de un compuesto de la fórmula (II) a una sal del mismo, y/o la conversión de una sal de un compuesto de la fórmula (II) a un compuesto libre de la fórmula (II).

30

2. Un proceso como se reivindica en la reivindicación 1, en el que la reacción de cicloadición es llevada a cabo en presencia de un solvente seleccionado del grupo que comprende un solvente polar aprótico; un éter; un solvente

clorado; un éster; un solvente apolar aprótico; un solvente polar prótico; agua o una mezcla de dos o más de dichos solventes.

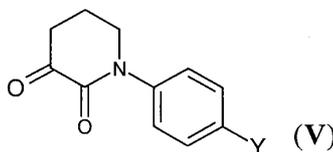
3. Un proceso como se reivindica las reivindicaciones 1 o 2, en el que la reacción de cicloadición es llevada a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica seleccionada del grupo que comprende una amina terciaria cíclica o acíclica, un alcóxido C₁-C₆ de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino y un hidruro de metal alcalino.

4. Un proceso como se reivindica en las reivindicaciones 1-3, en el que la reacción de cicloadición es llevada a cabo en presencia de etil acetato y trietilamina.

5. Un proceso como se reivindica en las reivindicaciones 1-4, en el que la reacción de cicloadición es llevada a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y la temperatura de reflujo del solvente, preferiblemente entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 85°C.

6. Un proceso como se reivindica en las reivindicaciones 1-5, en el que sí, en un compuesto de la fórmula (III), R₁ es un grupo sililo de la fórmula (R₂)₃Si- como se definió la reivindicación 1, la mezcla de reacción es tratada con un ácido acuoso al final de la reacción de cicloadición.

7. Un proceso como se reivindica en las reivindicaciones 1-6, el cual también incluye la preparación de un compuesto de la fórmula (III) por un proceso comprende la reacción entre una cetolactama de la fórmula (V),



en la que Y es como se definió la reivindicación 1, y un compuesto de la fórmula (VI)

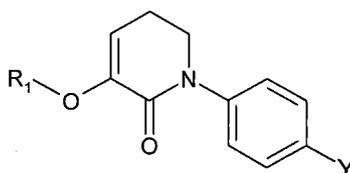


(VI)

en la que R₁ es como se define la reivindicación 1 y W es un grupo saliente.

8. un proceso como se reivindica la reivindicación 7, en la que un compuesto de la fórmula (VI) es (CH₃)₃-SiCl o TsCl (cloruro de tosilo).

9. Un compuesto de la fórmula (III)



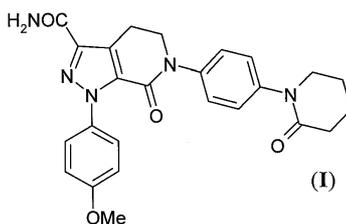
(III)

en la que R₁ es un grupo sililo de la fórmula (R₂)₃Si-, en la que cada R₂, que es el mismo o diferente, es seleccionado del grupo que comprende alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido; o un grupo sulfonilo R₃SO₂-, en el que R₃ es un grupo alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aril-alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido; o un grupo R₃CO-acilo en el que R₃ es como se definió arriba; y Y es como se definió en la reivindicación 1.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en la que R₁ es (CH₃)₃-Si- o Ts (tosilo) y Y es yodo.

11. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (II), como se definió en la reivindicación 1, que comprende el uso de un compuesto de la fórmula (III), como se define en las reivindicaciones 9 o 10.

12. Proceso como se reivindica la reivindicación 1, en el que un compuesto de la fórmula (II) es apixaban de la fórmula (I)



13. Un proceso como se reivindica en las reivindicaciones 1-8, 11 y 12, en el que apixaban de la fórmula (I) en su forma cristalina α está caracterizado por un espectro XRPD en el que los picos más intensos son encontrados 6.0, 7.1, 11.0, 11.9, 12.9, 13.6, 15.1, 16.1, 17.6, 19.1, 20.3, 21.6, 22.7, 24.5, 26.0, 26.7, 27.2, 28.8 y 30.1° en 2θ y que tiene una huella DSC en la que los principales eventos térmicos son encontrados a 60-110 °C (endotermia), 145-155°C (endotermia), 175-185°C (exotermia) y 234°C (endotermia de fusión).

14. Un proceso como se reivindica en la reivindicación 12, que comprende además la preparación de apixaban de la fórmula (I) en forma cristalina H2-2 que tiene las posiciones de pico de difracción característicos en 5.8, 7.4, 16.0, 20.2, 23.5, 25.2 (grados $2\theta \pm 0.1$) o en forma cristalina N-1 que tiene las posiciones de pico de difracción característicos en 10.0, 10.6, 12.3, 12.9, 18.5, 27.1 (grados $2\theta \pm 0.1$) por el uso de una forma cristalina α caracterizada por un espectro XRPD en el que los picos más intensos se encuentran en 6.0, 7.1, 11.0, 11.9, 12.9, 13.6, 15.1, 16.1, 17.6, 19.1, 20.3, 21.6, 22.7, 24.5, 26.0, 26.7, 27.2, 28.8 y 30.1° en 2θ y que tiene una huella de DSC en la que los principales eventos térmicos son hallados a 60-110 °C (endotermia), 145-155°C (endotermia), 175-185°C (exotermia) y 234°C (endotermia de fusión).

15. Proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que se prepara apixaban en forma cristalina α , mediante un proceso que comprende:

- formación de una dispersión de apixaban en una mezcla de solvente;
- enfriamiento de la dispersión; y

20 • recuperación del sólido.

Figura 1. XRPD de la forma α de Apixaban

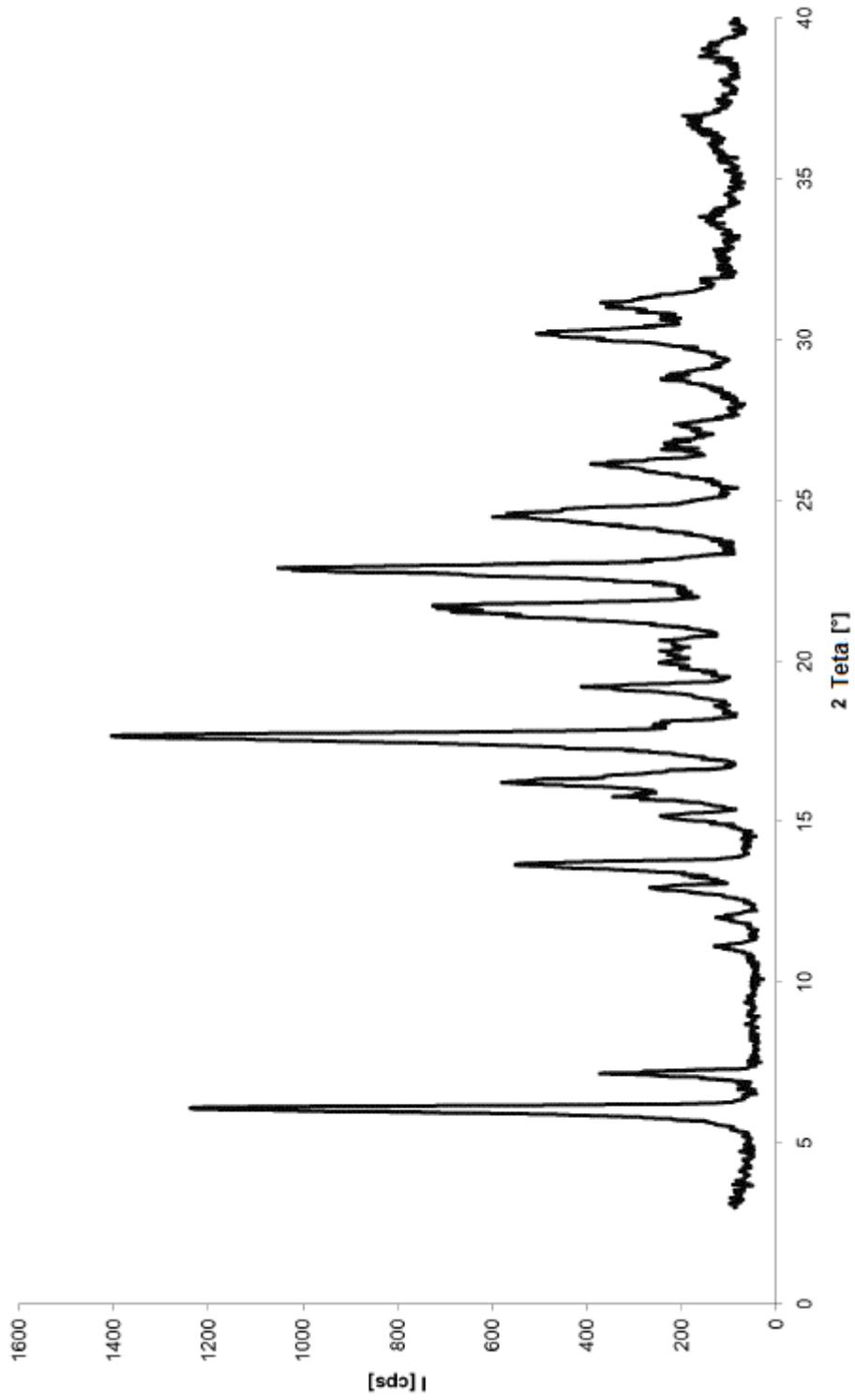


Figura 2. huella de DSC de forma α de apixaban.

