

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 508**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2014** **E 14189007 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016** **EP 3009435**

54 Título: **Ésteres de glicol de apixabán como intermedios clave e impurezas de la síntesis de apixabán**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.12.2016

73 Titular/es:

F.I.S.- FABBRICA ITALIANA SINTETICI S.P.A.
(100.0%)
Viale Milano 26
36075 Alte di Montecchio Maggiore (VI), IT

72 Inventor/es:

BRASOLA, ELENA y
TOMASI, FILIPPO

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 595 508 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

Ésteres de glicol de apixabán como intermedios clave e impurezas de la síntesis de Apixabán

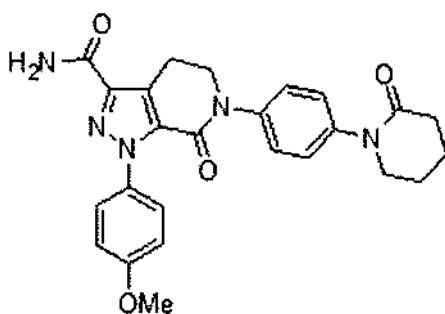
5 Campo técnico

[0001] La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del principio farmacéutico activo denominado Apixabán a través de nuevos intermedios clave.

10 Antecedentes de la técnica

[0002] El Apixabán es un principio farmacéutico activo usado como anticoagulante para el tratamiento de sucesos tromboembólicos venosos.

15 [0003] El Apixabán tiene el nombre químico, 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5-dihidropirazolo[5,4-c]piridina-3-carboxamida y tiene la siguiente fórmula química (I):



(I)

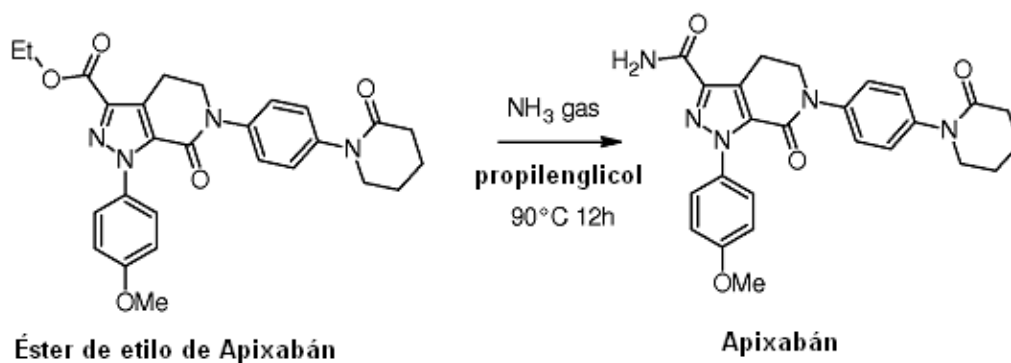
20 [0004] Se conocen algunos solvatos de Apixabán, por ejemplo, se conocen los solvatos de Apixabán con formamida o con dimetilformamida, ambos con una estequiometría 1:1.

[0005] También se conoce el dihidrato de Apixabán, es decir, la forma de hidrato de Apixabán que tiene dos moléculas de agua por una de Apixabán.

25

[0006] En la bibliografía se desvelan algunas rutas de síntesis de Apixabán, en particular, en el documento WO2007/0001385 se describe con detalle la primera síntesis industrial de Apixabán a escala de múltiples Kilogramos.

30 [0007] La solicitud de PCT WO2007/0001385 desvela en el ejemplo 6 un procedimiento para la preparación de Apixabán mediante reacción de amidación en escala de 10 Kg del éster de etilo de Apixabán de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



35

[0008] De acuerdo con dicho procedimiento, usando amoníaco anhidro en propilenglicol y realizando la reacción durante al menos 12 horas a 90 °C, el Apixabán se obtuvo con un 94,6 % de rendimiento molar aislado.

[0009] La mayor ventaja del método desvelado en el ejemplo 6, también en comparación con los ejemplos 7 y 9 del documento WO2007/0001385, es que un método de este tipo proporciona el Apixabán que tiene la forma polimórfica denominada N-1, una forma sólida que esta bien caracterizada en el ejemplo 9 de la misma solicitud y que es la forma hemodinámicamente estable del Apixabán.

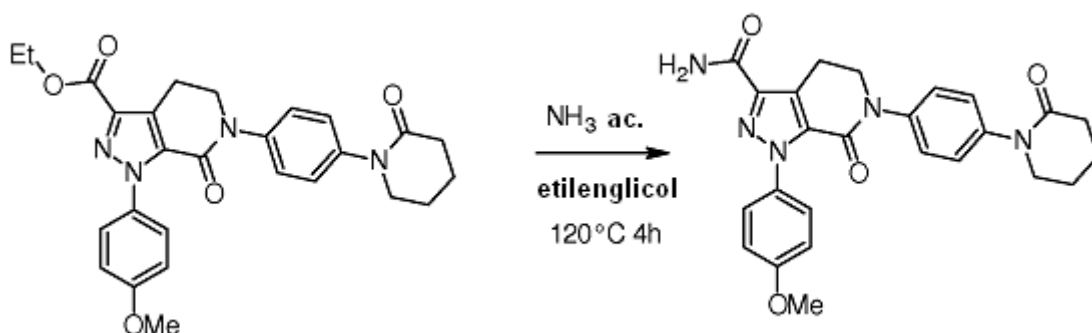
5

[0010] De acuerdo con la información reguladora proporcionada por el inventor, la forma N-1 de Apixabán es la forma que está actualmente en el mercado, de modo que, con el objeto de proporcionar un principio farmacéutico activo que proporcione exactamente las mismas propiedades fisicoquímicas y terapéuticas de las del inventor para el mercado genérico, es importante encontrar un método para la preparación de Apixabán que proporcione la forma polimórfica N-1.

10

[0011] En la publicación J. Med. Chem., 2007, vol. 50, 22, pág. 5339-5356, el Apixabán se prepara a partir del éster de etilo de Apixabán con amoníaco acuoso a un 5 % en etilenglicol calentado a 120 °C durante 4 horas con un rendimiento molar de un 76 %, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

15



[0012] Desafortunadamente, no se menciona nada con respecto a la forma sólida de Apixabán preparada de este modo.

20

[0013] La publicación Synthetic Communication, 43, pág. 72-79, (2013) desvela un método para la preparación de Apixabán a partir del compuesto intermedio éster de etilo de Apixabán usando un 25 % de amoníaco acuoso en metanol a 65 °C durante 5 horas con un rendimiento molar de un 91 %.

[0014] Sin embargo, un método de este tipo, probablemente debido a que se realiza en Metanol en lugar de en un disolvente de glicol, no proporciona la forma N-1 de Apixabán, de hecho, el p.f. del producto es 171-173 °C que es diferente ante la forma N-1 que es 235-237 °C. Además, no se proporcionan datos con respecto a la pureza del producto.

[0015] En la publicación de patente WO2013/119328, ejemplo 2, la síntesis de Apixabán se realizó a partir del éster de etilo de Apixabán usando un 5 % de amoníaco acuoso en propilenglicol a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción no se sembró con la forma N-1 de modo que al final del tratamiento se ha aislado una forma sólida diferente, denominada Forma I. La Forma I de Apixabán preparada de este modo es el hemisolvato de Apixabán 1,2-propilenglicol.

30

[0016] Teniendo en cuenta la técnica anterior mencionada anteriormente, y los resultados experimentales preliminares de los inventores, la presencia de un disolvente de glicol, tal como en el ejemplo 6 del documento WO2007/0001385, parece que estimula la preparación de la forma polimórfica N-1, mientras que parece que la presencia de un disolvente de alcohol tal como en el ejemplo 7 y 9 del WO2007/0001385 tiende a proporcionar la forma sólida H2-2.

40

[0017] Por lo tanto, para preparar la forma N-1 de Apixabán parece conveniente aislar el Apixabán a partir de un disolvente de glicol.

[0018] Sin embargo, aunque el método industrial para la preparación de la forma N-1 de Apixabán desvelado en el documento WO2007/0001385 ya usa un disolvente de glicol, tal método tiene el inconveniente de que requiere tiempos de reacción prolongados a temperatura elevada, es decir, al menos 12 horas a 90 °C o, de acuerdo con el documento WO2013/119328, 100 °C durante una noche, o 4 horas a 120 °C (véase anteriormente J. Med. Chem. (2007)).

45

50

Descripción de las figuras

[0019] La Figura 1 muestra el estudio cinético de la conversión del éster de glicol de Apixabán en Apixabán en comparación con la conversión del éster de etilo de Apixabán en Apixabán, ambas conversiones realizadas en las mismas condiciones de amidación.

Sumario de la invención

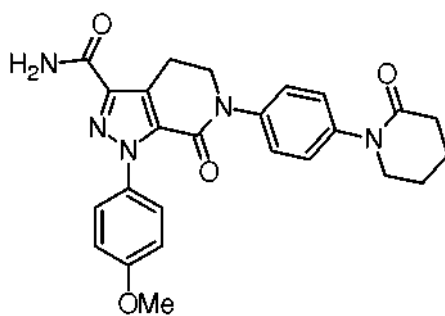
[0020] El problema abordado por la presente invención es por lo tanto el de proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de Apixabán y solvatos o hidratos del mismo que evite tiempos de reacción prolongados y/o temperaturas elevadas.

[0021] Este problema se resuelve con un procedimiento para la preparación de un Apixabán y sales del mismo como se establece en las reivindicaciones adjuntas, cuyas definiciones forman parte integral de la presente descripción.

[0022] Algunas características y ventajas adicionales del procedimiento de acuerdo con la invención resultaron a partir de la descripción informada en lo sucesivo en el presente documento de ejemplos de realización de la invención, proporcionados como una indicación y no como una limitación de la invención.

20 Descripción de realizaciones

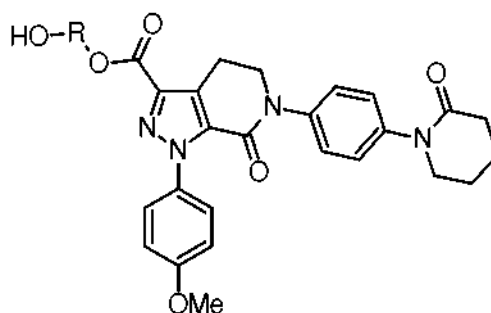
[0023] El objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de Apixabán de fórmula (I) y solvatos o hidratos del mismo:



(I)

25

mediante reacción de amidación del compuesto de fórmula (II):



(II)

30

donde R se elige entre el grupo que comprende un alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado, -CH₂-CH(OH)-CH₂- y -(R¹O)_nR¹- en el que R¹ es un alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado y n es un número entero de 1 a 6.

[0024] De hecho, se ha encontrado de forma sorprendente que partiendo del compuesto de fórmula (II), es decir, a partir de un éster de glicol para Apixabán, la reacción de amidación para convertirlo en Apixabán evoluciona mucho más rápido que usando los ésteres de alquilo C₁-C₂ de Apixabán convencionales.

35

- 5 **[0025]** El efecto proporcionado por el compuesto de fórmula (II) de la presente invención quizá se debe al grupo oxidrilo libre que de cualquier modo favorece la sustitución del grupo alcoxi realizada por el amoniaco, quizá proporcionando un tipo de ayuda anquimérica. Como alternativa, un efecto de este tipo quizá se debe a la presencia de otro oxígeno cuya electronegatividad proporciona un éster que y sustituyen fácilmente por el amoniaco.
- 10 **[0026]** En otras palabras, los ésteres de glicol de Apixabán de fórmula (II) se convierten en Apixabán por medio de una reacción de amidación mucho más fácil o rápidamente que los ésteres de Apixabán convencionales.
- [0027]** En la Tabla 1 comparativa y en la Figura 1 se proporcionan claras evidencias del efecto proporcionado por el procedimiento de la invención.
- [0028]** Aunque en algunos de los siguientes ejemplos las reacciones de amidación se realizan durante 6 horas (simplemente para adaptarse a un protocolo estándar experimental), se completaron mucho antes.
- 15 **[0029]** De hecho, la reacción de amidación del compuesto de fórmula (II) para proporcionar Apixabán por lo general requiere solamente 3 horas a una temperatura comprendida entre 80 °C y 90 °C, consiguiendo un 99,0 % de conversión.
- 20 **[0030]** Como se muestra en la Tabla I, exactamente en las mismas condiciones, la conversión del éster de etilo de Apixabán en Apixabán requiere al menos 6 horas.
- [0031]** De acuerdo con el procedimiento industrial desvelado en el documento WO2007/0001385, dicha conversión requiere al menos 12 horas a 90 °C.
- 25 **[0032]** Por comparación con la reacción de amidación conocida de ésteres de Apixabán, el procedimiento de la presente invención requiere de este modo tiempos de reacción más cortos.
- [0033]** Una ventaja adicional del método de la presente invención es que el producto secundario de reacción es un glicol, que puede ser el medio disolvente de la reacción, evitando de este modo la presencia de disolventes residuales adicionales y evitando la presencia de alcohol, por ejemplo etanol, como producto secundario que, de acuerdo con el ejemplo 7 y 9 del documento WO2007/0001385, parece que estimula la forma H2-2 sólida.
- 30 **[0034]** La reacción de amidación se puede realizar usando amoniaco anhidro, amoniaco acuoso, sales de amonio tales como, por ejemplo, hidróxido de amonio, cloruro de amonio, bromuro de amonio, sulfato de amonio, etc..
- 35 **[0035]** La reacción de amidación del procedimiento de la presente invención se puede realizar en un medio acuoso y/o en un disolvente orgánico.
- [0036]** El disolvente orgánico puede ser un alcohol, glicol, éter, ester, nitrilo, hidrocarburo, hidrocarburo clorado, etc. y mezclas de los mismos.
- 40 **[0037]** El disolvente orgánico puede ser un alcohol tal como, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, butanol, etc.
- [0038]** El disolvente orgánico puede ser un éter tal como metil-t-butil éter, un éster tal como acetato de etilo o acetato de isopropilo, un nitrilo tal como acetonitrilo, un hidrocarburo tal como tolueno o xileno, un hidrocarburo clorado tal como cloroformo, diclorometano, clorobenceno, etc..
- 45 **[0039]** Los disolventes de glicol son preferentes porque proporcionan Apixabán en la forma sólida N-1 y porque, usando un disolvente de glicol de fórmula HO-R-OH donde R es el mismo que el del compuesto de fórmula (II), el producto secundario de la reacción es el mismo compuesto del disolvente, evitando de este modo el control de un disolvente residual adicional.
- 50 **[0040]** El disolvente orgánico puede ser un glicol elegido entre etilenglicol, 1,2-propilenglicol, 1,3-propilenglicol, dietilenglicol, PEG200, Polipropilenglicol, glicerol.
- 55 **[0041]** De acuerdo con una realización preferente del procedimiento de la presente invención, los disolventes preferentes son etilenglicol, 1,2-propilenglicol, 1,3-propilenglicol, dietilenglicol.
- 60 **[0042]** El disolvente de glicol de fórmula HO-R-OH usado en el procedimiento de la invención puede tener el grupo R con el mismo significado del grupo R del compuesto de fórmula (II), o, como alternativa, R puede tener un significado diferente. De acuerdo con una realización preferente, el disolvente de glicol de fórmula HO-R-OH tiene un grupo R con el mismo significado del grupo R del compuesto de fórmula (II).
- 65 **[0043]** En el compuesto de fórmula (II), el grupo R se elige entre el grupo que comprende un alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado, -CH₂-CH(OH)-CH₂-, -(R¹O)_nR¹- en el que R¹ es un alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado y n es un número

entero de 1 a 6.

[0044] El alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado es un grupo elegido entre el grupo que comprende -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂(CH₃)-CH₂-, -(CH₂)₄-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, etc..

[0045] El grupo -(R¹O)_nR¹-, en el que n es un número entero de 1 a 6 y en el que R¹ es un alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado, es un grupo elegido entre el grupo que comprende -(CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂-, -(CH₂CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂CH₂-, -(CH(CH₃)CH₂O)_nCH(CH₃)CH₂-, -(CH₂CH(CH₃)O)_nCH₂CH(CH₃)-, -(CH₂CH₂CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂CH₂CH₂-, etc..

[0046] De acuerdo con una realización preferente, el grupo -(R¹O)_nR¹- es (CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂-.

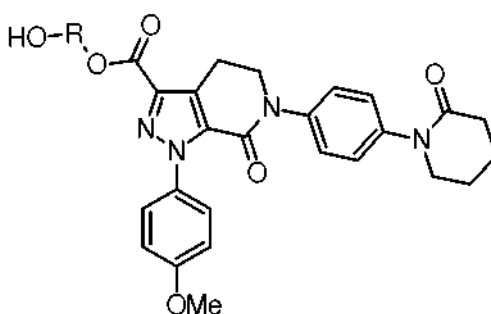
[0047] De acuerdo con una realización preferente de la presente invención, el compuesto de fórmula (II) es un compuesto aislado, es decir, un compuesto aislado de la mezcla de reacción a partir de la que se prepara. Por lo tanto, el compuesto de fórmula (II) por lo general está en forma de un sólido o de un aceite aislado.

[0048] De acuerdo con una realización preferente de la presente invención, el compuesto de fórmula (II) es un compuesto que tiene una pureza superior a un 80 %, medido en A/A % de HPLC, por ejemplo usando el método analítico del ejemplo 13.

[0049] El procedimiento de la presente invención se realiza a una temperatura comprendida entre 60 °C y 140 °C, preferentemente entre 80 °C y 120 °C, más preferentemente entre 80 °C y 90 °C.

[0050] Cuando la reacción de amidación se realiza entre 80 °C y 90 °C, la reacción se completa (es decir, conversión superior a un 99 %) en aproximadamente 3 horas.

[0051] De acuerdo con una realización preferente, el procedimiento de la presente invención comprende adicionalmente la etapa de preparación del compuesto de fórmula (II):

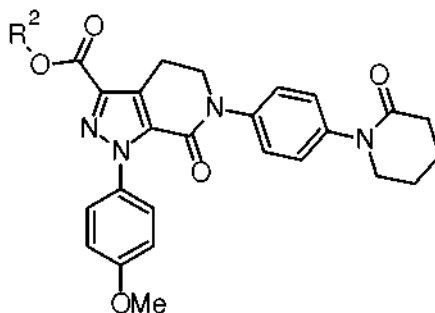


(II)

30

donde R se elige entre el grupo que comprende un alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado, -CH₂-CH(OH)-CH₂- y -(R¹O)_nR¹- en el que R¹ es un alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado y n es un número entero de 1 a 6, por medio de una reacción de transesterificación del compuesto de fórmula (III):

35



(III)

donde R² es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

[0052] La transesterificación del compuesto de fórmula (III) para proporcionar el compuesto de fórmula (II) se realiza por lo tanto por reacción del compuesto de fórmula (III) con un glicol, con un poliglicol o con glicerol.

[0053] La reacción de transesterificación se realiza por reacción de un glicol de fórmula OH-R-OH donde R se elige entre el grupo que comprende un alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado, -CH₂-CH(OH)-CH₂- y -(R¹O)_nR¹- en el que R¹ es un alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado y n es un número entero de 1 a 6.

[0054] Los glicoles preferentes son etilenglicol, 1,2-propilenglicol, 1,3-propilenglicol y dietilenglicol.

[0055] Los poliglicoles preferentes son Polietilenglicol (200) (abreviado como PEG200) y Propilenglicol 200 (PPG200). PEG tiene la estructura química siguiente HO-(CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂-OH.

[0056] La reacción de transesterificación se puede realizar a un pH comprendido entre 7,5 y 10,0, preferentemente a pH comprendido entre 8,0 y 9,5.

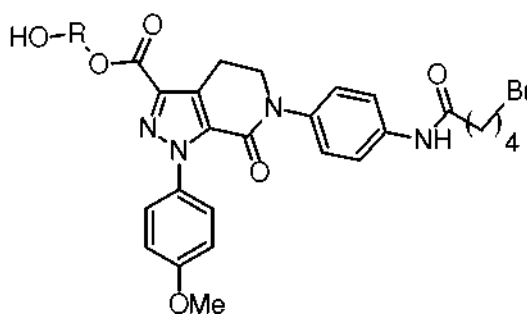
[0057] La reacción de transesterificación se puede realizar en presencia de bases, preferentemente bases inorgánicas tales como, preferentemente, NaHCO₃ o KH₂PO₄, es decir, fosfato potásico dibásico.

[0058] La reacción de transesterificación se realiza preferentemente en presencia de fosfato potásico dibásico dado que proporciona las conversiones más elevadas y más rápidas.

[0059] La reacción de transesterificación se realiza a una temperatura comprendida entre 60 °C y 120 °C, preferentemente entre 70 °C y 80 °C, más preferentemente a aproximadamente 75 °C.

[0060] La reacción de transesterificación se realiza usando un exceso del reactivo glicol como disolvente de reacción.

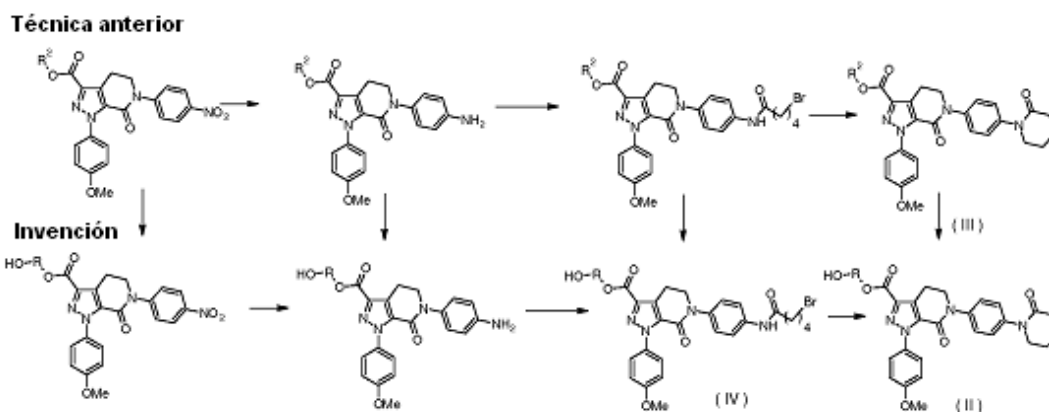
[0061] De acuerdo con una ruta de síntesis alternativa, el compuesto de fórmula (II) se puede preparar mediante ciclado interno del compuesto de fórmula (IV):



(IV)

donde R se elige entre el grupo que comprende un alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado, -CH₂-CH(OH)-CH₂- y -(R¹O)_nR¹- en el que R¹ es un alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado y n es un número entero de 1 a 6.

[0062] El compuesto de fórmula (IV) se puede preparar adaptando los métodos conocidos de la técnica anterior usados para la preparación de los ésteres correspondientes para la preparación de dicho éster de glicol de Apixabán. Usando este enfoque de síntesis, el compuesto de fórmula (II) se puede preparar evitando la preparación de los ésteres de Apixabán previos de fórmula (III). Véase el esquema de reacción que sigue a continuación.



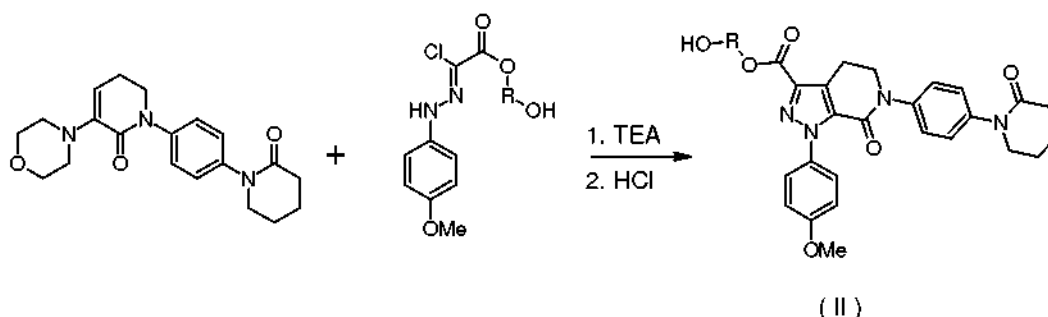
[0063] El ciclado del compuesto de fórmula (IV) para proporcionar el compuesto de fórmula (II) se puede realizar en presencia de una base tal como, por ejemplo, t-BuOK.

5

[0064] Además, el compuesto de fórmula (II) se puede preparar de acuerdo con otro enfoque de síntesis que no necesariamente implica la preparación del compuesto de fórmula (III) o, sin embargo, ésteres intermedios.

[0065] En el siguiente esquema de reacción se describe un ejemplo de síntesis directa del compuesto de fórmula (II) por reacción del éster de glicol del material de partida de hidrazona,

10



en el que R se elige entre el grupo que comprende un alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado, -CH₂-CH(OH)-CH₂- y - (R¹O)_nR¹- en el que R¹ es un alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado y n es un número entero de 1 a 6.

15

[0066] De acuerdo con una realización preferente, en el procedimiento de la presente invención para la preparación de Apixabán y/o en la etapa adicional de preparación del compuesto de fórmula (II) partiendo del compuesto de fórmula (III), el grupo R en el compuesto de fórmula (II) se elige entre el grupo que comprende -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, CH(CH₃)CH₂-, -(CH₂)₃- y CH₂CH₂OCH₂CH₂-, o de acuerdo con otra realización, se elige entre el grupo que comprende -CH₂CH₂-, -(CH₂)₃- y CH₂CH₂OCH₂CH₂-.

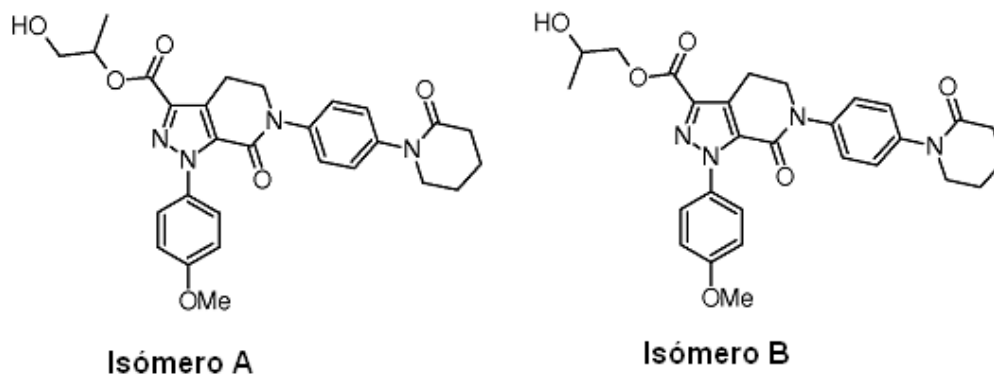
20

[0067] Dichos compuestos de fórmula (II) se pueden preparar de forma conveniente por transesterificación del compuesto de fórmula (III), donde R es por ejemplo etilo, respectivamente con etilenglicol, 1,2-propilenglicol, 1,3-propilenglicol y dietilenglicol o, de acuerdo con otra realización, respectivamente con etilenglicol, 1,3-propilenglicol y dietilenglicol.

25

[0068] El compuesto de fórmula (II) preparado a partir del compuesto de fórmula (III) por transesterificación con 1,2-propanodiol, es una mezcla de los dos isómeros con proporción 1:2 en el que R es -CH(CH₃)CH₂-, denominado Isómero A, o R es -CH₂CH(CH₃)-, denominado Isómero B, es decir, que tienen respectivamente las estructuras siguientes:

30

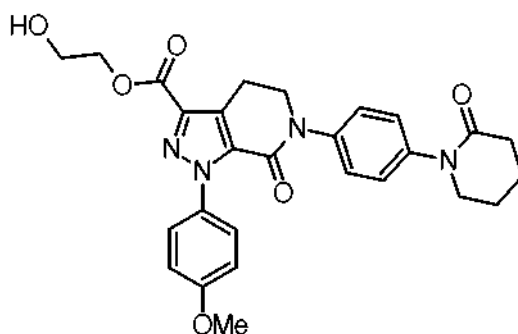


[0069] Se ha observado que el Isómero A (compuesto (II) con R = -CH(CH₃)CH₂-) tiene RRT = 1,18 de acuerdo con el método analítico que se describe en el ejemplo 13 mientras que el Isómero B (compuesto (II) con R = -CH₂CH(CH₃)-) tiene RRT = 1,16 de acuerdo con el mismo método analítico.

[0070] El compuesto de fórmula (II) donde R es -CH₂CH(CH₃)-, es decir, el isómero B, es preferente ya que este es el compuesto del isómero principal preparado mediante reacción de transesterificación del compuesto de fórmula (III) con 1,2-propilenglicol.

10

[0071] El compuesto de fórmula (II) preparado a partir del compuesto de fórmula (III) por transesterificación con etilenglicol, tiene en su lugar la única estructura siguiente:



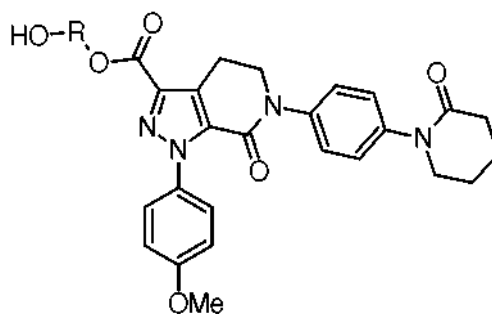
15

[0072] De acuerdo con una realización preferente del procedimiento de la presente invención, el sustituyente R del compuesto de fórmula (II) se elige entre el grupo que comprende -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -(CH₂)₃- y -CH₂CH₂OCH₂CH₂-.

20

[0073] De acuerdo con otra realización preferente del procedimiento de la presente invención, el sustituyente R del compuesto de fórmula (II) se elige entre el grupo que comprende -CH₂CH₂-, -(CH₂)₃- y -CH₂CH₂OCH₂CH₂-.

[0074] Por lo tanto, el compuesto de fórmula (II) también es un objeto de la presente invención:



(II)

25

donde R se elige entre el grupo que comprende un alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado, -(R¹O)_nR¹- en el que R¹ es un alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado y n es un número entero de 1 a 6, y el grupo -CH₂-CH(OH)-CH₂-.

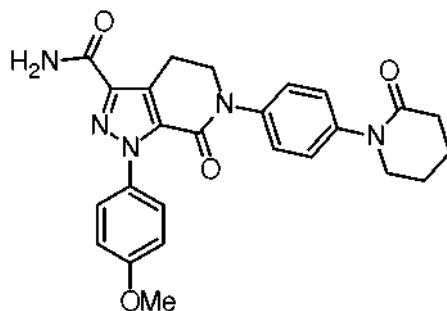
5 **[0075]** De acuerdo con una realización preferente del compuesto de fórmula (II) de la presente invención, R se elige entre el grupo que comprende -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, CH(CH₃)CH₂-, -(CH₂)₃- y -CH₂CH₂OCH₂CH₂-.

[0076] De acuerdo con otra realización preferente del compuesto de fórmula (II) de la presente invención, R se elige entre el grupo que comprende -CH₂CH₂-, -(CH₂)₃- y -CH₂CH₂OCH₂CH₂-.

10 **[0077]** El compuesto de fórmula (II) de la presente invención se puede usar por lo tanto para la preparación de Apixabán de fórmula (I) y solvatos o hidratos del mismo.

[0078] De acuerdo con una realización de la presente invención, el procedimiento para la preparación de Apixabán de fórmula (I) y solvatos o hidratos del mismo:

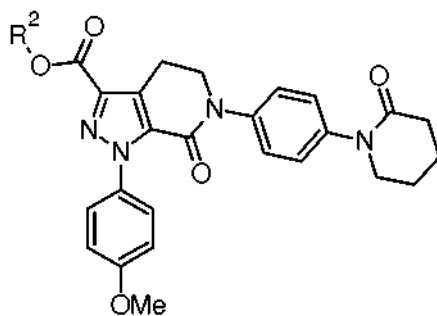
15



(I)

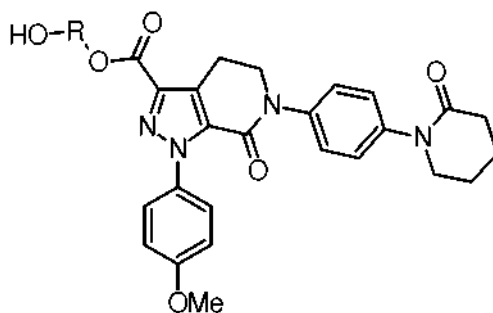
comprende las siguientes etapas:

20 a) reacción de transesterificación del compuesto de fórmula (III):



(III)

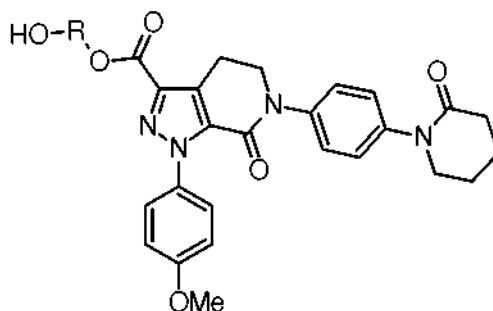
25 donde R² es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, para proporcionar el compuesto de fórmula (II):



(II)

donde R se elige entre el grupo que comprende un alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado, -CH₂-CH(OH)-CH₂- y - (R¹O)_nR¹- en el que R¹ es un alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado y n es un número entero de 1 a 6,

- 5 b) aislar el compuesto de fórmula (II),
c) reacción de amidación del compuesto de fórmula (II):



(II)

- 10 para proporcionar Apixabán de fórmula (I).

[0079] De acuerdo con esta realización mencionada anteriormente del procedimiento de la presente invención, el compuesto de fórmula (II) es un compuesto intermedio útil para la preparación de Apixabán que permite insertar una etapa adicional en la síntesis conocida de Apixabán por reacción de amidación directa de ésteres de Apixabán.

15

[0080] De hecho, partiendo de ésteres de Apixabán de fórmula (III) y preparando y aislando el compuesto de fórmula (II), se permite aumentar la pureza de dicho compuesto intermedio de fórmula (II), aumentando de ese modo la pureza del Apixabán final.

- 20 **[0081]** En otras palabras, la realización del procedimiento de la invención de acuerdo con dicha realización preferente, donde se aísla el compuesto intermedio de fórmula (II), por comparación con el procedimiento conocido de conversión directa de ésteres de Apixabán de fórmula (III) en Apixabán, dicho procedimiento permite aumentar la pureza del producto final, Apixabán.

- 25 **[0082]** El aislamiento del compuesto de fórmula (II) en la etapa (b) se puede realizar con las técnicas conocidas de síntesis orgánica, incluyendo precipitación y filtración o centrifugación, o, como alternativa, separación de fases.

[0083] Al final de la etapa (b) el compuesto de fórmula (II) se puede secar opcionalmente, en horno o dentro de la secadora de filtro.

30

[0084] Además, aislar el compuesto de fórmula (II) puede ser útil para satisfacer los requisitos de las autoridades Regulatoras, que requieren que el procedimiento esté formado por al menos tres etapas de síntesis.

- 35 **[0085]** De acuerdo con la realización preferente que se acaba de mencionar del procedimiento de la presente invención, es un procedimiento preferente que R² en el compuesto de fórmula (III) sea etilo.

[0086] De acuerdo con la realización preferente que se acaba de mencionar del procedimiento de la presente

invención, es un procedimiento preferente que R en el compuesto de fórmula (II) se elija entre el grupo comprende -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, CH(CH₃)CH₂-, -(CH₂)₃- y -CH₂CH₂OCH₂CH₂-.

5 **[0087]** De acuerdo con la realización preferente que se acaba de mencionar del procedimiento de la presente invención, otro procedimiento preferente es que R en el compuesto de fórmula (II) se elija entre el grupo que comprende -CH₂CH₂-, -(CH₂)₃- y -CH₂CH₂OCH₂CH₂-.

10 **[0088]** De acuerdo con la realización preferente que se acaba de mencionar del procedimiento de la presente invención, un procedimiento preferente es que R² en el compuesto de fórmula (III) sea etilo y que R en el compuesto de fórmula (II) se elija entre el grupo que comprende -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, CH(CH₃)CH₂-, -(CH₂)₃- y -CH₂CH₂OCH₂CH₂-.

15 **[0089]** De acuerdo con la realización preferente que se acaba de mencionar del procedimiento de la presente invención, otro procedimiento preferente es que R² en el compuesto de fórmula (III) sea etilo y que R en el compuesto de fórmula (II) se elija entre el grupo que comprende -CH₂CH₂-, -(CH₂)₃- y -CH₂CH₂OCH₂CH₂-.

20 **[0090]** Las condiciones para realizar las etapas (a) y (c) de la realización preferente de la invención que se acaba de mencionar son las mismas en las que ya se han descrito anteriormente para el procedimiento de la invención, incluyendo las realizaciones preferentes de la misma.

25 **[0091]** Al igual que cualquier compuesto obtenido por medio de síntesis química, Apixabán, y solvatos o hidratos del mismo, pueden contener pequeñas cantidades de compuestos extraños denominados impurezas. Estas impurezas pueden ser los materiales de partida, compuestos intermedios de síntesis, productos secundarios de reacción, productos de degradación, etc.

30 **[0092]** Las impurezas de Apixabán al igual que las de cualquier otro principio activo farmacéutico o fármaco relacionado, denominadas "impurezas farmacéuticas", pueden influir tanto en la eficacia como en la seguridad de un fármaco que, en casos extremos, podría incluso ser nocivo para el paciente. La pureza de un principio activo tal como el Apixabán producido a través de un procedimiento de producción basado en reacciones químicas posteriores representa un factor fundamental con respecto a la comercialización. La US Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicinal Agency (EMA) así como la farmacopea relativa requieren que las impurezas se mantengan por debajo de valores límites dados.

35 **[0093]** El producto de una reacción química es en raras ocasiones un solo compuesto que tiene una pureza suficiente para satisfacer los estándares reguladores. Los productos secundarios debidos a reacciones secundarias de los reactivos usados en la reacción también pueden estar presentes en el producto aislado. En algunas etapas del procedimiento de producción de un principio activo, tal como Apixabán, la pureza se analiza, por lo general por medio de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía en fase gaseosa (GC) o cromatografía en capa fina (TLC), para definir si es adecuado para el tratamiento posterior y por último para su uso en el producto farmacéutico.

40 **[0094]** Por lo general, las impurezas se identifican de forma espectroscópica, por lo tanto, a esto se le asocia una posición de un pico cromatográfico, tal como el de un cromatograma o una aplicación puntual en un panel de TLC.

45 **[0095]** Una vez que se ha asociado una posición del pico alguna impureza en particular, la impureza se puede identificar en una muestra para la posición relativa de la misma en el cromatograma, en el que la posición en el cromatograma se mide en minutos entre la inyección de la muestra en una columna y la elución de la impureza a través del detector. La posición en el cromatograma se conoce como el tiempo de retención y la proporción entre los tiempos de retención se conoce como el tiempo de retención relativo.

50 **[0096]** una persona experta en la técnica farmacéutica sabe que un compuesto relativamente puro se puede usar como un patrón de referencia. Un patrón de referencia es similar a un marcador de referencia, excepto por el hecho de que el último se puede usar no solamente para detectar las impurezas, sino también para cuantificar la cantidad de impurezas presentes en la muestra de principio activo.

55 **[0097]** Como saben los expertos en la materia, la gestión del procesamiento de impurezas mejora considerablemente mediante la comprensión de las estructuras químicas de las mismas, el procedimiento de síntesis y la identificación de los parámetros que influyen en la cantidad de impurezas en el producto final por ejemplo por medio de DOE. Las impurezas de Apixabán, incluyendo los compuestos intermedios que no han reaccionado totalmente, las impurezas de los materiales de partida, los productos secundarios de la reacción, los productos de degradación, así como otros productos, pueden influir en la calidad y eficacia de la forma farmacéutica que contiene Apixabán. Por lo tanto, surge la necesidad de un método para definir el nivel de impurezas en muestras de Apixabán y métodos para eliminar las impurezas o limitar el contenido de las mismas o evitar la formación de las mismas.

65 **[0098]** Como otro aspecto de la presente invención, durante el desarrollo del procedimiento para la preparación de

Apixabán, se ha encontrado que el compuesto de fórmula (II) tiende a permanecer en el producto Apixabán, en otras palabras, el compuesto de fórmula (II) es tanto un material de partida como un compuesto intermedio para la síntesis de Apixabán de acuerdo con el método de la presente invención y también es una impureza del Apixabán.

5 **[0099]** Para reducir la cantidad de una impureza en un principio activo, es necesario detectar la presencia de la misma usando métodos analíticos apropiados, es conveniente para identificarla, cuantificarla y solamente a partir de ese momento se puede proporcionar un método de síntesis capaz de prevenir la formación y/o proporcionar la retirada de la misma. Sin embargo, esto requiere esencialmente proporcionar el patrón de referencia o marcador de referencia de esta impureza. Para este fin, el compuesto de fórmula (II) se puede preparar de forma conveniente por
10 medio del método que se ha descrito anteriormente.

[0100] El compuesto de fórmula (II) de la presente invención por lo tanto se puede usar como marcador de referencia o patrón de referencia para la identificación y/o cuantificación de dicho compuesto de fórmula (II) en Apixabán y solvatos o hidratos del mismo.
15

[0101] El compuesto de fórmula (II) de hecho se puede usar de acuerdo con los siguientes métodos analíticos para la identificación y/o cuantificación de dicho compuesto de fórmula (II) en Apixabán y solvatos o hidratos del mismo.

[0102] Un método para detectar o identificar el compuesto de fórmula (II) en Apixabán o un solvato o hidrato del mismo comprende:
20

- a) añadir una cantidad conocida de compuesto de fórmula (II) a la muestra de Apixabán o un solvato o hidrato del mismo,
- b) realizar análisis de HPLC de la muestra de Apixabán o un solvato o hidrato del mismo de la etapa a),
- 25 c) detectar el pico de HPLC del compuesto de fórmula (I);

o,

- a1) analizar el compuesto de fórmula (II) por medio de HPLC,
- 30 b1) analizar la muestra de Apixabán o un solvato o hidrato del mismo por medio de HPLC,
- c1) detectar el pico de HPLC del compuesto de fórmula (II) por comparación de los tiempos de retención o tiempos de retención relativos.

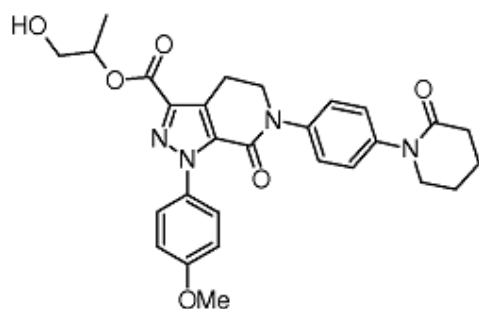
[0103] Sustancialmente usando el método mencionado anteriormente, éste permitió la identificación del pico en el cromatograma de la muestra de Apixabán o un solvato o hidrato del mismo con respecto al compuesto de fórmula (II) como impureza. El análisis puede ser del tipo HPLC.
35

[0104] Además la identificación del pico de impureza en Apixabán o un solvato o hidrato, un método para la cuantificación del compuesto de fórmula (II) en Apixabán o un solvato o hidrato del mismo comprende:
40

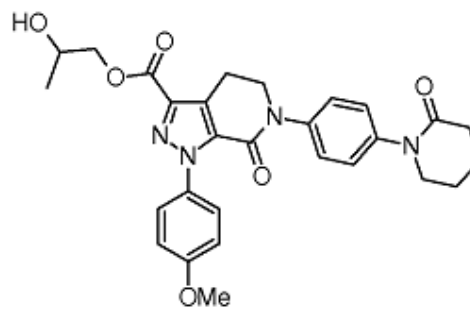
- i) medir el área del pico que corresponde al compuesto de fórmula (II) en una muestra de Apixabán o un solvato o hidrato del mismo que tiene una cantidad desconocida de compuesto de fórmula (II) por medio de HPLC;
- ii) medir el área del pico que corresponde a un patrón de referencia que contiene una cantidad conocida de compuesto de fórmula (II) por medio de HPLC;
- 45 iii) definir la cantidad de compuesto de fórmula (II) en Apixabán o un solvato o hidrato del mismo comparando el área medida en la etapa a) con la medida en la etapa ii).

[0105] Por lo tanto, es evidente que el compuesto de fórmula (II) se puede usar como un marcador de referencia o patrón de referencia para la identificación y/o la cuantificación del mismo en Apixabán o un solvato o hidrato del mismo.
50

[0106] En particular, se ha observado que la impureza de Apixabán producida de acuerdo con el procedimiento de la presente invención y que tiene RRT = 1,16 con el método analítico informado en el ejemplo 13 es el Isómero B de las estructuras siguientes, mientras que la impureza que tiene RRT = 1,18 es el Isómero A de las estructuras
55 siguientes:



Isómero A



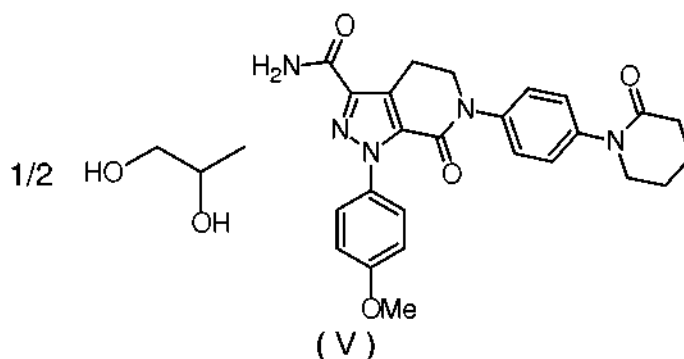
Isómero B

[0107] RRT = 1,18 RRT = 1,16

5 [0108] Como un aspecto relacionado con la forma sólida de Apixabán producida con el procedimiento de la presente invención, se realizó un estudio dirigido a la preparación de la forma sólida de Apixabán, N-1.

[0109] Al repetir el experimento del ejemplo 6 del documento WO2007/0001385 pero sin añadir la semilla de la forma N-1, se ha obtenido, preparado y caracterizado el hemisolvato de Apixabán 1,2-Propilenglicol de fórmula (V):

10



[0110] El solvato de Apixabán 1,2-propilenglicol que tiene la estequiometría (2:1) de fórmula (V) es un sólido de color blanco.

15

[0111] Después de esto, se realizó un estudio dirigido a encontrar un método para obtener la forma N-1 del hemisolvato de Apixabán 1,2-propilenglicol de fórmula (V).

20 [0112] Se realizó una identificación sistemática usando el hemisolvato de Apixabán 1,2-propilenglicol (abreviado APX·PG) como material de partida usando la forma N-1 como una semilla en todos los casos. Los experimentos se realizaron con disolventes de la clase 3 de las directrices ICH (excepto MeOH, clase y 2 de las directrices ICH con un disolvente residual permitido de 3000 ppm). La baja solubilidad del APX·PG con disolventes industriales comunes limitó el uso de la cristalización.

25 [0113] Los experimentos satisfactorios que proporcionaba la forma N-1 de Apixabán a partir de APX·PG se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1: Métodos de preparación de la forma N-1 de Apixabán a partir de APX·PG

n.º	escala	método	disolvente	T°	tiempo	Rendimiento
1	250 mg	Cristalización	MeOH (36 v.)	Reflujo → rT°	4 horas	76 %
2	250 mg	Cristalización	EtOH (60 v.)	Reflujo → rT°	4 horas	83 %
3	100 mg	Suspensión	MeOH (10 v.)	rT°	durante una noche	87 %
4	hasta 1 g	Suspensión	EtOH (10 v.)	rT°	4 horas	86 %

126,8 (CH), 126,2 (CH), 126,5 (CH), 125,9 (CH), 113,8 (CH), 68,3 (CH), 68,1 (CH₂), 55,6 (CH₃), 51,6 (CH₂), 51,2 (CH₂), 32,8 (CH₂), 23,5 (CH₂), 21,4 (CH₂), 21,3 (CH₂), 18,8 (CH₃). ESI-MS $m/z = 460$ ($[M+H]^+$). IR (ATR, cm^{-1}): 3447, 3145, 2940, 2860, 1687, 1631, 1543, 1512, 1465, 1441, 1401, 1380, 1350, 1326, 1297, 1243, 1170, 1144, 1111, 1027, 1016, 982, 945, 831, 812, 761, 705. X-RPD (2θ): 6,6°, 7,6°, 8,1°, 9,9°, 11,7°, 12,7°, 13,7°, 14,5°, 15,1°, 15,6°, 16,3°, 16,9°, 17,2°, 17,9°, 18,2°, 19,5°, 20,0°, 20,5°, 20,8°, 21,4°, 22,8°, 23,8°, 24,8°, 25,5°, 29,0°, 31,2°, 33,0°.

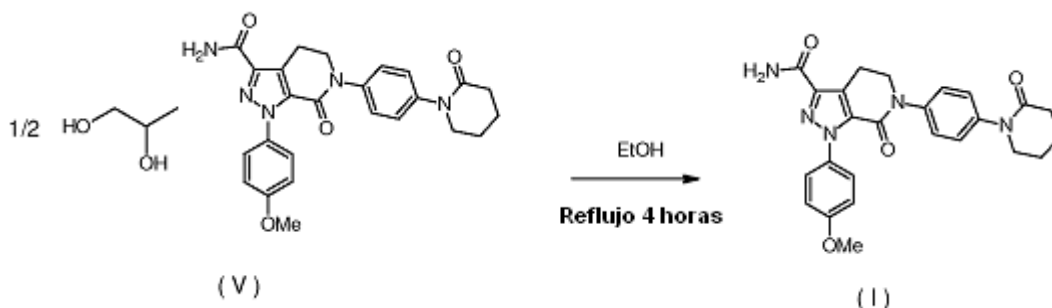
[0122] La nueva realización del ejemplo 6 del documento WO2007/001385, realizada muchos meses pero sin añadir las semillas de la forma N-1 de Apixabán, siempre proporcionaba el hemisolvato de Apixabán 1,2-propilenglicol de fórmula (V).

10

[0123] Esto está de acuerdo con las enseñanzas de la publicación de patente WO2013/119328 donde la forma I de Apixabán, es decir el hemisolvato de Apixabán 1,2-propilenglicol se obtuvo si la siembra con la forma N-1.

Ejemplo 2: Preparación de la forma N-1 de Apixabán a partir de hemisolvato de Apixabán 1,2-propilenglicol - sin siembra de la forma N-1.

15

[0124]

20

[0125] En un matraz de fondo redondo se cargaron hemisolvato de Apixabán 1,2-propilenglicol (10 g, 1,0 equiv.) y etanol (400 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La suspensión se enfrió lentamente a 20/25 °C y se agitó a esta temperatura durante 8 h, a continuación se filtró lavando con etanol (2 x 20 ml). El sólido húmedo se secó al vacío a 75 °C durante 8 h proporcionando 8,1 g de la forma N-1 de Apixabán (0,87 equiv.). p.f. 237 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm), δ : 7,74 (s, 1H), 7,53 (d, J = 12 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 12 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,61 (t, J = 4 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,41 (t, J = 4 Hz, 2H), 1,87 (m, 4H), RMN ¹³C y DEPT 135 RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm), δ : 169,3 (C), 163,7 (C), 159,6 (C), 157,1 (C), 142,0 (C), 141,9 (C), 140,3 (C), 133,5 (C), 133,1 (C), 127,3 (C), 126,8 (CH), 126,5 (CH), 125,7 (CH), 113,9 (CH), 56,0 (CH₃), 51,3 (CH₂), 33,1 (CH₂), 23,5 (CH₂), 21,5 (CH₂), 21,4 (CH₂). ESI-MS $m/z = 460$ ($[M+H]^+$).

25

30

Ejemplo 3: Caracterización de la forma N-1 de Apixabán.

[0126] La forma N-1 de Apixabán obtenida por cristalización en EtOH se caracteriza con varias técnicas.

35

FT-IR

[0127] El espectro de FTIR se registró usando un Thermo Nicolet Nexus 870 FT-IR, equipado con un sistema de KBr divisor de rayos, un láser de He-Ne a 35 mW como la fuente de excitación y un detector de KBr de DTGS. El espectro se adquirió en 32 barridos a una resolución de 4 cm^{-1} .

40

IR (KBr): $\nu = 3483$ (m), 3311 (m), 2909 (m), 2866 (W), 1683 (s), 1630 (s), 1595 (s), 1519 (m), 1295 (m), 1256 (m), 975 (m), 848 (s), 813 (m), 668 (m), 467 (m) cm^{-1} (véase la Figura 2).

DSC

45

[0128] El análisis de DSC se registró con un Mettler DSC822°. Una muestra de 1,6770 mg se pesó en un crisol de aluminio de 40 μ l con una capa de poro y se calentó, en atmósfera de nitrógeno (50 ml/min), a 10 °C/min de 30 a 300 °C.

[0129] La forma N-1 se caracteriza por un pico agudo endotérmico que corresponde al punto de fusión con un inicio a 235,68 °C (entalpía de fusión -106,66 J/g), medido mediante análisis de DSC (10 °C/min).

50

TGA

[0130] El análisis termogravimétrico se registró en un analizador termogravimétrico Mettler TGA/SDTA851^e. Una muestra de 4,2206 mg se pesó en un crisol de aluminio de 70 µl con una capa de poro y se calentó a 10 °C/min de 5 30 a 400 °C, en atmósfera de nitrógeno (50 ml/min).

El análisis de TG de la Forma N1 muestra una pérdida de peso de un 0,23 % antes del punto de fusión (entre 130 °C y 230 °C). Esta pérdida de peso podría venir de la eliminación de trazas de EtOH.

X-RPD

10

[0131] El análisis de XRPD se realizó usando un difractómetro PANalytical X'Pert con radiación Cu Kα en geometría de Bragg-Brentano. El sistema está equipado con un detector de separación múltiple en tiempo real, monodimensional. El difractograma se registró de 3° a 40° (2θ) a una tasa de barrido de 17,6° por minuto (véase la Figura 5). Listado de picos seleccionados (solamente se indican los picos con una intensidad relativa superior o igual

15 a un 1 %):

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
8,4	9
10,0	4
10,5	5
11,1	5
12,3	8
12,8	41
13,9	58
15,1	2
16,2	14
16,9	100
18,4	30
18,8	14
19,6	8
21,1	11
21,5	12
22,0	16
22,2	29
23,6	2
24,0	4
24,7	8
25,3	4
26,2	1
26,9	8
27,7	5
28,0	3
28,6	4
29,2	6
29,9	5
30,6	3
31,9	1
32,6	5
35,1	3

[0132] En la patente US7396932B2, la forma N-1 se describió mediante SCXR y ¹³C SSRMN. Usando los datos de SCXR (celda unitaria, simetría y posiciones del átomo), XRPD se simuló usando el programa Mercury. La 20 comparación de esta XRPD simulada con la XRPD experimental obtenida en el ejemplo 2 confirmaba la formación de la forma N-1 de Apixabán.

Karl Fischer

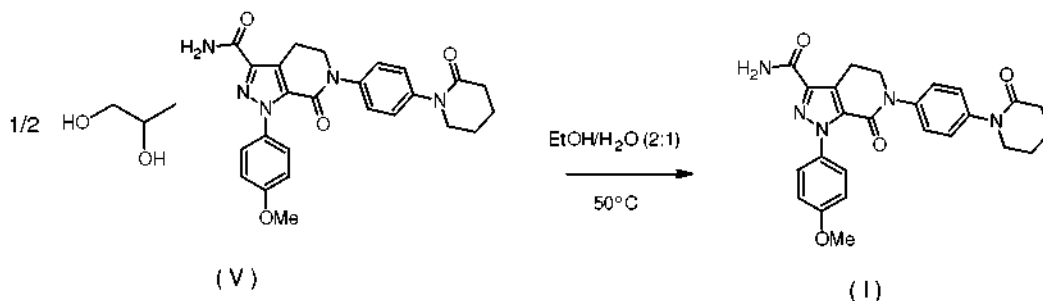
25 **[0133]** Los análisis de Karl Fischer se registraron con un Metrohm 787 KF Trinito. El producto se disolvió en MeOH. Se analizaron dos muestras usando los siguientes reactivos: Hydranal-Composite 5 (Riedel de Haën Ref. 34805), Hydranal Methanol Rapid (Riedel de Haën Ref. 37817) e Hydranal Water Standard 1.0 (Riedel de Haën Ref. 34828 usado para calcular el factor).

30 **[0134]** El contenido de agua de la forma N-1 preparada en el ejemplo 2 es de un 0,9 %.

Ejemplo 4: Preparación de la forma N-1 de Apixabán a partir de hemisolvato de Apixabán 1,2-Propilenglicol a mayor escala - con siembra de la forma N-1.

[0135]

5



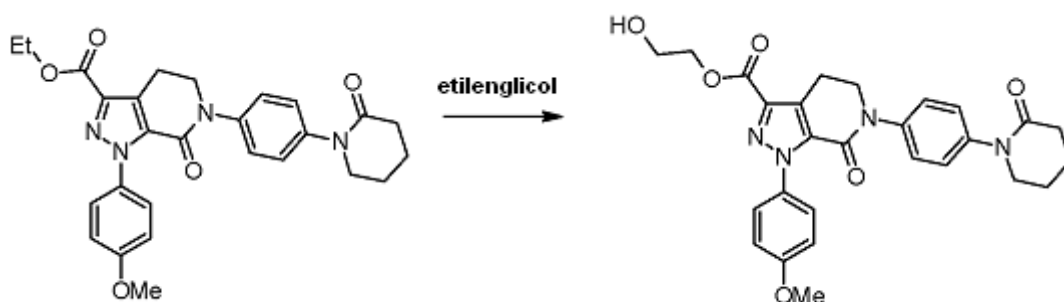
[0136] En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un termómetro y agitador mecánico se añadió el hemisolvato de Apixabán 1,2-Propilenglicol de fórmula (V) (85,1 g; 171 mmol), tal como se prepara en el Ejemplo 1, y una mezcla de EtOH/agua (2:1) (850 ml, 10 vol.). La suspensión resultante se pipeteó con la forma N-1 (tal como se preparan en el ejemplo 2) y se calentó a 50 °C. La mezcla se mantuvo a 50 °C durante 2,5 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 horas. El sólido se filtró con un embudo sinterizado (porosidad 2 – filtración muy buena), se lavó con EtOH: agua (2:1) (170 ml, 2 vol.), con agua (170 ml, 2 vol.) y se secó al vacío a 50 °C durante una noche. La forma N-1 de Apixabán se obtuvo en forma de un polvo de color blanquecino (65,4 g, rendimiento de un 83 %). El análisis de RMN ¹H muestra que el producto contiene un 0,13 % de Etanol residual. K.F. 0,1 %. La pureza química se determinó por HPLC: 99,4 %. El hemisolvato de Apixabán 1,2-Propilenglicol de partida tenía una pureza de un 98,3 %.

[0137] Repitiendo el procedimiento anterior partiendo de hemisolvato de Apixabán 1,2-Propilenglicol con una pureza de un 95,2 %, se preparó la forma N-1 de Apixabán con una pureza de un 99,5 %.

Ejemplo 5: Síntesis del compuesto de fórmula (II) donde R es -CH₂CH₂-.

[0138]

25

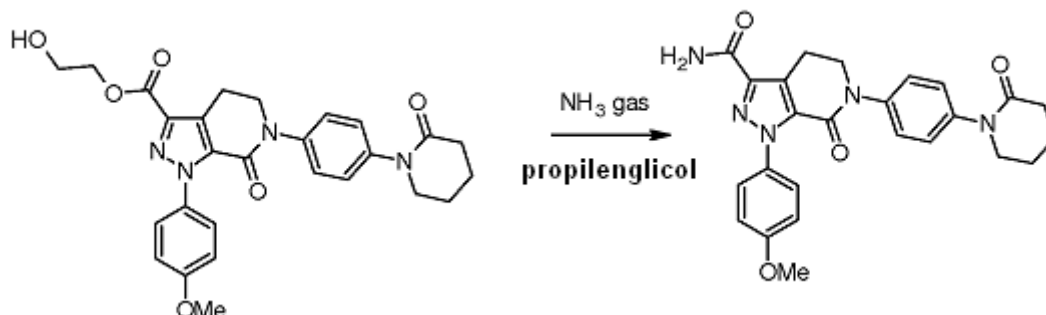


[0139] Una mezcla de éster de etilo de Apixabán (10,0 g, 1,0 equiv.), fosfato potásico dibásico (K₂HPO₄, 17,8 g, 5,0 equiv.) y etilenglicol (1,2-etanodiol, 70 ml) se calentó a T = 75 °C durante 10 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se cargaron agua (70 ml) y diclorometano (70 ml) y la solución bifásica resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Una vez cortadas las fases, la fase orgánica se trató con tamices moleculares para retirar el agua residual y a continuación se concentró hasta residuo a presión reducida. El sólido resultante se usó sin purificación adicional (9,0 g, 0,87 equiv.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm), δ: 7,52 (d, J = 12 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 12 Hz, 2H), 4,98 (t, J = 4 Hz, 1 H), 4,35 (t, J = 4 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 4 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (dd, J₁=4 Hz, J₂=4 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 4 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 4 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 4 Hz, 2H), 1,85 (m, 4H), RMN ¹³C y DEPT 135 RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm), δ: 169,4 (C), 162,0 (C), 159,8 (C), 156,9 (C), 141,9 (C), 140,2 (C), 139,0 (C), 133,5 (C), 132,9 (C), 127,4 (CH), 127,2 (CH), 126,8 (CH), 126,5 (CH), 114,0 (CH), 66,8 (CH₂), 59,5 (CH₂), 56,0 (CH₃), 51,3 (CH₂), 51,2 (CH₂), 33,1 (CH₂), 23,5 (CH₂), 21,6 (CH₂), 21,4 (CH₂), ESI-MS m/z = 505 ([M+H]⁺),

40

Ejemplo 8: Síntesis de la forma N-1 de Apixabán a partir del compuesto de fórmula (II) donde R es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$

[0145]

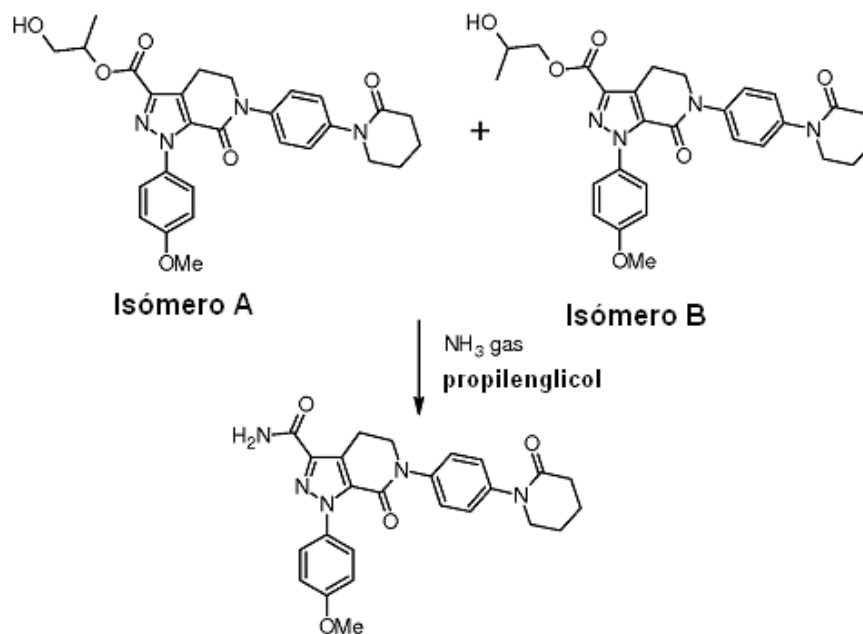


5

[0146] En un autoclave inertizado con nitrógeno, se cargaron el compuesto del Ejemplo 5 (compuesto de fórmula (II) donde R es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, 8,0 g, 1,0 equiv.) y propilenglicol (1,2-propanodiol, 80 ml) y el recipiente se presurizó con amoníaco a $p = 4$ bar y $T = 80/85$ °C durante 6 h. A continuación, la mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo, se calentó hasta disolución y se diluyó con agua (16 ml). Después de agitar a $T = 95/100$ °C durante un periodo adicional de 2 h, se añadió más agua (48 ml) y la solución se pipeteó con la forma N-1 de Apixabán (tal como se prepara en el Ejemplo 2 o 4). La suspensión se agitó durante 2 h a $T = 95/100$ °C, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con etanol (16 ml). Después de 3 h de agitación a $T = 20/25$ °C, la suspensión se filtró y la torta húmeda se lavó con agua (2 x 8 ml). El sólido se secó al vacío a $T = 65$ °C durante 8 h proporcionando la forma N-1 de Apixabán (6,7 g, 0,92 equiv.). p.f. 237 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm), δ : 7,74 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 4,07 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,61 (t, $J = 4$ Hz, 2H), 3,23 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,41 (t, $J = 4$ Hz, 2H), 1,87 (m, 4H). RMN ^{13}C y DEPT 135 RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm), δ : 169,3 (C), 163,7 (C), 159,6 (C), 157,1 (C), 142,0 (C), 141,9 (C), 140,3 (C), 133,5 (C), 133,1 (C), 127,3 (C), 126,8 (CH), 126,5 (CH), 125,7 (CH), 113,9 (CH), 56,0 (CH $_3$), 51,3 (CH $_2$), 33,1 (CH $_2$), 23,5 (CH $_2$), 21,5 (CH $_2$), 21,4 (CH $_2$). ESI-MS $m/z = 460$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$). KF = 0,08 %.

Ejemplo 9: Síntesis de la forma N-1 de Apixabán a partir del compuesto de fórmula (II) donde R es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$

25 [0147]

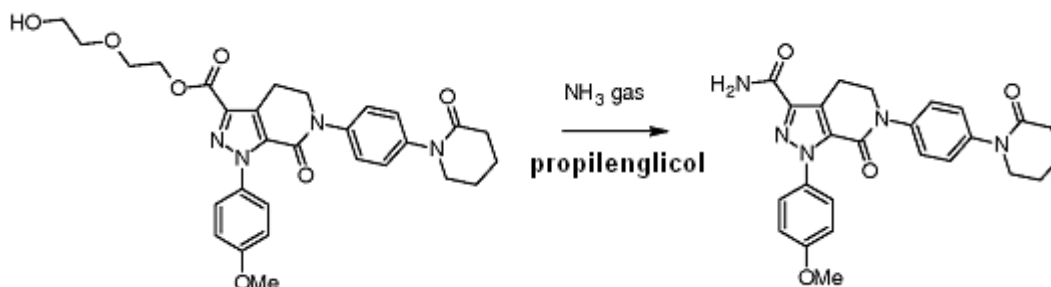


[0148] En un autoclave inertizado con nitrógeno, se cargaron el compuesto del Ejemplo 6 (compuesto de fórmula (II) donde R es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, 11 g, 1,0 equiv.) y propilenglicol (1,2-propanodiol, 100 ml) y el

recipiente se presurizó con amoníaco a $p = 4$ bar y $T = 80/85$ °C durante 6 h. A continuación, la mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo, se calentó hasta disolución y se diluyó con agua (20 ml). Después de agitar a $T = 95/100$ °C durante un periodo adicional de 2 h, se añadió más agua (60 ml) y la solución se pipeteó con la forma N-1 de Apixabán. La suspensión se agitó durante 2 h a $T = 95/100$ °C, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con etanol (20 ml). Después de 3 h de agitación a $T = 20/25$ °C, la suspensión se filtró y la torta húmeda se lavó con agua (2 x 10 ml). El sólido se secó al vacío a $T = 65$ °C durante 8 h proporcionando la forma N-1 de Apixabán (8,6 g, 0,88 equiv.). p.f. 237 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm), δ : 7,74 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 4,07 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,61 (t, $J = 4$ Hz, 2H), 3,23 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,41 (t, $J = 4$ Hz, 2H), 1,87 (m, 4H). RMN ^{13}C y DEPT 135 RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm), δ : 169,3 (C), 163,7 (C), 159,6 (C), 157,1 (C), 142,0 (C), 141,9 (C), 140,3 (C), 133,5 (C), 133,1 (C), 127,3 (C), 126,8 (CH), 126,5 (CH), 125,7 (CH), 113,9 (CH), 56,0 (CH $_3$), 51,3 (CH $_2$), 33,1 (CH $_2$), 23,5 (CH $_2$), 21,5 (CH $_2$), 21,4 (CH $_2$). ESI-MS $m/z = 460$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$), KF = 0,05 %.

Ejemplo 10: Síntesis de la forma N-1 de Apixabán a partir del el compuesto de fórmula (II) donde R es -CH $_2$ CH $_2$ OCH $_2$ CH $_2$ -

[0149]



20

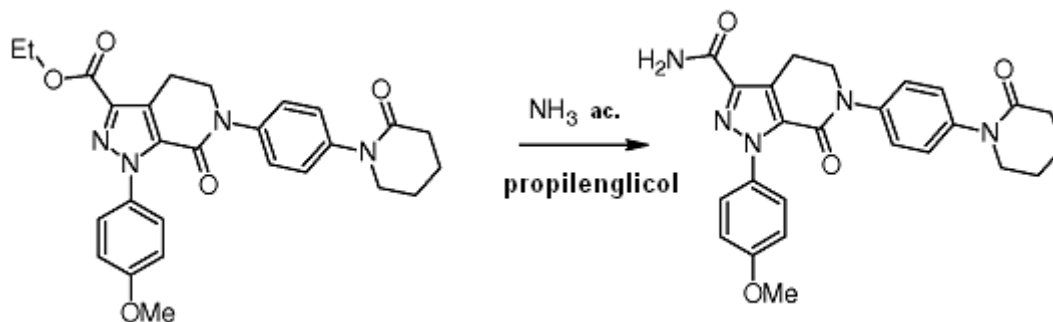
[0150] En un autoclave inertizado con nitrógeno, se cargaron el compuesto del Ejemplo 7 (compuesto de fórmula (II) donde R es -CH $_2$ CH $_2$ OCH $_2$ CH $_2$ -, 9,0 g, 1,0 equiv.) y propilenglicol (1,2-propanodiol, 105 ml) y el recipiente se presurizó con amoníaco a $p = 4$ bar y $T = 80/85$ °C durante 6 h. A continuación, la mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo, se calentó hasta disolución y se diluyó con agua (20 ml). Después de agitar a $T = 95/100$ °C durante un periodo adicional de 2 h, se añadió más agua (60 ml) y la solución se pipeteó con la forma N-1 de Apixabán. La suspensión se agitó durante 2 h a $T = 95/100$ °C, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con etanol (20 ml). Después de 3 h de agitación a $T = 20/25$ °C, la suspensión se filtró y la torta húmeda se lavó con agua (2 x 10 ml). El sólido se secó al vacío a $T = 65$ °C durante 8 h proporcionando la forma N-1 de Apixabán (6,5 g, 0,86 equiv.). p.f. 237 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm), δ : 7,74 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 4,07 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,61 (t, $J = 4$ Hz, 2H), 3,23 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,41 (t, $J = 4$ Hz, 2H), 1,87 (m, 4H). RMN ^{13}C y DEPT 135 RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm), δ : 169,3 (C), 163,7 (C), 159,6 (C), 157,1 (C), 142,0 (C), 141,9 (C), 140,3 (C), 133,5 (C), 133,1 (C), 127,3 (C), 126,8 (CH), 126,5 (CH), 125,7 (CH), 113,9 (CH), 56,0 (CH $_3$), 51,3 (CH $_2$), 33,1 (CH $_2$), 23,5 (CH $_2$), 21,5 (CH $_2$), 21,4 (CH $_2$). ESI-MS $m/z = 460$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$), KF = 0,06 %.

35

Ejemplo 11: Síntesis de la forma N-1 de Apixabán a partir del compuesto de fórmula (III) donde R es -CH $_2$ CH $_3$ (Ejemplo 6 del documento WO2007/0001385) - Ejemplo comparativo

[0151]

40



[0152] En un autoclave inertizado con nitrógeno, se cargaron éster de etilo de Apixabán (65 g, 1,0 equiv.) y propilenglicol (1,2-propanodiol, 455 ml) y el recipiente se presurizó con amoníaco a $p = 4$ bar y $T = 80/85$ °C durante 6 h. A continuación, la mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo lavando el autoclave con propilenglicol (65 ml), se calentó hasta disolución y se diluyó con agua (130 ml). Después de agitar a $T = 95/100$ °C durante un periodo adicional de 2 h, se añadió más agua (390 ml) y la solución se pipeteó con la forma N-1 de Apixabán. La suspensión se agitó durante 2 h a $T = 95/100$ °C, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con etanol (130 ml). Después de 3 h de agitación a $T = 20/25$ °C, la suspensión se filtró y la torta húmeda se lavó con agua (2 x 130 ml). El sólido se secó al vacío a $T = 65$ °C durante 8 h proporcionando la forma N-1 de Apixabán (56,0 g, 0,917 equiv.). p.f. 237 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm), δ : 7,74 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 4,07 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,61 (t, $J = 4$ Hz, 2H), 3,23 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,41 (t, $J = 4$ Hz, 2H), 1,87 (m, 4H). RMN ^{13}C y DEPT 135 RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm), δ : 169,3 (C), 163,7 (C), 159,6 (C), 157,1 (C), 142,0 (C), 141,9 (C), 140,3 (C), 133,5 (C), 133,1 (C), 127,3 (C), 126,8 (CH), 126,5 (CH), 125,7 (CH), 113,9 (CH), 56,0 (CH $_3$), 51,3 (CH $_2$), 33,1 (CH $_2$), 23,5 (CH $_2$), 21,5 (CH $_2$), 21,4 (CH $_2$). ESI-MS $m/z = 460$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$). KF = 0,08 %.

Ejemplo 12: Tasa de reacción de la síntesis de Apixabán a partir del compuesto de fórmula (II) en comparación con la síntesis de Apixabán a partir del éster de etilo de Apixabán. Un efecto de la invención.

[0153] El Apixabán se puede obtener a partir del compuesto de fórmula (II) (como se describe en el Ejemplo 9, Ejemplo 10 o en el Ejemplo 11) o, de acuerdo con el método de la técnica anterior, a partir de éster de etilo de Apixabán (como se describe en el Ejemplo comparativo 11), (véase también el ejemplo 6 del documento WO2007/0001385).

[0154] Sin embargo, la tasa de reacciones considerablemente más rápida cuando se parte de un compuesto de fórmula (II), por ejemplo, el compuesto (II) donde R es $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ (denominado éster de propilenglicol en la Figura 1 y en la Tabla 1).

[0155] Como se representa en la Figura 1, la finalización de la reacción (conversión > 99 %) se consigue en 3 h usando el éster de propilenglicol como material de partida (triángulos en la Figura 1) mientras que se necesitan al menos 6 h, exactamente en las mismas condiciones de reacción, a partir del éster de etilo de Apixabán para conseguir el mismo valor de conversión (círculos en la Figura 1).

[0156] Además, comparando los datos recogidos después de 6 horas, la cantidad de Apixabán es superior cuando éste se prepara a partir del éster de Propilenglicol (un 99,25 % con respecto a un 98,95 %).

[0157] Los datos detallados se recogen en la Tabla 1 para el estudio cinético de la conversión del éster de propilenglicol en Apixabán y para la conversión de éster de etilo de Apixabán en Apixabán.

Tabla 1: Estudio cinético comparativo

Tiempo (h)	Éster de propilenglicol \rightarrow Apixabán		Éster de etilo de Apixabán \rightarrow Apixabán	
	éster de propilenglicol	Apixabán	éster de etilo de Apixabán	Apixabán
0,0	100,0 %	0,00 %	100,0 %	0,00 %
1,0	9,46 %	90,54 %	20,86 %	61,79 %
2,0	1,54 %	98,55 %	-	-
3,0	0,83 %	99,17 %	-	-
3,5	-	-	0,64 %	98,25 %
6,0	0,75 %	99,25 %	0,28 %	98,95 %

[0158] Los datos se expresan como conversiones de HPLC.

[0159] **Ejemplo 13:** Método de HPLC para la identificación y cuantificación del compuesto de fórmula (II) donde R es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ (Isómero A) y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ (Isómero B) que son compuestos intermedios e impurezas habituales del procedimiento.

[0160] Como se menciona en el Ejemplo 10, el compuesto de fórmula (II), en particular el compuesto de fórmula (II) donde R es $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, también es una impureza habitual encontrada en el producto de Apixabán aislado obtenido con el procedimiento de la invención que se ha descrito en los Ejemplos mencionados

ES 2 595 508 T3

anteriormente.

[0161] Esta especie se podría identificar y controlar a través del siguiente método de HPLC:

5 **[0162]** Condiciones cromatográficas:

Columna: XBridge C18 150 x 4,6 mm 3,5 µm
 Temp. Columna: 40 °C
 Fase Móvil A: H₂O MilliQ/Metanol 90/10
 Fase Móvil B: Acetonitrilo/Metanol 90/10

Gradiente:	Tiempo (min)	%de A	% de B
	0	83,5	16,5
	20	5,5	94,5
	25	5,5	94,5

Desarrollo posterior: 7 min.
 Flujo: 1,0 ml/min
 Detector: UV a 252 nm
 Volumen de Inyección: 5 µl
 Tiempo de Desarrollo: 25 min
 Diluyente de la muestra: CH₂Cl₂/EtOH/H₂O a 1:5:4

10 **[0163]** Aplicando las condiciones que se han descrito anteriormente, los tiempos de retención esperados son los que se indican a continuación:

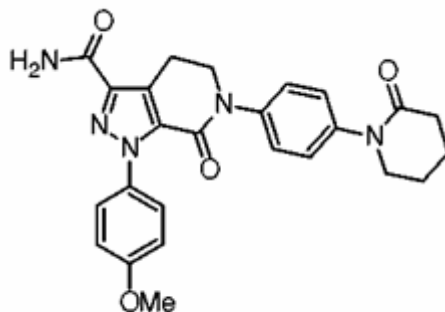
Compuesto	RRT
Apixabán	1,00
Éster de propilenglicol - Isómero B	1,16
Éster de propilenglicol - Isómero A	1,18
Éster de etilo de Apixabán	1,467

[0164] La cantidad del compuesto de fórmula (II) en el Apixabán se determina en porcentaje de área.

15

REIVINDICACIONES

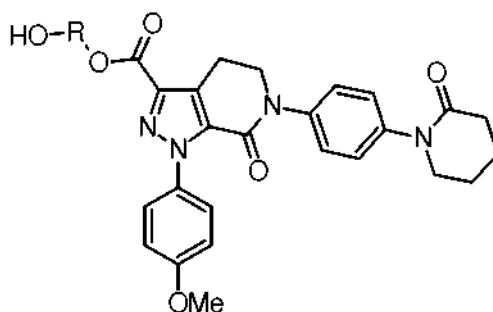
1. Procedimiento para la preparación de Apixabán de fórmula (I) y solvatos o hidratos del mismo:



(I)

5

por reacción de amidación del compuesto de fórmula (II):



(II)

10

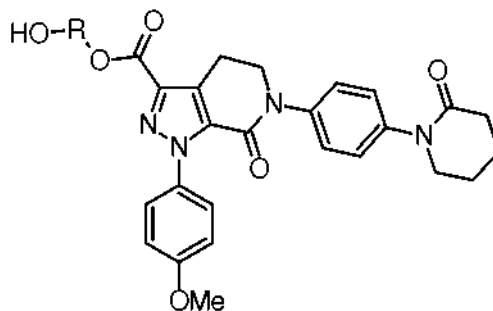
donde R se elige entre el grupo que comprende un alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado, -CH₂-CH(OH)-CH₂- y -(R¹O)_nR¹- en el que R¹ es un alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado y n es un número entero de 1 a 6.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la reacción de amidación se realiza por medio de amoniaco anhidro, amoniaco acuoso o una sal de amonio.

3. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en el que la reacción de amidación se realiza en un disolvente de glicol.

4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que la reacción de amidación se realiza a una temperatura comprendida entre 80 °C y 90 °C en aproximadamente 3 horas.

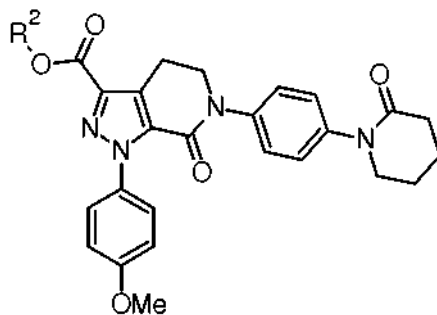
5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende adicionalmente la etapa de preparación del compuesto de fórmula (II):



(II)

25

donde R se elige entre el grupo que comprende un alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado, -CH₂-CH(OH)-CH₂- y -(R¹O)_nR¹- donde R¹ es un alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado y n es un número entero de 1 a 6, por medio de una reacción de transesterificación del compuesto de fórmula (III):



(III)

5

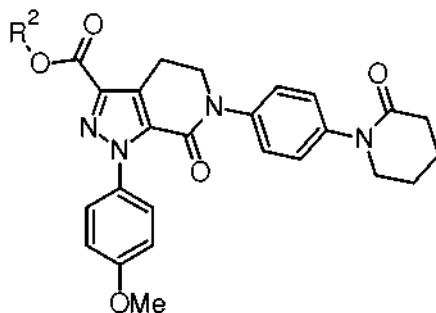
donde R² es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 en el que la reacción de transesterificación se realiza en presencia de fosfato potásico dibásico o NaHCO₃.

7. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende las etapas siguientes:

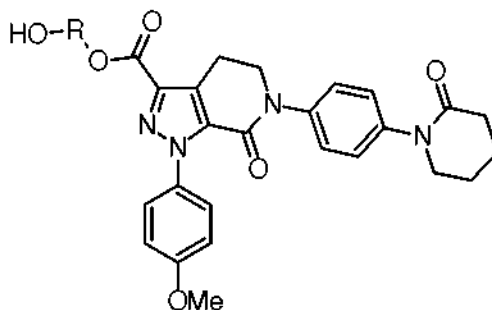
a) reacción de transesterificación del compuesto de fórmula (III):

15



(III)

donde R² es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, para proporcionar el compuesto de fórmula (II):



(II)

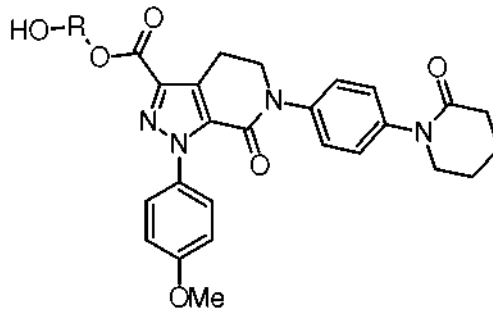
20

donde R se elige entre el grupo que comprende un alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado, -CH₂-CH(OH)-CH₂- y -(R¹O)_nR¹- donde R¹ es un alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado y n es un número entero de 1 a 6,

b) aislamiento del compuesto de fórmula (II),

25

c) reacción de amidación del compuesto de fórmula (II):



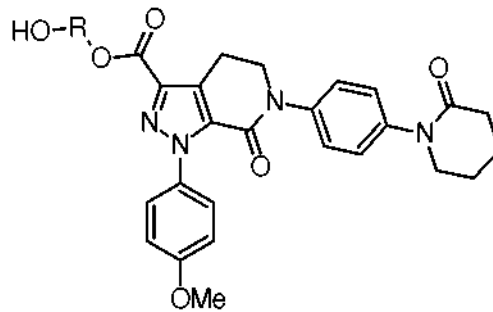
(II)

para proporcionar el Apixabán de fórmula (I).

5

8. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que el sustituyente R del compuesto de fórmula (II) se elige entre el grupo que comprende $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$.

10 9. Compuesto de fórmula (II):



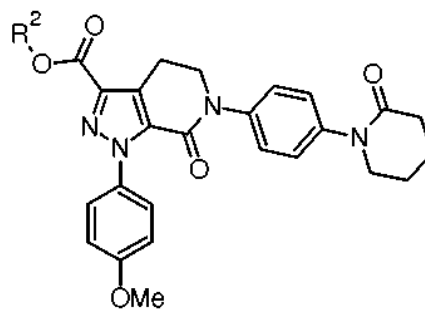
(II)

donde R se elige entre el grupo que comprende un alquilo C_2 - C_6 lineal o ramificado, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ y

15 $-(\text{R}^1\text{O})_n\text{R}^1-$ donde R^1 es un alquilo C_2 - C_4 lineal o ramificado y n es un número entero de 1 a 6.

10. El compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 9 donde R se elige entre el grupo que comprende $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$.

20 11. Procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, por medio de una reacción de transesterificación del compuesto de fórmula (III):



(III)

donde R² es un alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado.

12. Uso del compuesto de fórmula (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10 para la preparación de Apixabán de fórmula (I) y solvatos o hidratos del mismo.
- 5 13. Uso del compuesto de fórmula (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10 como marcador de referencia o patrón de referencia para la identificación y/o cuantificación de dicho compuesto de fórmula (II) en el Apixabán y solvatos o hidratos del mismo.
- 10 14. Método para detectar el compuesto de fórmula (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10 en el Apixabán o un solvato o hidrato del mismo que comprende:
- a) añadir una cantidad conocida de compuesto de fórmula (II) a la muestra de Apixabán o un solvato o hidrato del mismo,
- 15 b) realizar un análisis de HPLC de la muestra de Apixabán o un solvato o hidrato del mismo de la etapa a),
c) detectar el pico de HPLC del compuesto de fórmula (I);
- o,
- 20 a1) analizar el compuesto de fórmula (II) por medio de HPLC,
b1) analizar la muestra de Apixabán o un solvato o hidrato del mismo por medio de HPLC,
c1) detectar el pico de HPLC del compuesto de fórmula (II) por comparación de los tiempos de retención o tiempos de retención relativos.
- 25 15. Método para la cuantificación del compuesto de fórmula (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10 en el Apixabán o un solvato o hidrato del mismo que comprende:
- i) medir el área del pico que corresponde al compuesto de fórmula (II) en una muestra de Apixabán o un solvato o hidrato del mismo que tiene una cantidad desconocida de compuesto de fórmula (II) por medio de HPLC;
- 30 ii) medir el área del pico que corresponde a un patrón de referencia que contiene una cantidad conocida de compuesto de fórmula (II) por medio de HPLC;
iii) definir la cantidad de compuesto de fórmula (II) en el Apixabán o un solvato o hidrato del mismo comparando el área medida en la etapa a) con la medida en la etapa ii).

FIGURA 1

