

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 037**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2014 PCT/IN2014/000029**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2014 WO14111954**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2014 E 14740443 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2945946**

54 Título: **Proceso para la preparación y purificación de apixaban**

30 Prioridad:

17.01.2013 IN 156MU2013
05.03.2013 US 201361772541 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.10.2017

73 Titular/es:

GLENMARK PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)
Glenmark House HDO-Corporate Bldg. Wing A,
B.D. Sawant Marg Chakala, Andheri (East)
Mumbai 400 099, IN

72 Inventor/es:

BHIRUD, SHEKHAR BHASKAR;
MISHRA, SUSHANTA;
NARAYANAN, SURESH BABU;
NAYKODI, SACHIN BHAGWAN;
NAIK, SAMIR;
SRIVASTAVA, SACHIN y
PATIL, PRAMOD VITTHAL

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 635 037 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 para la preparación y purificación de apixaban

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación y purificación de apixaban.

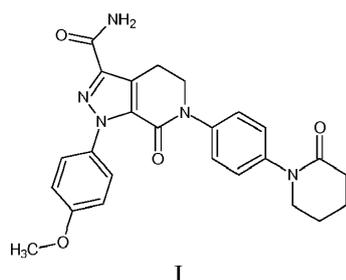
10 Antecedentes de la invención

10

Apixaban, químicamente conocido como 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il) fenil]-4, 5, 6, 7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida se representa por fórmula estructural,

15

20



25

Apixaban pertenece al grupo de medicamentos llamados anticoagulantes. Apixaban está disponible en el comercio como Eliquis® en la forma de preparaciones farmacéuticas. Eliquis® es un anticoagulante inhibidor del factor Xa, indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

30

La patente de Estados Unidos núm. 6967208 describe apixaban y el proceso para su preparación que utiliza cromatografía en columna rápida para el aislamiento del producto.

35

La patente de Estados Unidos núm. 6919451 describe el proceso para la preparación de éster etílico de ácido 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico mediante cromatografía en columna rápida. La patente de China núm. CN101967145 describe la preparación de apixaban en donde el producto final se aísla mediante la cristalización.

40

Estos procesos de la técnica anterior no son adecuados para producciones a gran escala porque requieren una purificación cromatográfica laboriosa con rendimientos de producto posteriormente bajos.

En la actualidad, hemos desarrollado un proceso rentable, industrialmente factible para la preparación y purificación de apixaban, que requiere menos tiempo.

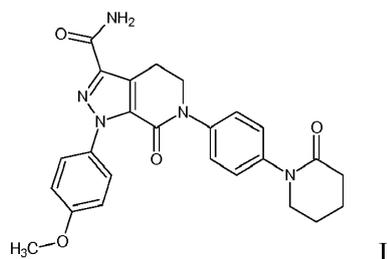
45

Resumen de la invención

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I,

50

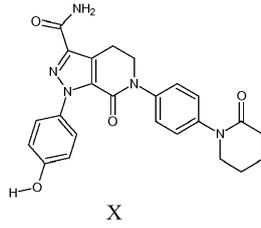
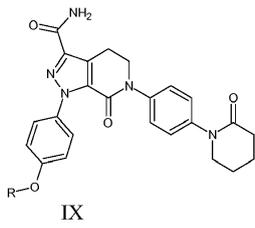
55



60

que comprende:

a) desproteger un compuesto de fórmula IX, en donde R se selecciona del grupo que consiste en fenilo, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo, bencilo opcionalmente sustituido, alilo, tritilo, sililo o C(O)R1, en donde R1 es H, alquilo inferior; y;



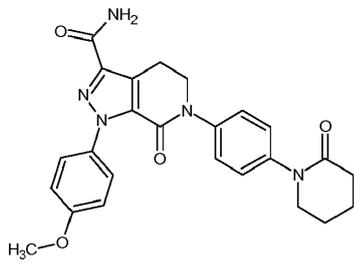
10

b) metilar el compuesto de fórmula X para obtener apixaban, un compuesto de fórmula I.

15

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apixaban, un compuesto de fórmula I, que comprende:

20



25

aislar apixaban de una mezcla de agua y un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en alcoholes, éteres, amidas, ésteres, nitrilos, sulfóxidos, cetonas, hidrocarburos, acetatos e hidrocarburos halogenados.

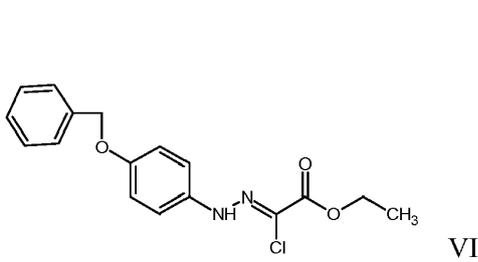
30

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la purificación de apixaban, un compuesto de fórmula I, que comprende tratar el apixaban crudo con una base.

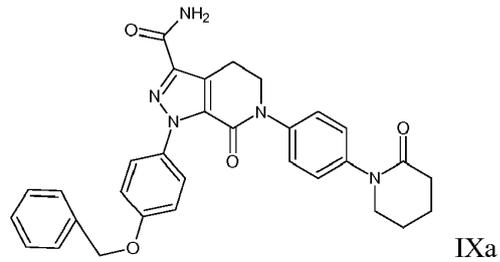
35

En una modalidad, la presente invención proporciona el uso de un compuesto seleccionado a partir de lo siguiente:

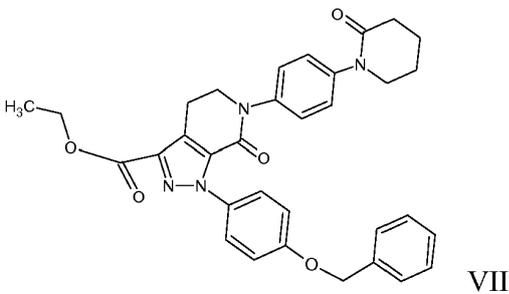
40



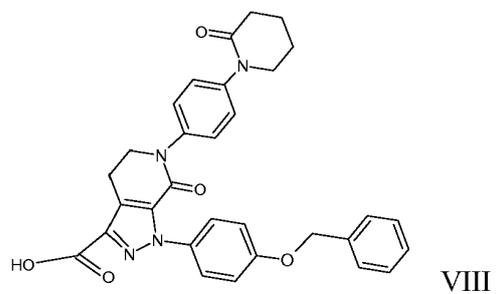
45



50



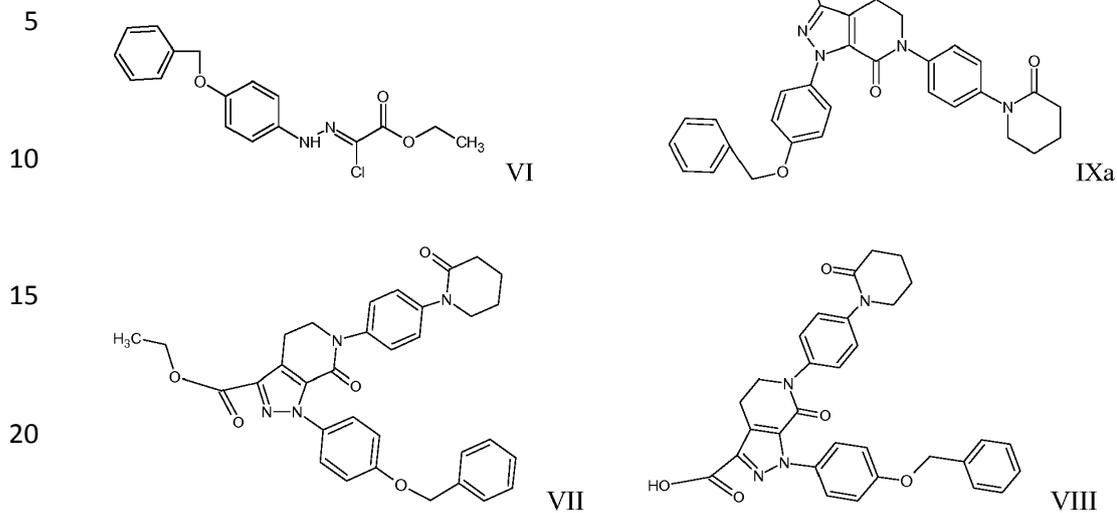
60



en la preparación de apixaban.

65

En una modalidad, la presente invención proporciona, un compuesto seleccionado a partir de lo siguiente:



Breve descripción de las figuras adjuntas

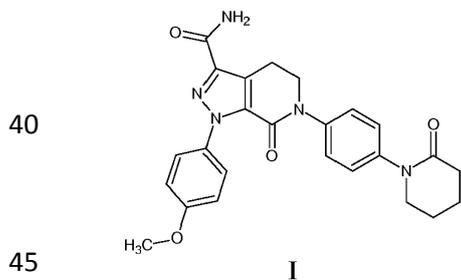
Figura 1: Patrón PXRD de apixaban, que está esencialmente de acuerdo con el ejemplo III.

Figura 2: Patrón DSC de apixaban, que está esencialmente de acuerdo con el ejemplo III.

Figura 3: TGA de apixaban, que está esencialmente de acuerdo con el ejemplo III.

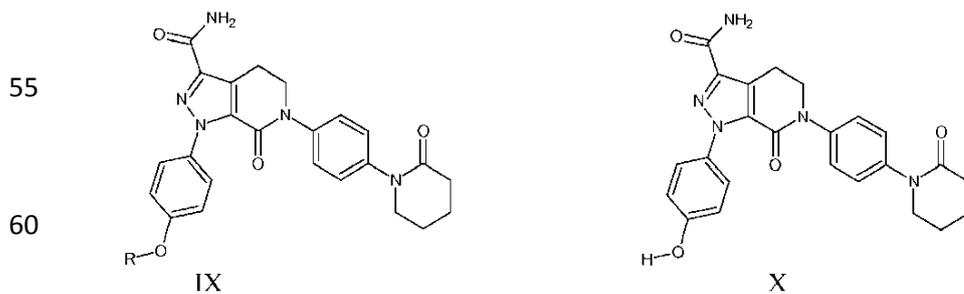
Descripción detallada de la invención

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I



que comprende:

50 a) desproteger un compuesto de fórmula IX, en donde R se selecciona del grupo que consiste en fenilo, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo, bencilo opcionalmente sustituido, alilo, tritilo, sililo o C(O)R1, en donde R1 es H, alquilo inferior, para obtener un compuesto de fórmula X; y



65 metilar el compuesto de fórmula X para obtener el apixaban, un compuesto de fórmula I.

El término "alquilo inferior" se refiere a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo;

El término "fenilo opcionalmente sustituido" incluye sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en nitro, halo tal como cloro, bromo, yodo, alcoxi tal como p-metoxi, alquilo incluye metilo, etilo, propilo, butilo;

5

El término "bencilo opcionalmente sustituido" incluye sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupo halo, alquilo, alcoxi o nitro en donde halo incluye Cl, Br, I; alquilo incluye metilo, etilo, propilo, butilo; alcoxi incluye metoxi, etoxi y propoxi.

10 El término "sililo" se refiere a tri alquilo inferior sililo tal como trimetilsililo, trietilsililo.

En una modalidad, en la etapa a) del proceso anterior, la desprotección puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los siguientes:

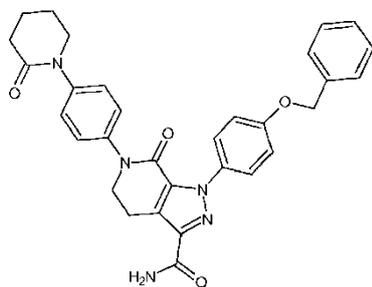
15 a) cuando R1 es H, alquilo inferior, la desprotección se realiza usando un ácido inorgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; base inorgánica seleccionada del grupo que consiste en hidróxidos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio.

20 b) cuando R2 es fenilo, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo, bencilo opcionalmente sustituido, tritilo o alilo, la desprotección del compuesto de fórmula I se realiza mediante hidrogenación.

c) cuando R2 es sililo, la desprotección del compuesto de fórmula I se realiza usando ácidos tales como ácido acético o fluoruros tales como fluoruro de tetrabutilamonio.

25 En una modalidad, la reacción de desprotección puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente adecuado seleccionado del grupo que consiste en alcoholes tales como metanol, isopropanol, hidrocarburos de etanol tales como tolueno, xileno; disolventes halogenados tales como dicloruro de metileno, dicloruro de etileno y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo; éteres tales como tetrahidrofurano, éter diisopropílico, éter dietílico. Preferentemente, el disolvente es metanol.

30 En una modalidad, en la etapa a) del proceso anterior R es bencilo, un compuesto de fórmula IXa.



IXa

45 En una modalidad, en la etapa a) R es bencilo, la desprotección se lleva a cabo mediante hidrogenación.

En una modalidad, la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un catalizador adecuado. El catalizador puede seleccionarse del grupo que consiste en paladio, platino, níquel, rodio o alúmina.

50 El catalizador de paladio puede estar en forma de paladio sobre carbono o sales de paladio tales como hidróxido de paladio, hidróxido de paladio sobre carbono, con mayor preferencia, el catalizador de hidrogenación es paladio sobre carbono. El contenido de paladio en el catalizador puede ser de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p % sobre carbono, preferentemente de aproximadamente 10% p/p sobre carbono.

55 La presión para la hidrogenación puede variar de aproximadamente 1 kg/cm²g a aproximadamente 30 kg/cm²g usando hidrógeno gaseoso, preferentemente de aproximadamente 5kg/cm²g a aproximadamente 20kg/cm²g, con mayor preferencia aproximadamente 5kg/cm²g a aproximadamente 10 kg/cm²g.

60 La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente. La reacción se lleva a cabo durante un periodo de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 horas. Preferentemente, la reacción de desprotección se lleva a cabo en metanol a una temperatura de aproximadamente 45°C a aproximadamente 50°C durante un período de aproximadamente 18 a aproximadamente 22 horas para obtener un compuesto de fórmula X. El catalizador en la mezcla de reacción puede separarse o recuperarse de la mezcla de reacción por métodos conocidos en la técnica. El filtrado que contiene el producto puede concentrarse y el residuo puede extraerse con un disolvente orgánico en condiciones básicas ajustando el pH, en donde el disolvente

65

5 orgánico puede seleccionarse a partir de disolventes halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, hidrocarburos tales como como n-hexano, n-heptano, ciclohexano, benceno, tolueno y similares; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo terciario; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil terc-butílico y similares; y sus mezclas. Preferentemente, el disolvente orgánico es diclorometano.

10 El pH puede ajustarse con bases tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, piridina y similares. Preferentemente, la base es trietilamina. El compuesto de fórmula X se aísla después de trabajar muy duro con técnicas estándar tales como extracción, evaporación, filtración, destilación.

15 En una modalidad, en la etapa b) del proceso anterior, el compuesto de fórmula X se metila usando un agente metilante adecuado seleccionado del grupo que consiste en sulfato de dimetilo, yoduro de metilo y carbonato de dimetilo.

20 En una modalidad, en la etapa b) del proceso anterior, el compuesto de fórmula X se metila usando un agente metilante adecuado en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado.

25 Las bases adecuadas pueden ser bases orgánicas o inorgánicas. La base inorgánica puede seleccionarse a partir del grupo que consiste en hidróxidos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de litio; alcóxidos tales como metóxido de sodio, metóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio; carbonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonatos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y similares. Las bases orgánicas pueden seleccionarse del grupo que consiste en trietilamina, trimetilamina, piridina, diisopropiletilamina, piridina y dimetilamino piridina. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de carbonato de potasio.

30 Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, éteres tales como tetrahidrofurano, éter dietílico y éter diisopropílico; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo; disolventes halogenados tales como dicloruro de etileno, dicloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol; hidrocarburos tales como tolueno, benceno, ciclohexano; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, metil terc-butil cetona o sus mezclas. Preferentemente la reacción se lleva a cabo en acetona.

35 En una modalidad, el compuesto de fórmula X se metila usando sulfato de dimetilo en acetona en presencia de carbonato de potasio.

40 La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C. La reacción transcurre durante un periodo de aproximadamente 2-6 horas. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 25-30°C durante un periodo de aproximadamente 3 a 5 horas.

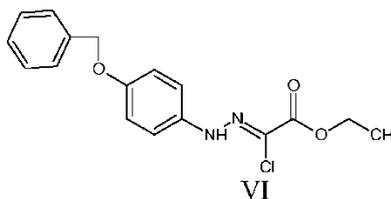
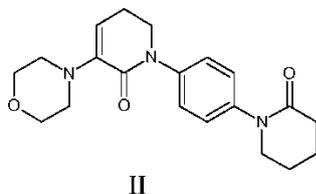
45 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I, que comprende:

- 50 a) desproteger un compuesto de fórmula IXa mediante un proceso de hidrogenación para obtener un compuesto de fórmula X; y
b) metilar el compuesto de fórmula X para obtener un compuesto de fórmula I.

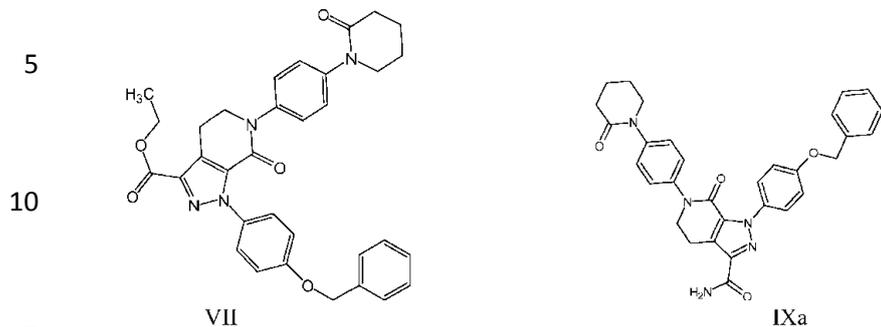
55 En una modalidad, en la etapa a) del proceso anterior, el compuesto de fórmula IXa se somete a hidrogenación usando Pd/C bajo presión de hidrógeno. La reacción se lleva a cabo en presencia de metanol a una temperatura de aproximadamente 45 a aproximadamente 50°C.

60 En una modalidad, en la etapa b) del proceso anterior, el compuesto de fórmula X se metila usando sulfato de dimetilo en acetona en presencia de carbonato de potasio.

65 En una modalidad, el compuesto de fórmula IXa se prepara mediante un proceso que comprende:
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula VI para obtener un compuesto de fórmula VII; y



b) convertir el compuesto de fórmula VII en un compuesto de fórmula IXa.



20 En una modalidad, en la etapa a) del proceso anterior, el compuesto de fórmula II se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VI.

25 La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado.

Las bases adecuadas pueden ser bases orgánicas o inorgánicas. La base inorgánica puede seleccionarse del grupo que consiste en hidróxidos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de litio; alcóxidos tales como metóxido de sodio, metóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio; carbonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonatos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio. Las bases orgánicas pueden seleccionarse del grupo que consiste en trietilamina, trimetilamina, piridina, diisopropiletilamina, piridina y dimetilamino piridina. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de trietilamina.

30 Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, éteres tales como tetrahidrofurano, éter dietílico y éter diisopropílico; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo; disolventes halogenados tales como dicloruro de etileno, dicloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol; hidrocarburos tales como tolueno, benceno, ciclohexano; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, metil terc-butilcetona o sus mezclas. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en acetato de etilo.

35 En una modalidad, el compuesto de fórmula II se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VI en acetato de etilo en presencia de trietilamina.

40 En una modalidad, la reacción puede llevarse a cabo opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado tal como yoduro de potasio.

45 La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente. La reacción transcurre durante un periodo de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 horas. Preferentemente, la reacción transcurre a la temperatura de reflujo del disolvente durante un periodo de aproximadamente 10-15 horas.

50 La mezcla de reacción se enfría a una temperatura de aproximadamente -5 a aproximadamente 20°C y se trata con un ácido adecuado que incluye, pero no se limita a, ácidos minerales seleccionados a partir de ácido clorhídrico, ácido ortofosfórico, ácido trifluoracético, ácido trifluorometano sulfónico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o sus mezclas acuosas. Preferentemente, el ácido usado es ácido clorhídrico acuoso.

El compuesto de fórmula VII se aísla a partir de la mezcla de reacción usando técnicas estándar tales como extracción, destilación, concentración, filtración.

55 En una modalidad, en la etapa b) del proceso anterior, el compuesto de fórmula VII se convierte en un compuesto de fórmula IXa.

En una modalidad, el compuesto de fórmula VII se convierte en un compuesto de fórmula IXa, en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado usando agentes generadores de amoniaco adecuados.

60 Los agentes generadores de amoniaco adecuados pueden seleccionarse del grupo que consiste en formiato de amonio, formamida, amoniaco acuoso. Preferentemente, el agente generador de amoniaco es formamida. El disolvente adecuado puede seleccionarse del grupo que consiste en amida tal como dimetilformamida, dimetilacetamida; hidrocarburos tales como tolueno, xileno; disolventes halogenados tales como dicloruro de metileno, dicloruro de etileno; sulfóxido tal como dimetilsulfóxido (DMSO). Preferentemente, el disolvente es dimetilformamida.

65

La base adecuada puede seleccionarse del grupo que consiste en hidróxidos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio; carbonatos tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, alcóxidos tales como metóxido de sodio, metóxido de potasio, butóxido terciario de sodio. Preferentemente, la base usada es metóxido de sodio.

5

En una modalidad, el compuesto de fórmula VII se convierte en el compuesto de fórmula IXa en presencia de formamida y metóxido de sodio en N, N-dimetilformamida.

10

La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente. La reacción transcurre durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 5 horas. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 25-30°C durante un periodo de aproximadamente 1 a 3 horas.

15

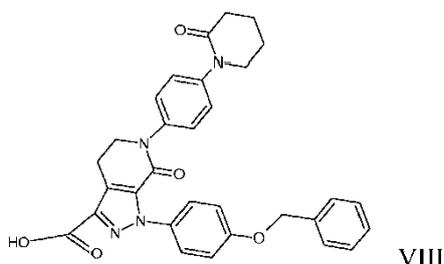
En una modalidad, en la etapa b) del proceso anterior, el compuesto de fórmula VII se hidroliza para obtener un compuesto de fórmula VIII y después se amidifica para obtener un compuesto de fórmula IXa.

20

En una modalidad, el compuesto de fórmula VII se hidroliza usando un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o una base adecuada tal como hidróxido, por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio; alcóxidos tales como metóxido de sodio, metóxido de potasio, terc-butóxido de potasio. Preferentemente, el compuesto de fórmula VII se hidroliza usando hidróxido de sodio para obtener un compuesto de fórmula VIII.

25

30



VIII

35

En una modalidad, el compuesto de fórmula VII se hidroliza usando hidróxido de sodio en presencia de un disolvente adecuado.

40

El disolvente adecuado puede seleccionarse del grupo que consiste en alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, disolventes halogenados tales como cloruro de metileno, cloruro de etileno y similares; hidrocarburos tales como tolueno, xileno; dioxano, éteres tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil terc-butílico y agua o sus mezclas. Preferentemente, el disolvente es metanol.

45

En una modalidad, en la etapa a) del proceso anterior, el compuesto de fórmula VII se hidroliza en presencia de hidróxido de sodio en metanol para obtener un compuesto de fórmula VIII.

La reacción de hidrólisis puede llevarse a cabo a una temperatura de aproximadamente 20-40°C. La reacción transcurre durante un periodo de aproximadamente 1-7 horas. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 25-30°C durante un periodo de aproximadamente 2-4 horas.

50

El compuesto de fórmula VIII puede aislarse por métodos conocidos en la técnica tales como filtración, centrifugación.

El compuesto de fórmula VIII se amidifica usando amoníaco en presencia de un haloformiato de alquilo o arilo o un cloruro de ácido adecuado, una base adecuada y un disolvente adecuado para obtener un compuesto de fórmula IXa.

55

El alquilo o haloformiato de arilo puede seleccionarse, pero no se limita a cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo y cloroformiato de bencilo. Preferentemente, el cloroformiato de alquilo es cloroformiato de isobutilo.

60

Los cloruros de ácido adecuados pueden seleccionarse a partir de, pero no limitado a, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloruro de pivolilo.

El disolvente adecuado puede seleccionarse del grupo que consiste en ésteres tales como acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isopropilo; éteres tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico; disolventes clorados tales como dicloruro de metileno, dicloruro de etileno; hidrocarburos tales como tolueno, xileno; disolventes apróticos

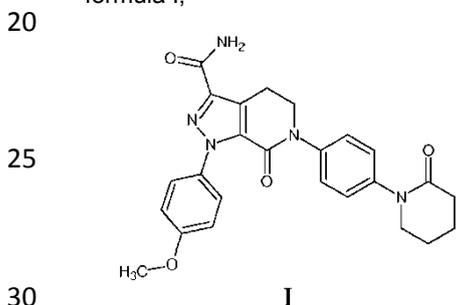
polares tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidina o sus mezclas. De preferencia, la reacción se lleva a cabo en acetato de etilo.

5 Las bases adecuadas pueden seleccionarse a partir de bases orgánicas o bases inorgánicas. Las bases orgánicas pueden seleccionarse a partir de, pero no se limitan a, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina, trietilamina, dimetilamino piridina, trimetilamina, piridina, picolina. Las bases inorgánicas pueden seleccionarse de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de litio; alcóxidos tales como metóxido de sodio, metóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio; carbonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonatos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de trietilamina.

En una modalidad, el compuesto de fórmula VIII se hace reaccionar con amoníaco en presencia de cloroforniato de isobutilo y trietilamina en acetato de etilo para obtener un compuesto de fórmula IXa.

15 En una modalidad, el compuesto de fórmula IXa puede convertirse en un compuesto de fórmula I mediante un proceso como se describió anteriormente en la presente descripción.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la purificación de apixaban, compuesto de fórmula I,



que comprende tratar el apixaban crudo con una base.

35 Una base adecuada puede seleccionarse de una base orgánica o una inorgánica. La base inorgánica puede seleccionarse del grupo que consiste en hidróxidos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio; alcóxidos tales como metóxido de sodio, metóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio; carbonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio; bicarbonatos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio. La base orgánica puede seleccionarse a partir de trietilamina, trimetilamina, diisopropiletilamina, dimetilamino piridina, picolina, dimetilamino piridina y piridina. Preferentemente, la base es hidróxido de sodio.

40 La purificación puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente adecuado o sus mezclas.

45 Un disolvente adecuado puede seleccionarse del grupo que consiste en alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil terc-butílico y similares; amidas tales como dimetil acetamida, dimetil formamida, ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de propilo; nitrilos tales como acetonitrilo, butironitrilo y similares; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona; hidrocarburos tales como tolueno, xileno y similares; hidrocarburos halogenados tales como dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, tetracloruro de carbono; agua y sus mezclas. Preferentemente, el disolvente es una mezcla de dicloruro de metileno y metanol.

50 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la purificación de apixaban que comprende disolver el apixaban en una mezcla de disolvente de dicloruro de metileno y metanol. La solución se trata con hidróxido alcalino acuoso. Preferentemente, la solución que contiene apixaban se trata con una solución acuosa de hidróxido de sodio. El apixaban se aísla mediante métodos conocidos en la técnica tales como concentración, destilación. Preferentemente, el apixaban se aísla mediante concentración.

55 En una modalidad, el término "crudo" se refiere a apixaban que tiene una pureza de al menos 90% según medido por HPLC (cromatografía líquida de alta resolución).

60 En una modalidad, la impureza de la fórmula V y VIII se elimina tratando el apixaban crudo con una base.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para preparar apixaban que tiene una pureza de al menos 95%, en donde el proceso comprende tratar el apixaban crudo con una base

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para preparar apixaban que tiene una pureza de al menos 98%, en donde el proceso comprende tratar el apixaban crudo con una base.

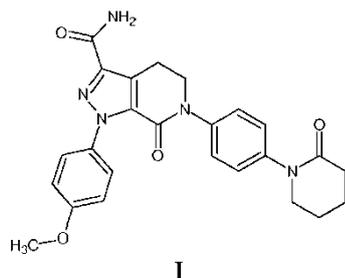
5 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para preparar apixaban que tiene una pureza de al menos 99%, en donde el proceso comprende tratar el apixaban crudo con una base.

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de apixaban, un compuesto de fórmula I, que comprende:

10

15

20



aislar el apixaban a partir de una mezcla de agua y un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en alcoholes, éteres, amidas, ésteres, nitrilos, sulfóxidos, cetonas, hidrocarburos, acetatos e hidrocarburos halogenados.

25

El alcohol puede seleccionarse a partir de un grupo disolvente alcohólico C1-C5 que consiste en alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol butílico, alcohol butílico terciario. Preferentemente, el alcohol puede ser alcohol isopropílico o su mezcla con otros alcoholes; los éteres pueden seleccionarse del grupo que consiste en tetrahidrofurano, éter isopropílico, éter metil terciario-butílico, éter dietílico y similares; las amidas pueden seleccionarse a partir de dimetil formamida, dimetil acetamida; los ésteres pueden seleccionarse del grupo que consiste en acetato de isopropilo, acetato de etilo, acetato de butilo; los nitrilos pueden seleccionarse del grupo que consiste en acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo; las cetonas pueden seleccionarse del grupo que consiste en acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona; los hidrocarburos pueden seleccionarse del grupo que consiste en n-hexano, n-heptano, tolueno, xileno; los acetatos pueden seleccionarse del grupo que consiste en acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo; los disolventes halogenados pueden seleccionarse del grupo que consiste en dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono.

30

35

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apixaban que comprende:

40

- a) tratar el apixaban con una mezcla de agua y un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en alcoholes, éteres, amidas, ésteres, nitrilos, sulfóxidos, cetonas, hidrocarburos, acetatos e hidrocarburos halogenados para formar una mezcla;
- b) opcionalmente calentar la mezcla de la etapa 'a'; y
- c) cristalizar el apixaban de la mezcla.

45

En una modalidad, en la etapa a) del proceso anterior, se disuelve o se suspende apixaban en una mezcla de agua y un disolvente orgánico. Preferentemente, el disolvente orgánico es una cetona.

50

En una modalidad, en la etapa b) del proceso, la mezcla de reacción que contiene apixaban, cetona y agua se calienta a la temperatura de reflujo para obtener una solución transparente. La mezcla de reacción se mantiene a aproximadamente la temperatura de reflujo durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 180 minutos. Preferentemente, la mezcla de reacción se mantiene a aproximadamente la temperatura de reflujo durante un periodo de aproximadamente 60 minutos.

55

En una modalidad, en la etapa c) del proceso anterior, se cristaliza apixaban a partir de la mezcla de reacción mediante enfriamiento de la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente -5 a -20°C. Preferentemente, la mezcla de reacción se enfría a aproximadamente 10-15°C. El apixaban se aísla de la mezcla de reacción por métodos conocidos en la técnica que incluyen filtración, centrifugación y evaporación. Preferentemente, el apixaban se aísla mediante filtración.

60

Como se usa en la presente descripción, el término "tratar" se refiere a poner en contacto, suspender o mezclar.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apixaban que comprende suspender apixaban en una mezcla de acetona y agua. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo para obtener una solución. La solución se mantiene a aproximadamente la temperatura de reflujo durante un periodo de

65

aproximadamente 60 minutos. La solución se enfría gradualmente a aproximadamente 10-15°C y el apixaban precipitado se aísla por filtración.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apixaban que comprende:

- a) disolver el apixaban en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcoholes, éteres, amidas, ésteres, nitrilos, sulfóxidos, cetonas, hidrocarburos, acetatos e hidrocarburos halogenados para formar una solución;
- b) añadir agua a la disolución como antidisolvente; y
- c) cristalizar el apixaban de la etapa anterior 'b'.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apixaban que comprende aislar apixaban a partir de una mezcla de DMSO y agua.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apixaban en donde se disuelve apixaban en DMSO y se añade agua como un antidisolvente.

En una modalidad, en la etapa a) del proceso anterior, la mezcla de reacción que contiene apixaban en un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido se disuelve calentando a una temperatura de aproximadamente 35°C a aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferentemente, la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 75- 80°C hasta obtener una solución transparente. Se mantiene la solución durante un periodo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 90 minutos. Preferentemente, la mezcla de reacción se mantiene durante un periodo de aproximadamente 30 minutos.

En una modalidad, en la etapa b) del proceso anterior, se añade agua como un antidisolvente a la solución de la etapa 'a'.

En una modalidad, en la etapa c) del proceso anterior, el apixaban se cristaliza a partir de la mezcla de reacción mediante enfriamiento de la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 40°C. Preferentemente, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura de aproximadamente 25-30 °C. El apixaban se aísla de la mezcla de reacción por métodos conocidos en la técnica que incluyen filtración, centrifugación y evaporación. Preferentemente, el apixaban se aísla mediante filtración.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apixaban en donde se disuelve apixaban en dimetilformamida y se añade agua como antidisolvente.

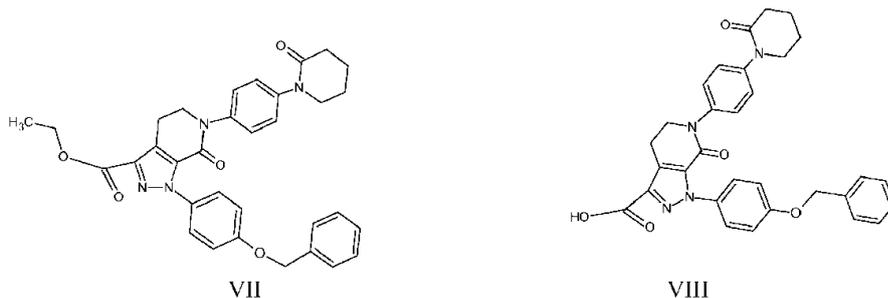
En una modalidad, la presente invención proporciona la purificación de apixaban mediante tratamiento ácido base, lo que permite que se purifique por conversión en sales de ácidos inorgánicos u orgánicos haciendo reaccionar con los ácidos respectivos para formar sales y de vuelta al apixaban.

Los ácidos adecuados pueden seleccionarse del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido fórmico, ácido acético.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso de preparación de apixaban mediante un método disolvente/antidisolvente.

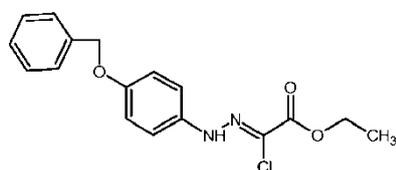
Un disolvente adecuado puede seleccionarse a partir de un disolvente no carboxílico tal como agua, alcoholes, éteres, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, cetonas, hidrocarburos, acetatos e hidrocarburos halogenados y un antidisolvente adecuado puede seleccionarse a partir de agua, hidrocarburos alifáticos.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apixaban que comprende aislar apixaban a partir de una mezcla de DMSO y agua, en donde el compuesto de fórmula VII o VIII es menos del 0,1% p/p de apixaban, medido por HPLC (Cromatografía líquida de alta resolución).



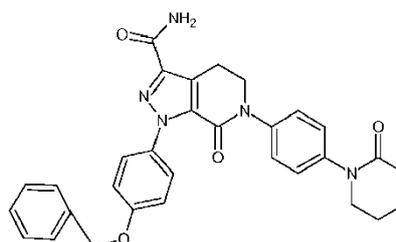
En una modalidad, la presente invención proporciona el uso de un compuesto seleccionado a partir de lo siguiente:

5



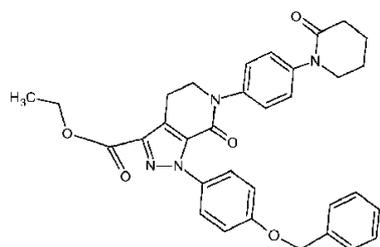
VI

10



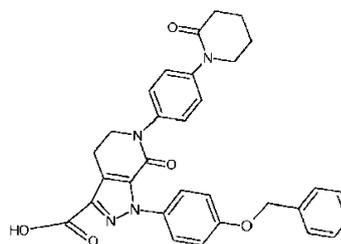
IXa

15



VII

20



VIII

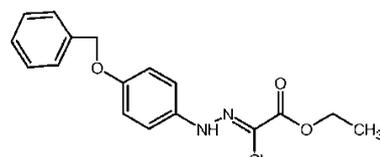
25

en la preparación de apixaban.

30

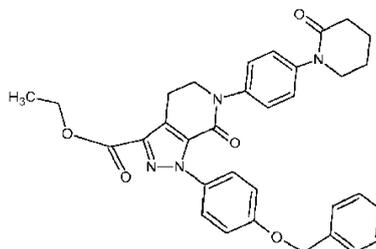
En una modalidad, la presente invención proporciona, un compuesto seleccionado a partir de lo siguiente:

35



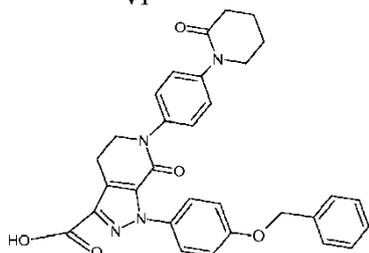
VI

40



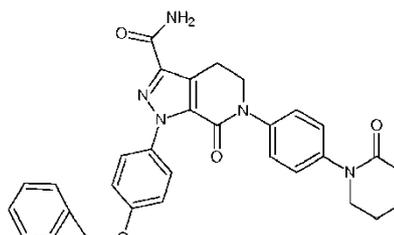
VII

45



VIII

50



IXa

55

En una modalidad, la presente invención proporciona un ácido 1-(4-benciloxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico, un compuesto de fórmula VII caracterizado por 1H NMR (300Mhz,CDCl₃) que tiene picos a 1,93 (4H, m, N-CH₂CH₂CH₂CH₂CO), 2,55(2H,m, N-CH₂CH₂CH₂CH₂CO), 3,35-3,39 (2H, t, CH₂CH₂N), 3,59 (2H, m, N-CH₂CH₂CH₂CH₂CO), 3,82 (3H,s,Ar-OCH₃), 4,11 (2H, t, CH₂CH₂N), 5,59 (1H, s, N-H), 6,87 (1H, s, N-H), 6,92-6,95(2H, dd, Ar-H), 7,23 (2H, dd, Ar-H), 7,32-7,35 (2H, dd, Ar-H), 7,45-7,48 (2H, dd, Ar-H).

60

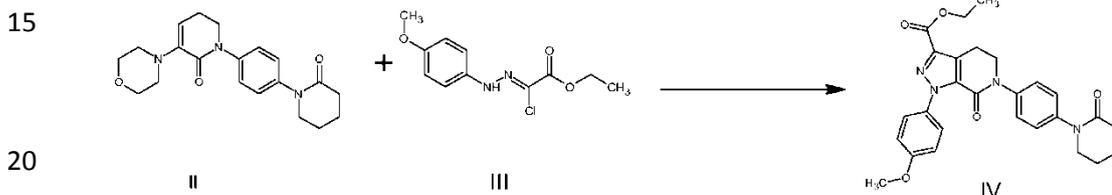
En una modalidad, la presente invención proporciona la preparación de amida ácida de 1-(4-Benziloxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico, un compuesto de fórmula VIII caracterizada por 1H NMR (300Mhz,CDCl₃) que tiene picos a 1,92 (4H, m, N-CH₂CH₂CH₂CH₂CO), 2,5-2,6(2H,m, N-CH₂CH₂CH₂CH₂CO, fusionado con los picos de disolventes), 3,32-3,36 (2H, t, CH₂CH₂N), 3,59 (2H, m, N-

65

CH₂CH₂CH₂CH₂CO), 4,0-4,08 (2H, t, CH₂CH₂N), 5,57 (1H, s, N-H), 6,70-6,73(2H, dd, Ar-H), 6,88 (1H, s, N-H), 7,23-7,38 (6H, m, Ar-H).

5 En una modalidad, la presente invención proporciona amida ácida de 1-(4-hidroxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico, un compuesto de fórmula IXa caracterizada por 1H NMR (300Mhz,DMSOd₆) que tiene picos a 1,84 (4H, m, N-CH₂CH₂CH₂CH₂CO), 2,38(2H,m, N-CH₂CH₂CH₂CH₂CO), 3,17-3,19 (2H, t, CH₂CH₂N), 3,58 (2H, m, N-CH₂CH₂CH₂CH₂CO), 4,0-4,06 (2H, t, CH₂CH₂N), 5,16 (2H, s, PhCH₂), 5,75 (2H, s, N-H), 7,05-7,08 (2H, dd, Ar-H), 7,25-7,54 (10H, m, Ar-H), 7,73 (1H, br, Ar-H).

10 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de éster etílico de ácido 1-(4-metoxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico, un compuesto de fórmula IV, que comprende:



25 hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III en donde el proceso de aislamiento no incluye la separación cromatográfica ni purificación cromatográfica.

30 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de éster etílico de ácido 1-(4-metoxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico, un compuesto de fórmula IV que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III en un disolvente adecuado

35 Un disolvente adecuado puede seleccionarse de, pero no se limita a, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol n-propílico, 2-propanol, terc-butanol; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano y tolueno; o sus mezclas. Preferentemente, el disolvente es acetato de etilo.

40 La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base orgánica o una inorgánica adecuada. La base inorgánica puede seleccionarse a partir de, pero no se limita a, hidróxidos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio; carbonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio; bicarbonatos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, alcóxidos tales como metóxido de sodio, butóxido terciario de potasio, hidruros tales como hidruro de sodio. La base orgánica puede ser trietilamina, trimetilamina, piridina, dimetilamino piridina. Preferentemente, la base es trietilamina.

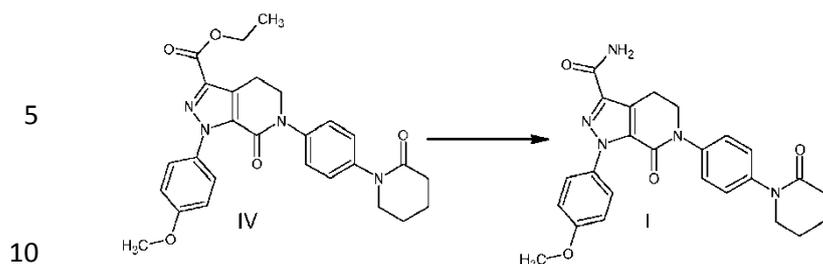
45 En una modalidad, la reacción puede llevarse a cabo opcionalmente en presencia de un catalizador. Puede seleccionarse un catalizador adecuado entre bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, yoduro de potasio, yoduro de sodio, yoduro de litio, bromuro de sodio y bromuro de potasio. Preferentemente, el catalizador es yoduro de potasio.

50 La reacción transcurre a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente. Preferentemente, la reacción transcurre a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente.

55 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula IV, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III en presencia de trietilamina en acetato de etilo. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante un periodo de aproximadamente 10 a 30 horas. Preferentemente, la reacción transcurre durante un periodo de aproximadamente 24 horas. Después el compuesto de fórmula IV se aísla mediante extracción acuosa usando carbonato de sodio, ácido clorhídrico diluido y éter isopropílico. La destilación de la solución de éter isopropílico resultante da como resultado un compuesto de fórmula IV con más de 99% de pureza.

60 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apixaban, compuesto de fórmula I, que comprende amidificar el compuesto de fórmula IV a un compuesto de fórmula I en presencia de unos disolventes adecuados.

65



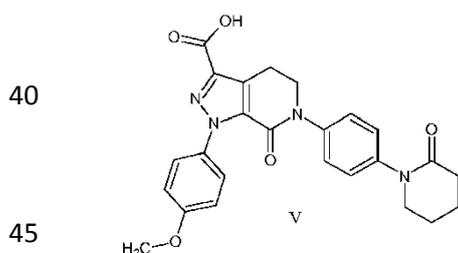
15 Un disolvente adecuado puede seleccionarse a partir de pero no limitado a, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo; disolventes apróticos tales como dimetilsulfóxido, formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida; hidrocarburos tales como tolueno, xileno, ciclohexano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol ésteres tales como acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isopropilo y sus mezclas.

20 La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base orgánica o una inorgánica adecuada. La base inorgánica puede seleccionarse a partir de pero no se limita a, hidróxidos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio; carbonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio; bicarbonatos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, alcóxidos tales como metóxido de sodio, butóxido terciario de potasio, hidruros tales como hidruro sódico; base orgánica tal como trietilamina, trimetilamina, piridina, dimetilamino piridina. Preferentemente, la base es metóxido de sodio.

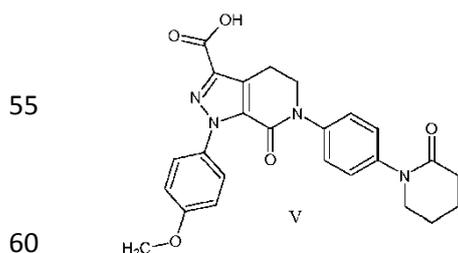
25 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I, que comprende disolver el compuesto de fórmula IV en dimetilsulfóxido y formamida. La mezcla de reacción se enfría a una temperatura de aproximadamente -5 a aproximadamente 20°C. Preferentemente, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura de aproximadamente 0-5°C. Se añadió metóxido sódico a la mezcla de reacción.

30 Apixaban, el compuesto de fórmula I se aisló mediante métodos conocidos de la técnica tales como filtración y centrifugación.

35 En una modalidad, la presente invención proporciona apixaban en donde el apixaban obtenido a partir del proceso anterior contiene menos del 0,1% de cualquier impureza en el tiempo de retención relativo (RRT) 1,19; 1,46 y de un compuesto de fórmula V, medido por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC),

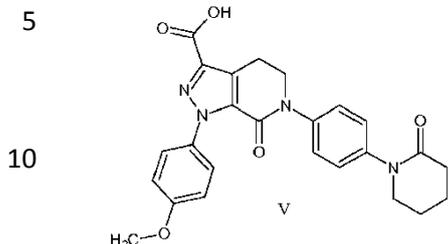


50 En una modalidad, la presente invención proporciona apixaban en donde el apixaban obtenido en el proceso descrito anteriormente contiene menos del 0,1% de la impureza en RRT 1,19; 1,46 y de un compuesto de fórmula V, medido por HPLC,



65

En una modalidad, la presente invención proporciona apixaban que tiene menos de 0,1% de compuesto de fórmula V, medido por HPLC,



15 En una modalidad, la presente invención proporciona apixaban que no tiene impurezas detectables en RRT 1,19 y 1,46, medido por HPLC.

20 El tamaño de partícula juega un papel importante en las propiedades de solubilidad de un ingrediente farmacéutico activo (API). Se reconoce que existe una relación inversa entre el área superficial y el tamaño de partícula; donde cuanto menor sea el tamaño de partícula, mayor será el área superficial. Con lo cual, la superficie disponible para la disolución del fármaco se correlaciona con la velocidad de disolución y solubilidad. Una mayor área superficial mejora tanto la solubilidad como la velocidad de disolución de un fármaco, lo que a su vez puede mejorar su biodisponibilidad y potencialmente sus perfiles de toxicidad.

25 En una modalidad de la presente invención se proporciona un proceso para preparar apixaban que tiene D₉₀ de aproximadamente 150 μ. Preferentemente, que tiene D₉₀ de aproximadamente 100 μ.

30 El tamaño de partícula de apixaban puede ajustarse adicionalmente empleando métodos conocidos de reducción de tamaño de partícula como compactación, molienda o micronización y clasificación del producto molido de conformidad con el tamaño de partícula.

La distribución del tamaño de partícula de apixaban se determinó por difracción láser en Malvern Mastersizer 2000.

35 En una modalidad, la presente invención proporciona apixaban que tiene una pureza de aproximadamente 99,9%, medida por HPLC.

40 El apixaban puede prepararse a partir del compuesto de fórmula IV, mediante cualquier método conocido en la técnica. Ilustrativamente, se describe en el documento de patente US6919451, que se incluye en la presente descripción como referencia, en su totalidad.

Configuración instrumental para XRPD:

45 Las mediciones se realizaron en el Detector del Difractómetro de rayos X Philips modelo XPERT-PRO (PANalytical): X'celerator [1] usando la lámpara de Cu con el tipo y la longitud de onda de la radiación de rayos X: K-Alpha1 [A] y 1,54060 bajo las siguientes condiciones: Configuraciones del generador: 40mA/45kV, Tiempo por etapa: 50, Tamaño de etapa: 0,0170, ancho de pico 2,00 y ángulo de inicio (°) 2,0 y ángulo final: 50,0; Tipo de exploración: continua; medición realizada a 25°C. El instrumento XRPD se calibra usando estándar de silicio NIST SRM 6-40C y Alumina NIST SRM 1976.

50 Preparación de muestras: Se tomaron aproximadamente 20 mg de muestra y se usaron para llenar la ranura sobre soporte de fondo de silicio cero usando la técnica de Top-loading. Después se cargó el soporte de muestra entre la trayectoria óptica de rayos X y se exploró usando los parámetros descritos más abajo. Los perfiles de difracción de rayos X de polvos obtenidos se integraron usando High Score Plus Software.

55 Configuraciones del instrumental para HPLC:

Sustancias relacionadas por HPLC: Se realizó la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con las condiciones descritas más abajo para detectar la pureza química:

60 Reactivos, Disolventes y Estándares: Agua (Milli Q o equivalente), Acetato de amonio (Condiciones Cromatográficas, (Grado de HPLC), Acetonitrilo (Grado de HPLC), Ácido acético (Grado de HPLC).

65 Aparato para las condiciones cromatográficas: Cromatógrafo líquido de alta resolución equipado con bombas de gradiente cuaternario, detector UV de longitud de onda variable unido con un registrador de datos y un software integrado.

Columna: Inertsil ODS 3V, 250 X 4,6mm, 5 μ

Temperatura de la columna: 30°C

Fase móvil: Fase móvil A = Amortiguador:Acetonitrilo (90:10,v/v)

Amortiguador 0,01 M Acetato de amonio en agua.Ajuste el pH a 6,5 con ácido acético glacial diluido. Fase móvil B = Acetonitrilo

Tiempo (min.)	% de Fase móvil A	% de Fase móvil B
0.01	85	15
40	30	70
45	30	70
47	85	15
55	85	15

Diluyente: Agua:Acetonitrilo (50: 50, v/v)

Velocidad de Flujo: 1,0mL/minuto

Detección: UV 230nm

Volumen de Inyección: 10 μ L.

El tiempo de retención de apixaban es aproximadamente 17,7 minutos en estas condiciones

Configuraciones del instrumental para DSC : El termograma DSC se midió mediante un Calorímetro Diferencial de Barrido (DSC 822, Mettler Toledo) a una velocidad de barrido de 10°C por minuto en el intervalo de temperatura de intervalo es "30°C a 300°C". El módulo DSC se calibró con estándar de Indio y zinc.

Método: Se tomó una bandeja de aluminio vacía de 40 μ l y se puso en la microbalanza. Se taró y pesó aproximadamente unos 2,0-3,0 mg de muestra. La cubierta o tapa de la bandeja se perforó ligeramente y selló. La bandeja de muestras se colocó en la posición izquierda de la marca 'S' y la bandeja vacía se colocó en la posición derecha en la marca 'R' del sensor DSC. Se colocó la tapa del horno. Se seleccionó el método.

Configuraciones instrumentales para TGA: Nombre del instrumento:TGA Q 500; Método: Se tomó 5-8 mg de muestra en una bandeja de platino y se calentó a 10°C/minuto desde la temperatura ambiente hasta 250°C.

Se proporcionan los siguientes ejemplos para permitir a un experto en la técnica practicar la invención y son meramente ilustrativos de la invención. Los ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo I - Preparación de éster etílico de ácido 1-(4-metoxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]- 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico.

En un matraz de 3 litros de fondo redondo equipado con 4 cuellos (RBF) equipado, se añadieron secuencialmente a aproximadamente 25-30°C, acetato de etilo (2,5 L), 3-morfolino-1-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-5,6-dihidropiridin-2 (1H)-ona (50 gm), ácido acético, 2-cloro-2-[(4-metoxifenil)hidrazinilideno], éster etílico (36,1 gm), trietilamina (57 gm) y yoduro de potasio (2,4 gm). La masa de reacción se calentó a aproximadamente 75-80°C durante aproximadamente 24 horas. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a aproximadamente 0 - 5°C y se añadió ácido clorhídrico diluido lentamente a la masa de reacción a aproximadamente 0- 5°C. La temperatura de la masa de reacción se elevó a aproximadamente 25-30°C y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua a la masa de reacción y se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso seguido por agua. La capa orgánica se concentró parcialmente bajo vacío y se enfrió a aproximadamente 25-30°C. Se añadió éter isopropílico a la masa de reacción y se agitó durante 1 hora. El sólido precipitado se filtró y se lavó con éter isopropílico. El sólido se secó al vacío a 45-50°C durante 12 horas para proporcionar 54 gm de éster etílico de ácido 1- (4-metoxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico (pureza por HPLC > 99%)

Ejemplo II - Preparación de amida ácida 1-(4-metoxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico (Apixaban).

Una solución de 1-(4-metoxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro -1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico (35 gm, 0,072 mmol) en dimetilsulfóxido (175 ml) y formamida (32,26 gm, 0,72 mmol) se enfrió a 0-5°C y se añadió gota a gota una solución de metóxido de sodio (31 gm) a 0-5°C y se agitó durante 30 min. La temperatura de la masa de reacción se elevó a 25-30°C y se agitó durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a

- la masa de reacción y se agitó durante 1 hora. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua y metil terc-butil éter. La torta húmeda se disolvió en una mezcla de dicloruro de metileno y metanol (7:3) (900 ml) y se lavó con solución acuosa al 5%. Solución NaOH. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró al vacío. El sólido obtenido se recogió en acetona y se agitó durante 1 hora. Los sólidos se filtraron y se lavaron con acetona. El material sólido se secó al vacío a aproximadamente 45-50°C durante 12 horas para proporcionar 28 gm de apixaban (pureza por HPLC > 99%).
- 5
- Ejemplo III - Cristalización de apixaban: En un matraz de 2,0 L de 4 cuellos se calentó una suspensión de apixaban (30 gm) en una mezcla de acetona y agua desmineralizada (8:2, 900 ml) a 55-60°C para obtener una solución transparente. Se añadió carbón Norit (1,5 gm) a la solución clara y se agitó durante 1 hora. La masa de reacción se filtró a través de hyflo a 50-60°C. El filtrado se enfrió gradualmente a 10-15°C y se mantuvo durante 1 hora. Los sólidos precipitados se filtraron y se lavaron con acetona. Los sólidos se secaron al vacío a 45-50°C durante 12 horas para proporcionar 23 gm de apixaban. (HPLC > 99,9%.) PSD: d(10): 4,27µm, d(50): 26,56µm, d(90):75,32µm.
- 10
- Ejemplo IV - Cristalización de apixaban: Se disolvió Apixaban (1gm) en alcohol isopropílico (170 ml) a aproximadamente la temperatura de reflujo. Después de enfriar la masa de reacción, el producto cristalizado se recogió por filtración y se secó. PSD: d (10): 13µm, d(50): 34µm, d(90): 62µm.
- 15
- Ejemplo V: Se disolvió Apixaban (1gm) en metanol (40 ml) a aproximadamente la temperatura de reflujo. Después de enfriar la masa de reacción, el producto cristalizado se recogió por filtración y se secó al vacío por debajo de 50°C.
- 20
- Ejemplo VI: Se disolvió Apixaban (1gm) en una mezcla de metanol y agua [(8:2), 30 ml] a aproximadamente la temperatura de reflujo. Después de enfriar la masa de reacción, el producto cristalizado se recogió por filtración y se secó.
- 25
- Ejemplo VII: Se disolvió Apixaban (1 g) en una mezcla de THF y agua [(8:2), 30 ml] a aproximadamente 60-65°C. Después de enfriar la masa de reacción, el producto cristalizado se recogió por filtración y se secó.
- Ejemplo VIII: Se disolvió Apixaban (1 gm) en una mezcla de DMF y agua [(8:2), 10 ml] a aproximadamente 60-65°C. Después de enfriar la masa de reacción, el producto cristalizado se recogió por filtración y se secó.
- 30
- Ejemplo IX: Se disolvió Apixaban (1 gm) en DMSO (10 ml) a una temperatura de aproximadamente 60-65°C. A esta agua (20 ml) se añadió como antisolvente. Después de enfriar la masa de reacción, el producto cristalizado se recogió por filtración y se secó al vacío. PSD: d(10):7,03 µm, d(50): 20,07 µm, d(90): 53,32 µm.
- 35
- Ejemplo X: Se disolvió Apixaban (1 gm) en etilenglicol (10 ml) a 75-80°C. Después de enfriar la masa de reacción, el producto cristalizado se recogió por filtración y se secó al vacío.
- Ejemplo XI: Se disolvió Apixaban (1 gm) en una mezcla de etanol y agua [(8:2), 20 ml] a reflujo. Después de enfriar la masa de reacción, el producto cristalizado se recogió por filtración y se secó al vacío.
- 40
- Ejemplo XII: Se disolvió Apixaban (1 gm) en una mezcla de etanol y alcohol isopropílico [(6:4), 150 ml] a 78-80°C. Después de enfriar la masa de reacción, el producto cristalizado se recogió por filtración y se secó al vacío.
- Ejemplo XIII: Se disolvió Apixaban (01 gm) en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol [(8:2),90 ml] a 60°C. Después de enfriar la masa de reacción, el producto cristalizado se recogió por filtración y se secó al vacío.
- 45
- Ejemplo XIV: Se disolvió Apixaban (1 gm) en una mezcla de alcohol isopropílico y metanol [(8:2), 170 ml] a 60°C. Después de enfriar la masa de reacción, el producto cristalizado se recogió por filtración y se secó al vacío.
- 50
- Ejemplo XV (forma IV): Se disolvió Apixaban (1 gm) en ácido acético (10 ml) a 25-30°C y se añadió agua (12 ml) como antisolvente. El producto precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío.
- Valores de PXRD 2θ :5,9; 7,4; 9,0; 11,7; 13,5; 13,9; 15,8; 16,1; 16,7; 17,5; 17,9; 18,7; 19,6; 20,0; 21,7; 22,2; 23,6; 24,6; 25,1; 25,8; 26,6; 27,4; 27,7; 28,5; 29,2 y 30,1 ± 0,2 grados 2θ.
- 55
- Ejemplo XV (forma IV):) Se disolvió Apixaban (1 gm) en dimetilformamida (10 ml) a 40-45°C y se añadió agua (20 ml) como antisolvente. El producto precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío.
- Ejemplo XVI (forma IV): Se disolvió Apixaban (01 gm) en una mezcla de IPA: agua [(8:2), 20 ml] a 80°C. La masa de reacción se enfrió a 25-30°C. El producto precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío.
- 60
- Ejemplo XVII - Preparación de 1-(benciloxi)-4-nitrobenceno
- En un matraz limpio de fondo redondo, se añadieron secuencialmente a aproximadamente 25-30°C, acetona (1,0 L), 4-nitrofenol (100 g), carbonato de potasio (70 g) bromuro de bencilo (127,8 g). La masa de reacción se calentó a
- 65

aproximadamente 50-60°C durante aproximadamente 8-12 horas. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a aproximadamente 25-30°C y se añadió agua lentamente a la masa de reacción. La temperatura de la masa de reacción se mantuvo a aproximadamente 25-30°C y se agitó durante 2 h. El producto precipitado se filtró y se lavó con agua. Se secó el compuesto titulado al vacío a 40-50°C durante 15-20 horas para producir 155 gm de 1-(benciloxi)-4-nitrobenzono.

Ejemplo XVIII - Preparación de 4-(benciloxi)anilina

En un matraz limpio de fondo redondo, se añadieron etanol (1,0 L), 1-(benciloxi)-4 nitrobenzono, sulfuro de sodio (183 g) secuencialmente a aproximadamente 25-30°C. La masa de reacción se calentó a aproximadamente 70-80°C durante aproximadamente 8-12 horas. Después de completarse, la masa de reacción se enfrió a aproximadamente 25-30°C y se añadió agua a la masa de reacción. La masa de reacción se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con solución de salmuera. El acetato de etilo se destiló al vacío. Se cargó hexano al residuo obtenido y se agitó durante 1 hora. El sólido se filtró y se lavó con hexano. El compuesto titulado se secó al vacío a 35-40°C durante 10-12 horas para obtener 70 gm de 4-(benciloxi) anilina.

Ejemplo XIX - Preparación de etil (2Z)-[4-(benciloxi) fenil] hidrazono}(cloro)acetato:

En un matraz limpio de fondo redondo, se cargaron etanol (175 ml) y ácido clorhídrico (175 ml) y se agitó durante 5-10 min. Se añadió 4-(benciloxi) anilina y la masa de reacción se enfrió a -5°C. Se añadió lentamente solución de nitruro de sodio (26,6 g en 210 ml de agua) y se mantuvo la temperatura durante aproximadamente 1 hora. Se cargaron cloroacetato de etilo y acetato de sodio y la masa de reacción se agitó a 0-5°C durante 1 hora. Se añadió una mezcla de agua y etanol a la masa de reacción y se elevó la temperatura de reacción a aproximadamente 25-30°C y se agitó durante 2 horas. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua etanólica. El sólido se secó al vacío a 40-45°C durante 12-16 horas para obtener 36 g de acetato de etil (2Z)-[4-(benciloxi)fenil]hidrazono}(cloro).

Ejemplo XX: Preparación de éster etílico de ácido 1-(4-benciloxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico

En un matraz limpio de fondo redondo se añadieron acetato de etilo (525 ml), acetato de etil (2Z)-[4-(benciloxi) fenil] hidrazono}(cloro) (35 gm), yoduro de potasio (1,73 g), 3-morfolino -1-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (31,82 g) y trietilamina (42,63 g) a aproximadamente 25-30°C. La masa de reacción se calentó a aproximadamente 75-80°C durante aproximadamente 10-15 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 0-5°C y se añadió lentamente ácido clorhídrico diluido a la masa de reacción. Se elevó la temperatura de la masa de reacción a aproximadamente 25-30°C y se agitó durante 5-7 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la masa de reacción y se agitó durante 15 min. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con solución de carbonato de sodio acuoso seguido de agua y solución de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y se enfrió a aproximadamente 25-30°C. Se añadió éter diisopropílico a la masa de reacción y se agitó durante 1 hora. El sólido precipitado se filtró y se lavó con éter diisopropílico. El sólido se secó al vacío a 45-50°C durante 12 horas para obtener 54 gm de 1-(4-benciloxi-fenil)-7-oxo- 6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H - pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico.

Ejemplo XXI: Preparación de ácido 1-(4-benciloxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico.

En un matraz limpio de fondo redondo, metanol (100 ml), éster etílico de ácido 1-(4-benciloxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)- fenil] 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico (10 g) y agua. Se añadió una solución de hidróxido de sodio (2,83 g de NaOH en 6 ml de agua) a aproximadamente 25-30°C . La masa de reacción se agitó a aproximadamente 25-30°C durante aproximadamente 2-4 horas. Después de completarse, se destiló metanol de la masa de reacción y se cargó agua al residuo y se ajustó el pH de la masa a 2-3 con ácido clorhídrico diluido. Se añadieron MDC (dicloruro de metileno) y agua a la masa de reacción y se agitó durante 15 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MDC. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y se enfrió a aproximadamente 25-30°C. Se añadió MTBE (metil terc-butil éter) a la masa de reacción y se agitó durante 1 hora. El sólido precipitado se filtró y se lavó con MTBE. El sólido se secó al vacío a 40-45°C durante 10-12 horas para obtener 8,4 gm de ácido 1-(4- benciloxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico.

Ejemplo XXII: Preparación de amida del ácido 1-(4-benciloxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico

En un matraz limpio de fondo redondo, se añadieron secuencialmente a aproximadamente 25-30°C, acetato de etilo (150 ml), 1-(4-benciloxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c] piridina-3-carboxílico (10 g) y trietilamina (3,77 g). La masa de reacción se enfrió a aproximadamente 0-5°C y se añadió lentamente cloroforniato de isobutilo (4,34 g). La temperatura de la masa de reacción se aumentó a 20-25°C y la masa de reacción se agitó durante aproximadamente 2-4 horas. Se cargó una solución acuosa de amoniaco (150 ml) y el sólido

precipitado se filtró y se lavó con una mezcla de metanol y agua. El sólido se secó al vacío a 40-45°C durante 10-12 horas para obtener 5,5 gm de amida del ácido 1-(4-benciloxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico.

5 Ejemplo XXIII: Preparación de amida del ácido 1-(4-Benciloxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico.

10 En un matraz de 500 ml de fondo redondo equipado con cuatro cuellos (RBF), se añadieron secuencialmente a aproximadamente 25-30°C, DMF (dimetilformamida, 60 ml), éster etílico del ácido 1-(4-benciloxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico (10 g), formamida (7,97 g). La masa de reacción se enfrió a aproximadamente 0-5°C. Se añadió lentamente una solución de metóxido de sodio al 25% (50 ml). La masa de reacción se agitó durante 1-3 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua lentamente a la masa de reacción a aproximadamente 15-30°C y se agitó durante 1 h. El precipitado sólido se filtró y se lavó con agua. El sólido se secó al vacío a 40-45°C para obtener 5,3 gm de 1-(4-benciloxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-amida.

15 Ejemplo XXIV: Preparación de amida del ácido 1-(4-benciloxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico.

20 En un matraz limpio de fondo redondo, se añadieron secuencialmente a aproximadamente 25-30°C, DMSO (dimetilsulfóxido, 60 ml), éster etílico del ácido 1-(4-benciloxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico (10 g), formamida (7,97 g). La masa de reacción se enfrió a aproximadamente 0-5°C y se añadió lentamente solución de metóxido de sodio al 25% (50 ml). La masa reacción se agitó durante 1-3 horas. Después de completar la reacción, se añadió agua lentamente a la masa de reacción a aproximadamente 15-30°C y el pH se ajustó a 7-7,5 por HCl dil. El producto se extrajo con dicloruro de metileno (MDC). La capa MDC se lavó con solución de NaOH dil. Seguido de una solución de salmuera. MDC se destiló al vacío y se cargó éter diisopropílico (DIPE, 50 ml) y se agitó la masa durante una hora. El sólido precipitado se filtró y se lavó con DIPE. Se secó el sólido al vacío a 40-45°C para obtener 5,2 gm de 1-(4-benciloxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-amida.

30 Ejemplo XXV: Preparación del Compuesto-VI. Amida del ácido 1-(4-hidroxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico

35 En un autoclave limpio, se cargaron metanol (210 ml), amida del ácido 1-(4-benciloxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico 7,0 g., 10 % Pd/C 1,0 g, ácido acético 7,0 ml. Se aplicaron 5-7 kg de presión de hidrógeno durante 18- 22 horas a 45-50°C. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se enfrió a TA y el catalizador se filtró. El filtrado claro se destiló bajo vacío a 45-50°C y se cargó agua y dicloruro de metileno (MDC) al residuo obtenido. El pH de la masa de reacción se ajustó 7- 7,5 con trietilamina. Se separaron la capa orgánica y acuosa. La capa acuosa se extrajo con MDC. La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera y se concentró al vacío. Se cargó MTBE (éter metil terciario butílico) y se agitó durante 1,0 hora a 25-30°C. El producto se filtró y la torta húmeda se lavó con MTBE, el producto se secó a 40-45°C para obtener 4,5 gm de 1-(4-hidroxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-amida.

45 Ejemplo XXVI: Preparación de Apixaban

En matraz de 250 ml de fondo redondo equipado con cuatro cuellos (RBF), se cargaron acetona (100 ml), amida del ácido 1-(4-hidroxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico (10 g), carbonato de potasio (4,65 g), sulfato de dimetilo (DMS) (4,25 g). La masa de reacción se agitó durante 3-5 horas a 25-30°C y después de completarse la reacción, se añadió agua lentamente. La masa de reacción se agitó 1-2 horas a 25-30°C. El sólido obtenido se filtró y se lavó con agua 20 ml. El producto se secó a 40-45°C para obtener 4,5 gm de apixaban. Pureza por HPLC 98,2%.

Ejemplo XXVII: Purificación de Apixaban

55 En un matraz de 250 ml de fondo redondo (RBF) equipado con cuatro cuellos, se cargaron MDC (210 ml), metanol (90 ml) y apixaban crudo (10 g), la masa de reacción se agitó a la temperatura 25-30°C para obtener una solución transparente. Se añadió solución de NaOH (50 ml, 5% acuoso) a la masa de reacción transparente y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó de nuevo con solución de NaOH seguido de lavado con agua. La capa orgánica se destiló y se desgasificó hasta sequedad para proporcionar 8,5 gm de residuo. Se añadieron acetona (221 ml) y agua (59,5 ml) al residuo y se calentó a temperatura de reflujo y se sometió a tratamiento con carbón, se filtró la masa de reacción y se enfrió a 25-30°C. La masa de reacción se enfrió a 10-15°C y se agitó durante 1-2 horas. Apixaban se filtró y se lavó con acetona y se secó a 40-45°C para proporcionar 7,0 g de Apixaban.

Ejemplo XXVIII:

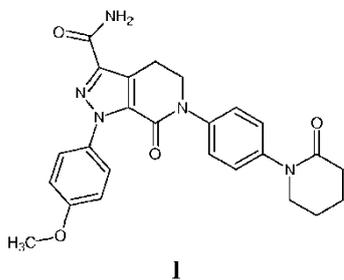
ES 2 635 037 T3

5 En un matraz de 250 ml de fondo redondo equipado con cuatro cuellos (RBF), se calentaron DMSO (80 ml) y 10 gm de apixaban crudo a 70-80°C para obtener una solución transparente. La masa de reacción se filtró, el filtrado se calentó a 75-80°C y se añadió lentamente 180 ml de agua. La masa de reacción se enfrió a 25-30°C y se agitó durante 1-2 horas. El Apixaban obtenido se filtró y se lavó con agua. El producto se secó a 40-45°C para obtener 8 gm de apixaban; pureza. Pureza: 99,9%, impureza máxima única: 0,05%.

10

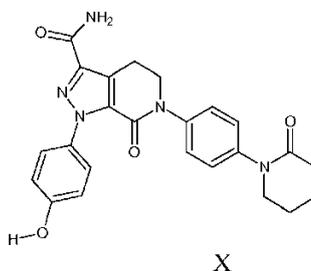
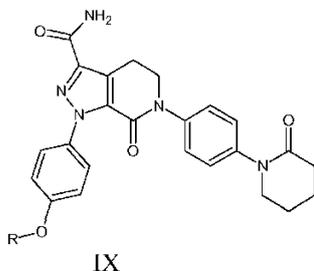
Reivindicaciones

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I,



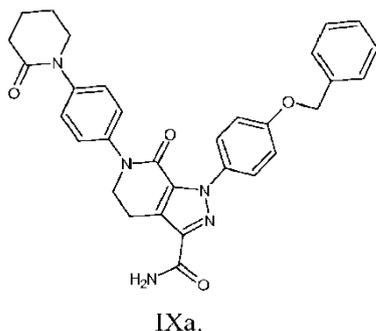
que comprende:

- a) desproteger un compuesto de fórmula IX, en donde R se selecciona del grupo que consiste en fenilo, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo, bencilo opcionalmente sustituido, alilo, tritilo, sililo y C(O)R1, en donde R1 es H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo y n-pentilo para obtener un compuesto de fórmula X; y

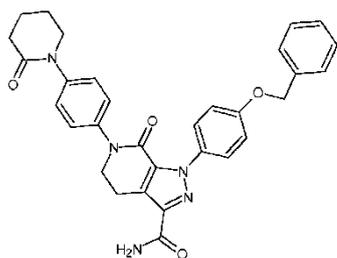


- b) metilar el compuesto de fórmula X para obtener apixaban, un compuesto de fórmula I.

2. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, en donde R es bencilo.



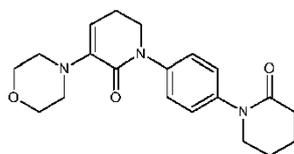
3. El proceso de conformidad con la reivindicación 2, en donde la desprotección se lleva a cabo mediante hidrogenación.
4. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, en donde en la etapa b) el agente metilante se selecciona del grupo que consiste en yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, carbonato de dimetilo.
5. El proceso de conformidad con la reivindicación 2, en donde el compuesto de fórmula IXa, se prepara mediante un proceso que comprende;



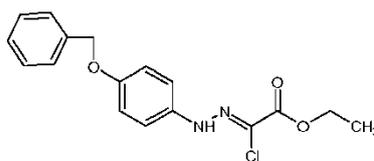
5

10

- a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula VI para obtener un compuesto de fórmula VII; y



II

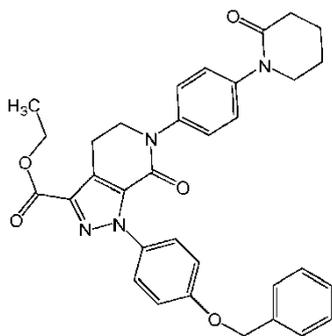


VI

15

20

- b) convertir el compuesto de fórmula VII en un compuesto de fórmula IXa



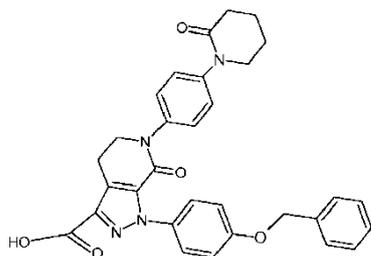
VII.

25

30

35

6. El proceso de conformidad con la reivindicación 5, en donde en la etapa b) el compuesto de fórmula VII se hidroliza para obtener un compuesto de fórmula VIII



VIII

40

45

50

y después se amidifica para obtener un compuesto de fórmula IXa.

55

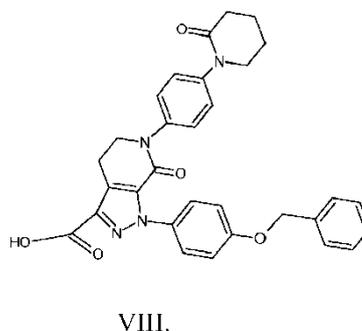
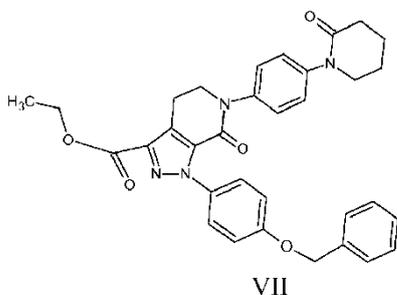
7. Un proceso de conformidad con la reivindicación 1, el proceso que comprende además la purificación de apixaban, compuesto de fórmula I, la purificación que comprende tratar el apixaban crudo tal como se obtiene en la reivindicación 1 con una base.

60

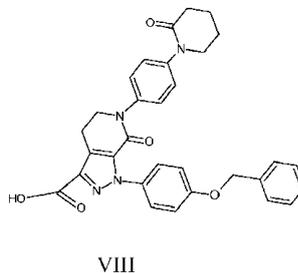
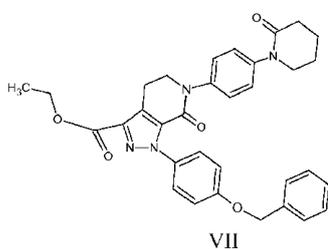
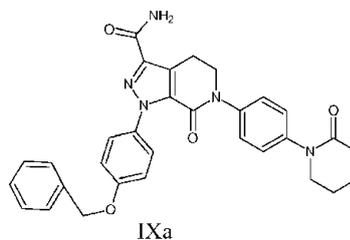
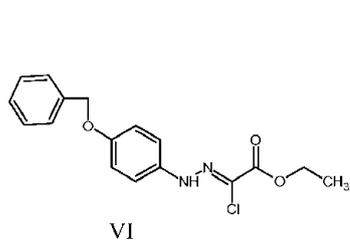
8. Un proceso de conformidad con la reivindicación 1, que comprende además:
aislar el apixaban a partir de una mezcla de agua y un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en alcoholes, éteres, amidas, ésteres, nitrilos, sulfóxidos, cetonas, hidrocarburos, acetatos e hidrocarburos halogenados.

65

9. El proceso de conformidad con la reivindicación 8, en donde el aislamiento comprende:
 5 a) tratar el apixaban en una mezcla de agua y un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en alcoholes, éteres, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, cetonas, hidrocarburos, acetatos e hidrocarburos halogenados para formar una mezcla;
 b) opcionalmente, calentar la mezcla de la etapa 'a'; y
 c) cristalizar el apixaban de la mezcla.
10. El proceso de conformidad con la reivindicación 8, en donde el aislamiento comprende:
 10 a) disolver el apixaban en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcoholes, éteres, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, cetonas e hidrocarburos para formar una solución;
 b) añadir agua a la solución como antidisolvente; y
 c) cristalizar apixaban a partir de la etapa anterior 'b'.
11. Proceso de conformidad con la reivindicación 10, en donde se disuelve apixaban en DMSO y se añade agua como antidisolvente.
12. El proceso de conformidad con la reivindicación 11, en donde el compuesto de fórmula VII o VIII es menos del
 20 0,1% p/p de apixaban, medido por cromatografía líquida de alta resolución

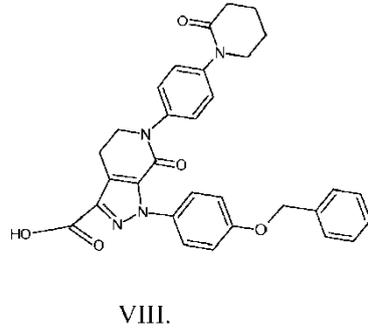
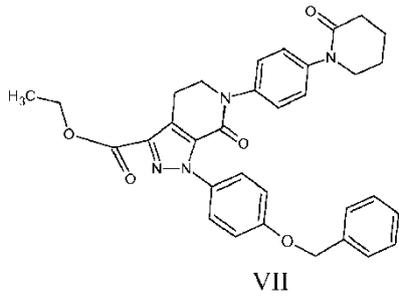
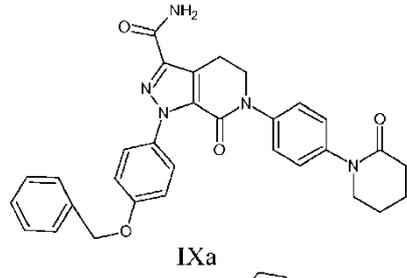
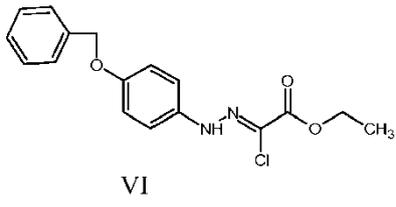


- 35 13. El uso de un compuesto seleccionado de lo siguiente



en la preparación de apixaban.

- 60 14. Un compuesto seleccionado a partir de lo siguiente:



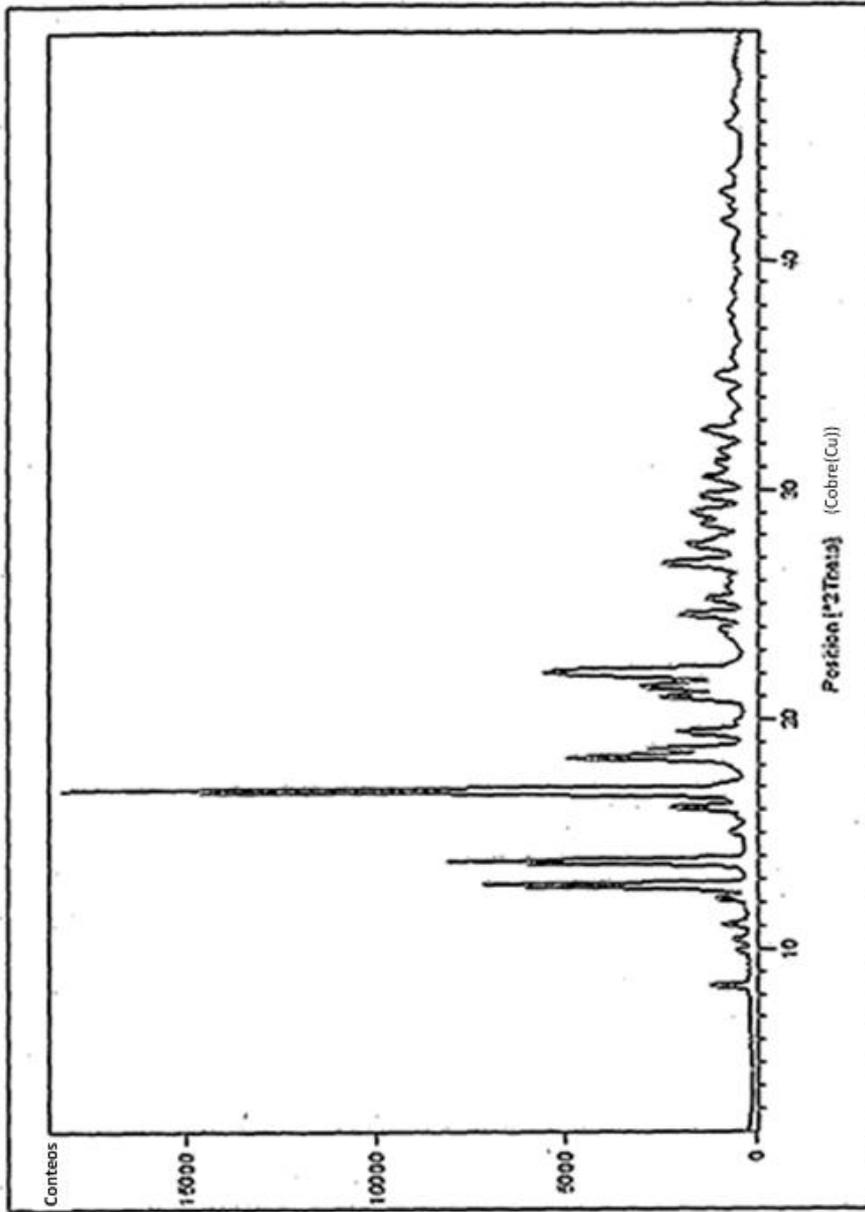


Figura 1

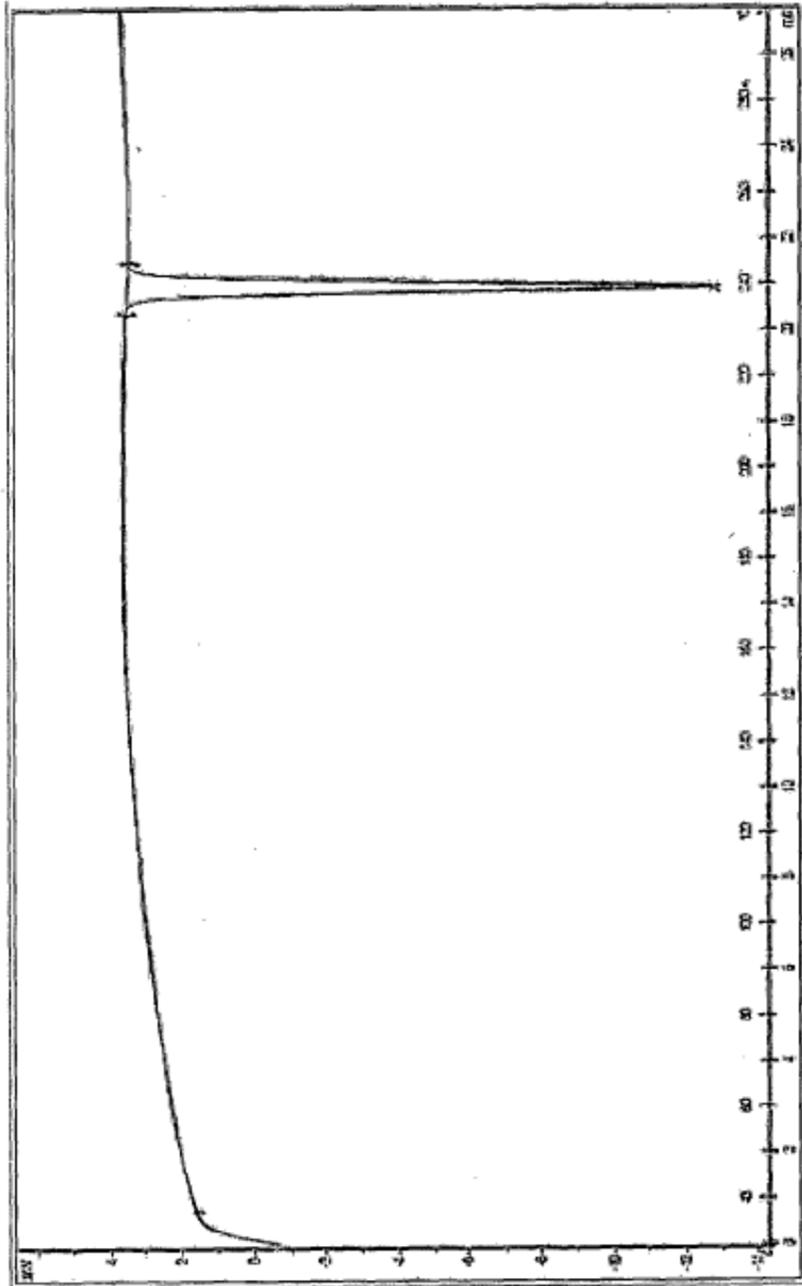


Figura 2

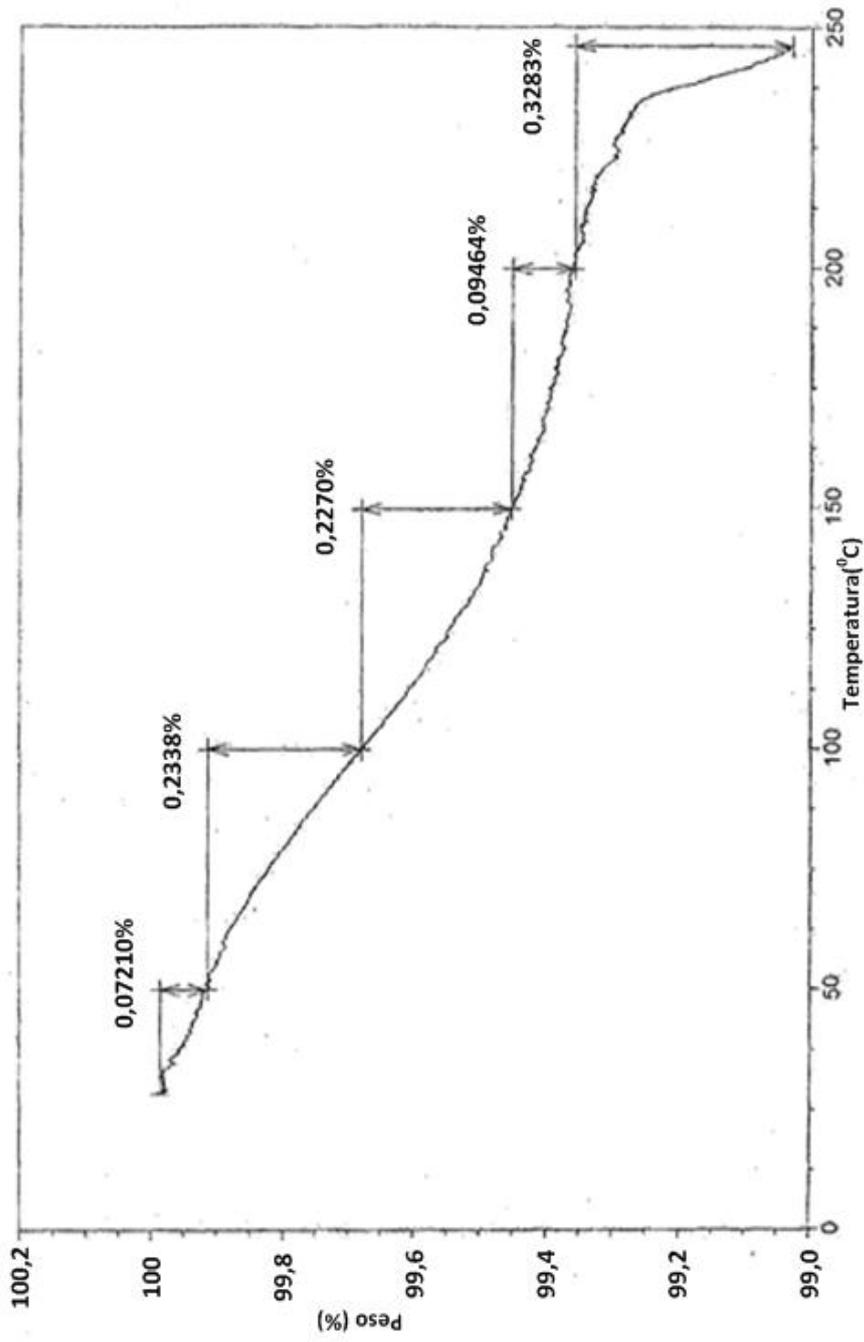


Figura 3