

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 244**

51 Int. Cl.:
C07D 211/76 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2014 PCT/CN2014/083228**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.02.2015 WO15018289**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2014 E 14834003 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 3029028**

54 Título: **Nuevo método para sintetizar un intermedio clave de Apixaban**

30 Prioridad:
02.08.2013 CN 201310335663

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.10.2018

73 Titular/es:
**SHANGHAI SYNCORES TECHNOLOGIES, INC.
(50.0%)
538 Cailun Rd Pudong
Shanghai 201203, CN y
ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICAL CO., LTD
(50.0%)**

72 Inventor/es:
**WANG, BOYU;
YAO, JINFENG;
HUANG, LUNING y
ZHANG, JEANNIE**

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 687 244 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

Nuevo método para sintetizar un intermedio clave de Apixaban

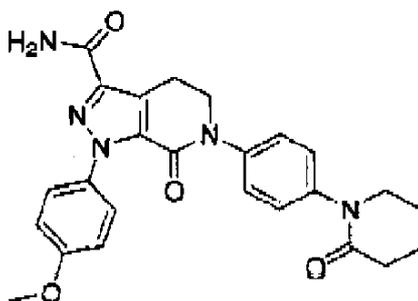
- 5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente china n.º 201310335663.4 presentada el 5 de agosto de 2013 ante la SIPO, titulado "Nuevo método para sintetizar un intermedio clave de Apixaban".

Campo de la invención

- 10 La invención se refiere a un método para sintetizar un intermedio de Apixaban.

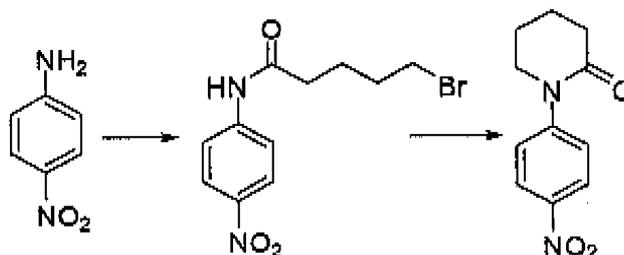
Antecedentes

- 15 El Apixaban, es decir, 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidil) fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo [3,4 -c] piridil-3-carboxamida, tiene la siguiente fórmula estructural:

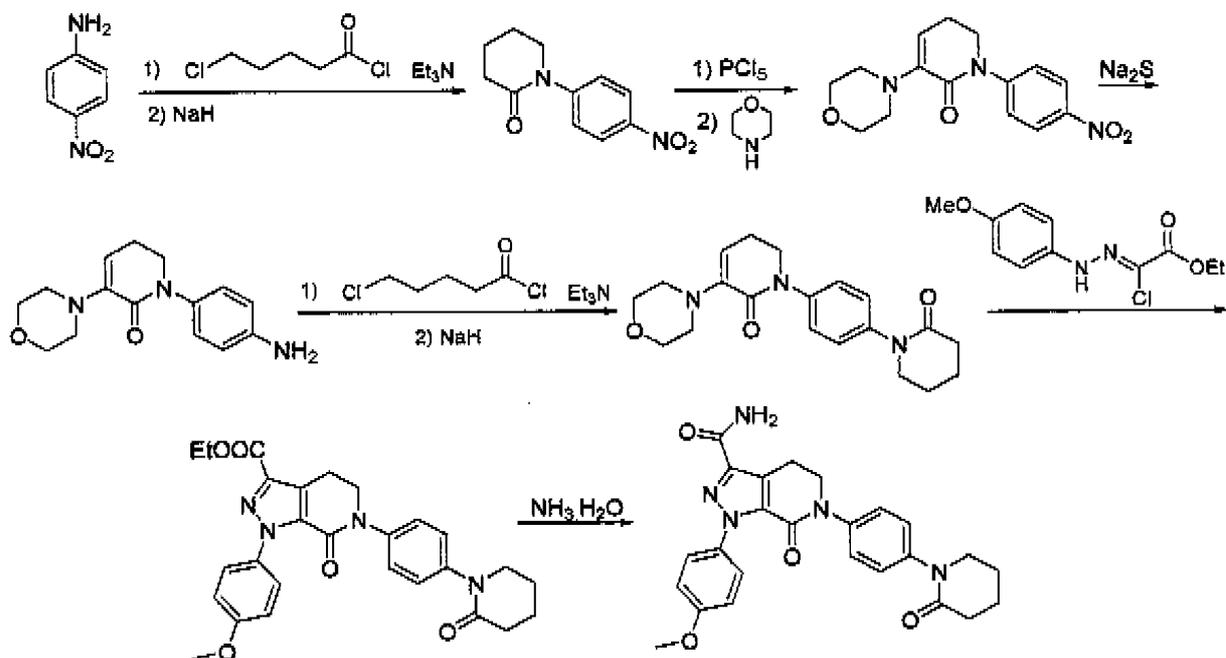


- 20 El Apixaban es un anticoagulante oral desarrollado conjuntamente por Pfizer y Squibb, que actúa como inhibidor del factor Xa. El Apixaban actualmente se comercializa en China, EE. UU. y Europa. En China, está aprobado para pacientes adultos sometidos a reemplazo electivo de la articulación de la cadera o articulación de la rodilla, y para prevenir la embolia de trombo venosa (ETV). Su comercialización proporciona una nueva opción, segura y efectiva, para la anticoagulación después de la cirugía ortopédica clínica, proporcionando buenas noticias para los pacientes de artroplastia electiva de cadera o artroplastia electiva de rodilla en China. Los ensayos clínicos demuestran que
- 25 Apixaban tiene un mejor efecto que la enoxaparina. Cada uno de los compuestos de 1-(4-nitrofenil) piperidil-2-ona y 5,6-dihidro-3-(4-morfolinil)-1-[4-(2-oxo-1-piperidil) fenil]-2(1H)-piridona es uno de los intermedios clave para la síntesis de Apixaban, cuyos métodos de preparación relevantes se informan actualmente de la siguiente manera:

- 30 1. La Publicación CN n.º CN101065379 describe un método para preparar 1-(4-nitrofenil) piperidil-2-ona que comprende hacer reaccionar paranitroanilina con cloruro de 5-bromo-valerilo en una base a través de la reacción de dos etapas de amidación y ciclación. El esquema de reacción es el siguiente:



- 35 2. La Publicación CN n.º CN101967145 describe un método de preparación que tiene el esquema de reacción de:



3. La Publicación CN n.º CN103159670 A describe un método de preparación para un intermedio de Apixaban, la 1-(4-nitrofenil)-2-piperidona, que comprende una reacción integrada de paranitroanilina y cloruro de valerilo halogenado en presencia de un catalizador de transferencia de fase en un sistema mixto de solución acuosa de base inorgánica y disolvente aprótico.

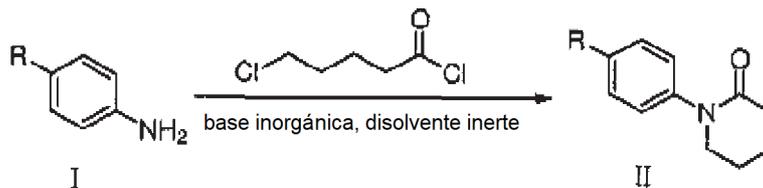
Los principales problemas de los que adolecen estos métodos radican en que:

- 1) El proceso de control de calidad y preparación es relativamente difícil, y el coste es relativamente alto debido al uso de cloruro de 5-bromo-valerilo como materia prima. El uso de una base orgánica tal como terc-butóxido de potasio y similares como base y el tetrahidrofurano como disolvente dan lugar a un alto coste y, por lo tanto, no son adecuados para la producción industrial.
- 2) En las reacciones anteriores, la reacción de amidación se lleva a cabo mediante una base orgánica de amina terciaria de trietilamina y la reacción de ciclación se lleva a cabo mediante una base más fuerte de terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio o hidruro de sodio. Estos métodos usan hidruro de sodio muy peligroso y tienen las desventajas de las operaciones complicadas, el post-tratamiento tedioso y un control de calidad del producto relativamente difícil.

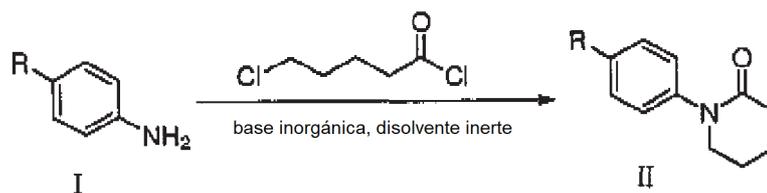
Sumario

Un objetivo de la invención es proporcionar un nuevo método para sintetizar el compuesto intermedio clave de Apixaban, superando los defectos y deficiencias en la técnica anterior.

La invención proporciona un método para sintetizar un compuesto de fórmula II, un compuesto intermedio de Apixaban, que comprende la etapa de: hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con cloruro de 5-clorovalerilo en un disolvente inerte en presencia de solo una base inorgánica, con el esquema de reacción de:

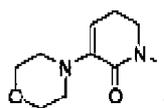


en este documento R es un grupo nitro. Alternativamente, la invención proporciona un método para sintetizar un intermedio de Apixaban, caracterizado por que el método comprende la etapa de: hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con cloruro de 5-clorovalerilo en un disolvente inerte en presencia de una base inorgánica para obtener un compuesto de fórmula II, con el esquema de reacción de:



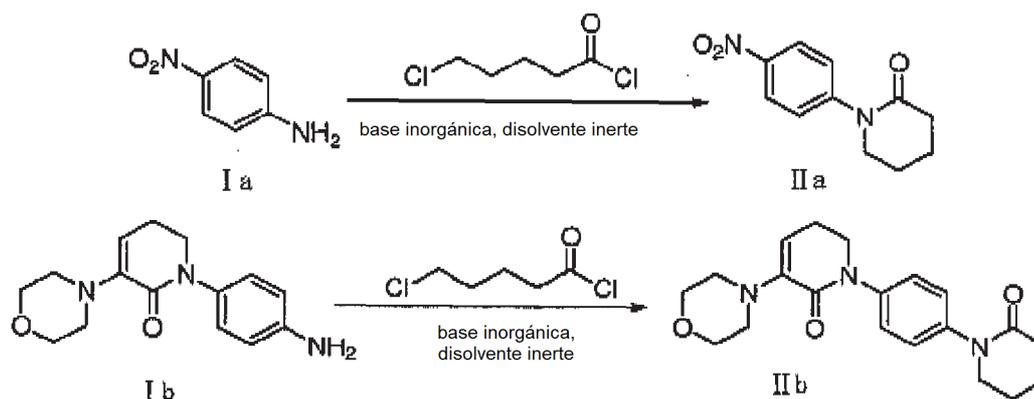
en el que R es un grupo

5



y en ambos casos, la base inorgánica se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio.

10 El esquema de reacción específico es el siguiente:



15 En la invención, la 4-R-anilina y el cloruro de 5-clorovalerilo se hacen reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base inorgánica para obtener un compuesto de 1-(4-R-fenil) piperidin-2-ona.

La base inorgánica usada en la invención es hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, y similares, preferiblemente hidróxido de sodio.

20

El disolvente inerte usado en la invención puede ser tetrahidrofurano, acetonitrilo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, 1,2-dicloroetano y similares, preferiblemente acetonitrilo.

25 En la invención, el compuesto de fórmula II (IIa o IIb) se obtiene preferiblemente haciendo reaccionar cloruro de 5-clorovalerilo con el compuesto de fórmula I (Ia o Ib) en presencia de hidróxido de sodio en el disolvente de acetonitrilo, en el que la relación molar de cloruro de 5-clorovalerilo al compuesto de fórmula I es de 1,0-3,0, preferiblemente de 1,5-2,3; la relación molar de hidróxido de sodio al compuesto de fórmula I es de 2,0-10,0, preferiblemente de 5,0-6,5; el disolvente es preferiblemente acetonitrilo, y la relación del volumen del disolvente al peso del reactivo es de 25-40, preferiblemente de 28-35. En este caso, la temperatura de reacción cuando se añade
30 gota a gota cloruro de 5-clorovalerilo se controla de -10 °C a 10 °C, preferiblemente de -5 °C a 5 °C.

En la invención, la temperatura de reacción después de completar la adición de cloruro de 5-clorovalerilo es de 0 °C a 50 °C, preferiblemente de 15 °C a 40 °C.

35 Además, el producto en bruto del compuesto IIa se puede recristalizar en un disolvente mixto de acetato de etilo/éter de petróleo (acetato de etilo/n-heptano y similares) en una relación de acetato de etilo/éter de petróleo de 2/1 a 1/1, preferiblemente de 1/1. La relación del volumen del disolvente de recristalización al peso del producto en bruto del compuesto IIa es de 1-3, preferiblemente de 1-1,5.

40 La invención proporciona un método para sintetizar el intermedio de Apixaban sin añadir la base orgánica de amina

terciaria, sin usar los caros reactivos de ciclación de terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio, y sin usar el agente caro y peligroso de hidruro de sodio. Este método puede obtener el intermedio de Apixaban simplemente usando una base orgánica barata a través de un proceso en un solo recipiente en un disolvente inerte. Este método tiene las ventajas de unas condiciones de reacción suave, operación simple, ser conveniente para la purificación, bajo coste de producción, ser respetuoso con el medio ambiente y ser adecuado para la producción industrial.

Descripción detallada de las formas de realización

Las soluciones técnicas de la invención y los efectos técnicos de la misma se explicarán adicionalmente a continuación en combinación con ejemplos, para ilustrar más claramente los objetivos, características técnicas y efectos de la invención.

Ejemplo 1: Preparación del Compuesto IIa

Se añadieron 5 g de paranitroanilina y 150 ml de acetonitrilo en un matraz de tres bocas de 500 ml, se agitó y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadieron 8,7 g (6 eq) de hidróxido de sodio y se agitó en el baño de hielo durante 10 min. A continuación se añadieron gota a gota 9,4 ml de cloruro de 5-clorovalerilo (2 eq) (diluido con 10 ml de acetonitrilo) mientras se controlaba la temperatura a 0-5 °C. Después de completar la adición, el contenido del matraz se agitó durante 10 minutos mientras se mantenía la temperatura. La temperatura se elevó de manera natural a 20 °C después de retirar el baño de hielo. La reacción se realizó durante 2 horas. Después de observar la ausencia del intermedio de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, y se ajustó a un pH neutro con ácido clorhídrico 2 N. La solución de reacción se dejó en reposo para que formara capas. La capa de acetonitrilo resultante se concentró a sequedad y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml x 3) después de añadir 50 ml de acetato de etilo. Todas las fases acuosas se combinaron, y a continuación se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas resultantes se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron para proporcionar un sólido amarillo que contenía partes de aceite. Se añadió el disolvente mixto de acetato de etilo/éter de petróleo (1:1, 8 ml), se calentó a reflujo, se disolvió completamente, se agitó, se enfrió de forma natural para cristalizar y se filtró para obtener 6,64 g de sólido amarillo. Rendimiento: 83,2 %. Pureza: 99,0 % (HPLC).

EI-MS (m/z): 220,1
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO, ppm) δ: 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,48 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,84-1,91 (m, 4H).

Ejemplo 2: Preparación del Compuesto IIa

Se añadieron 5 g de paranitroanilina y 150 ml de diclorometano en un matraz de tres bocas de 500 ml, se agitó y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadieron 8,7 g (6 eq) de hidróxido de sodio y se agitó en el baño de hielo durante 10 min. A continuación se añadieron gota a gota 9,4 ml de cloruro de 5-clorovalerilo (2 eq) (diluido con 10 ml de diclorometano) mientras se controlaba la temperatura a 0-5 °C. Después de completar la adición, el contenido del matraz se agitó durante 10 minutos mientras se mantenía la temperatura. La temperatura se elevó de manera natural a 30 °C después de retirar el baño de hielo. La reacción se realizó durante 2 a 6 horas. Después de observar la ausencia del intermedio de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, y se ajustó a un pH neutro con ácido clorhídrico 2 N. La solución de reacción se dejó en reposo para que formara capas. La capa orgánica inferior se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml x 3) y se concentró a sequedad para obtener un sólido amarillo que contenía partes de aceite. Se añadió el disolvente mixto de acetato de etilo/éter de petróleo (1:1, 8 ml), se calentó a reflujo, se disolvió completamente, se agitó, se enfrió de forma natural para cristalizar y se filtró para obtener 5,79 g de un sólido amarillo. Rendimiento: 73,0 %. Pureza: 99,1 %.

Ejemplo 3: Preparación del Compuesto IIa

Se añadieron 5 g de paranitroanilina y 150 ml de tetrahidrofurano a un matraz de tres bocas de 500 ml, se agitó y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadieron 8,7 g (6 eq) de hidróxido de sodio y se agitó en el baño de hielo durante 10 min. A continuación se añadieron gota a gota 9,4 ml de cloruro de 5-clorovalerilo (2 eq) (diluido con 10 ml de tetrahidrofurano) mientras se controlaba la temperatura a 0-5 °C. Después de completar la adición, el contenido del matraz se agitó durante 10 minutos mientras se mantenía la temperatura. La temperatura se elevó de manera natural a 20 °C después de retirar el baño de hielo. La reacción se realizó durante 2 a 6 horas. Después de observar la ausencia del intermedio de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, y se ajustó a un pH neutro con ácido clorhídrico 2 N. La solución de reacción se dejó en reposo para que formara capas. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml x 3) y se concentró a sequedad para obtener un sólido amarillo que contenía partes de aceite. Se añadió el disolvente mixto de acetato de etilo/éter de petróleo (1:1, 8 ml), se calentó a reflujo, se disolvió completamente, se agitó, se enfrió de forma natural para cristalizar y se filtró para obtener 4,78 g de un sólido amarillo. Rendimiento: 60,0 %. Pureza: 98,3 %.

Ejemplo 4: Preparación del Compuesto IIa

Se añadieron 5 g de paranitroanilina y 150 ml de acetonitrilo en un matraz de tres bocas de 500 ml, se agitó y se

enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadieron 8,1 g (4 eq) de hidróxido de potasio y se agitó en el baño de hielo durante 10 minutos. A continuación se añadieron gota a gota 10,8 ml de cloruro de 5-clorovalerilo (2,3 eq) (diluido con 10 ml de acetonitrilo) mientras se controlaba la temperatura a 0-5 °C. Después de completar la adición, el contenido del matraz se agitó durante 10 minutos mientras se mantenía la temperatura. La temperatura se elevó de manera natural a 20 °C después de retirar el baño de hielo. La reacción se realizó durante 2 a 4 horas. Después de observar la ausencia del intermedio de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, y se ajustó a un pH neutro con ácido clorhídrico 2 N. La solución de reacción se dejó en reposo para que formara capas. La capa de acetonitrilo se concentró a sequedad y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml x 3) después de añadir 50 ml de acetato de etilo. Todas las fases acuosas se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron para proporcionar un sólido amarillo que contenía partes de aceite. Se añadió el disolvente mixto de acetato de etilo/éter de petróleo (1:1, 8 ml), se calentó a reflujo, se disolvió completamente, se agitó, se enfrió de forma natural para cristalizar y se filtró para proporcionar 5,53 g de un sólido amarillo. Rendimiento: 69,3 %. Pureza: 98,9 %.

Ejemplo 5: Preparación del Compuesto IIb

Se añadieron 2 g de compuesto C (compuesto Ib) y 50 ml de acetonitrilo en un matraz de tres bocas para obtener una solución turbia. La solución turbia se agitó y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadieron 1,75 g (6 eq) de hidróxido de sodio y se agitó en el baño de hielo durante 10 min. A continuación se añadieron gota a gota 1,9 ml de cloruro de 5-clorovalerilo (2 eq) (diluido con 2 ml de acetonitrilo) mientras se controlaba la temperatura a 0-5 °C. Después de completar la adición, se retiró el baño de hielo y la temperatura se elevó de manera natural a 30 °C. La reacción se realizó durante 5 horas. Después de observar la ausencia del material de partida y el estado del intermedio de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, y se ajustó a un pH neutro con ácido clorhídrico 6 N. La solución de reacción se concentró a sequedad, formando una pasta durante 1 hora después de añadir 8 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y se filtró para obtener 2,29 g de un sólido amarillo. Rendimiento: 87,5 %. Pureza: 95,3 % (HPLC).

EI-MS (m/z): 355,2

RMN ¹H (400 MHz, DMSO, ppm) δ 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,71 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,72-3,69 (m, 2H), 3,65-3,63 (m, 4H), 3,60-3,57 (m, 2H), 2,79-2,77 (m, 4H), 2,44-2,41 (m, 2H), 2,40-2,39 (m, 2H), 1,88-1,82 (m, 4H).

Ejemplo 6: Preparación del Compuesto IIb

Se añadieron 2 g del compuesto C (compuesto Ib) y 60 ml de diclorometano en un matraz de tres bocas, se agitó y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadieron 1,75 g (6 eq) de hidróxido de sodio y se agitó en el baño de hielo durante 10 min. A continuación se añadieron gota a gota 1,9 ml de cloruro de 5-clorovalerilo (2 eq) (diluido con 2 ml de diclorometano) mientras se controlaba la temperatura a 0-5 °C. Después de completar la adición, se retiró el baño de hielo y la temperatura se elevó de manera natural a 25 °C. La reacción se realizó durante 5 horas. Después de observar la ausencia del material de partida y el estado del intermedio de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, y se ajustó a un pH neutro con ácido clorhídrico 6 N para formar capas. La capa acuosa se extrajo con 30 ml de diclorometano. La fase orgánica se concentró a sequedad, formando una pasta durante 1 hora después de añadir 8 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y se filtró para obtener 2,0 g de un sólido amarillo. Rendimiento: 77,3 %. Pureza: 96,0 %.

Ejemplo 7: Preparación del Compuesto IIb

Se añadieron 2 g de compuesto C (compuesto Ib) y 60 ml de tetrahidrofurano en un matraz de tres bocas, se agitó y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadieron 1,75 g (6 eq) de hidróxido de sodio y se agitó en el baño de hielo durante 10 min. A continuación se añadieron gota a gota 1,9 ml de cloruro de 5-clorovalerilo (2 eq) (diluido con 2 ml de diclorometano) mientras se controlaba la temperatura a 0-5 °C. Después de completar la adición, se retiró el baño de hielo y la temperatura se elevó de manera natural a 25 °C. La reacción se realizó durante 4 horas. Después de observar la ausencia del material de partida y el estado del intermedio de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, y se ajustó a un pH neutro con ácido clorhídrico 6 N para formar capas. La capa acuosa se extrajo con 30 ml de diclorometano. La fase orgánica se concentró a sequedad, formando una pasta durante 1 hora después de añadir 8 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y se filtró para obtener 1,89 g de un sólido amarillo. Rendimiento: 72,3 %. Pureza: 94,9 %.

Ejemplo 8: Preparación del Compuesto IIb

Se añadieron 2 g de compuesto C (compuesto Ib) y 60 ml de acetonitrilo en un matraz de tres bocas, se agitó y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadieron 4,62 g (6 eq) de carbonato de sodio y se agitó en el baño de hielo durante 10 min. A continuación se añadieron gota a gota 2,2 ml de cloruro de 5-clorovalerilo (2,3 eq) (diluido con 3 ml de acetonitrilo) mientras se controlaba la temperatura a 0-5 °C. Después de completar la adición, se retiró el baño de hielo y la temperatura se elevó de manera natural a 30 °C. La reacción se realizó durante 20 horas. Después de observar la finalización de la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, y se ajustó a un

ES 2 687 244 T3

pH neutro con ácido clorhídrico 6 N. La solución de reacción se concentró a sequedad, formando una pasta durante 1 hora después de añadir 16 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y se filtró para obtener 1,76 g de un sólido amarillo. Rendimiento: 67,3 %. Pureza: 95,0 %.

ES 2 687 244 T3

la temperatura de reacción después de completar la adición de cloruro de 5-clorovalerilo es de 0 °C a 50 °C, preferiblemente de 15 °C a 40 °C.