

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 044645

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.09.19

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)

(21) Номер заявки
202191502

(22) Дата подачи заявки
2019.12.10

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АПИКСАБАНА

(31) 18211726.7

(32) 2018.12.11

(33) EP

(43) 2021.10.12

(86) PCT/EP2019/084451

(87) WO 2020/120485 2020.06.18

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КРКА, Д.Д., НОВО МЕСТО (SI)

(72) Изобретатель:
Кастелиц Андрея Радман (HR), Кралй
Давид, Юг Катъя, Бенкиц Примоз,
Бём Ернея, Коленц Иванка (SI)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(56) WO-A1-2013119328

WO-A2-2011106478

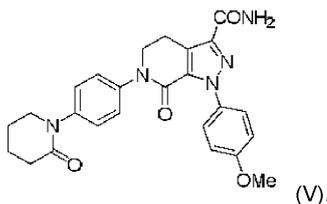
WO-A2-2014203275

WO-A2-2007001385

HE CHAO ET AL.: "Synthesis of Apixaban",
CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS,
vol. 45, № 10, 2014, p. 906-910, XP009511336, p. 908

WANG YONG ET AL.: "Design, synthesis,
and structure-activity relationship of novel and
effective apixaban derivatives as FXa inhibitors
containing 1,2,4-triazole/pyrrole derivatives as P2
binding element", BIOORGANIC & MEDICINAL
CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 24, № 21,
12 September 2016 (2016-09-12), p. 5646-5661,
XP029763093, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/
J.BMC.2016.09.024, p. 5648

(57) Изобретение относится к способам получения апиксабана формулы (V)



B1

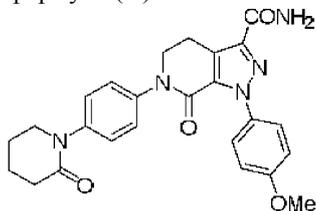
044645

044645 B1

Настоящее изобретение относится к способу получения апиксабана, в частности его полиморфной формы N-1, а также к способу получения кристаллического апиксабана, в особенности полиморфной формы N-1 апиксабана.

Предшествующий уровень техники

Апиксабан представляет собой соединение, имеющее химическое название 1-(4-метоксифенил)-7-оксо-6-[4-(2-оксо-1-пиперидинил)фенил]-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-карбоксамид, и имеет структуру, показанную ниже в формуле (V)



(V)

Апиксабан представляет собой ингибитор фактора Ха и может быть использован для лечения или предотвращения тромбоемболического осложнения. Апиксабан описан в патенте США № 6967208. Апиксабан описан как слабо растворимое соединение.

Подходы к получению 4,5-дигидро-пиразоло[3,4-с]пирид-2-онов известны в данной области техники. Например, в WO 2007/001385 A2 описаны методики получения 4,5-дигидро-пиразоло[3,4-с]пирид-2-онов. Кроме того, в WO 2012/168364 A1 описан синтез для получения апиксабана, а в WO 2016/035007 A2 описан способ получения апиксабана и его промежуточных соединений. Кроме того, Brad D. Maxwell и др. в Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 2011, 54, 418-425 описывают методы синтеза [¹⁴C]апиксабана и исследования его биотрансформации in vitro. Кроме того, другие способы получения и/или очистки апиксабана предложены в WO 2014/108919 A2, WO 2016/067308 A1, под номером 625018 в базе данных сообщений об исследовании (www.researchdisclosure.com), в базе данных IP.com под номером IPCOM000240694D в IP.com и в WO 2014/203275 A2.

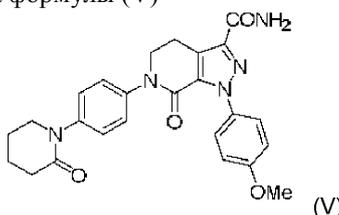
Известные подходы для получения апиксабана включают многочисленные стадии получения. В этих методиках получения, включающих многочисленные стадии получения, каждая отдельная стадия получения имеет существенное значение для получения желаемого конечного продукта и поэтому должна обеспечивать по меньшей мере приемлемые выходы. Кроме того, на каждой отдельной стадии получения необходимо избегать образования побочных продуктов с целью получения желаемого конечного продукта, апиксабана, в частности, апиксабана в кристаллической форме, как с высокой чистотой, так и с высокими выходами.

Таким образом, несмотря на известные в данной области техники подходы к получению апиксабана, в данной области техники все еще сохраняется потребность в методиках получения апиксабана, особенно полиморфной формы N-1 апиксабана, в результате применения которых образуется апиксабан, в частности, апиксабан в кристаллической форме, особенно полиморфной формы N-1 апиксабана, и/или одно или более чем одно из его промежуточных соединений с приемлемыми выходами и высокой чистотой. Кроме того, в таких методиках получения должны применяться легкодоступные эксципиенты и/или эксципиенты, ассоциированные с отсутствием каких-либо рисков или просто с низкими рисками в плане безопасности. Более того, методики получения апиксабана и его промежуточных соединений должны соответствовать крупномасштабному производству. Кроме того, эти методики должны быть эффективными во времени, и при их применении следует избегать длительных по времени подготовительных процедур по меньшей мере на одной или нескольких стадиях получения. Наконец, при их применении следует избегать использования материалов, которые являются дорогостоящими материалами, а также следует использовать, по меньшей мере на некоторых стадиях, экологически чистые материалы и/или материалы, ассоциированные с низким риском нарушения безопасности.

Краткое описание сущности изобретения

Аспекты, преимущественные признаки и предпочтительные воплощения настоящего изобретения, кратко изложенные в приведенных ниже пунктах, соответственно, по отдельности или в комбинации, содействуют дальнейшему решению проблемы настоящего изобретения.

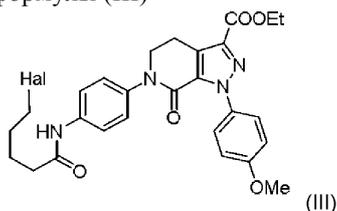
1. Способ получения апиксабана формулы (V)



(V)

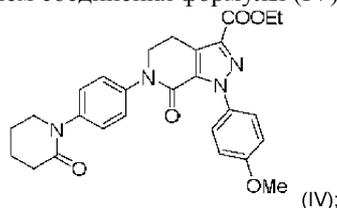
при этом указанный способ включает

(1) предоставление соединения формулы (III)



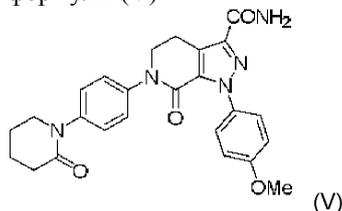
где Hal представляет собой Br или Cl;

(2) циклизацию соединения формулы (III) в присутствии карбоната калия, растворителя и катализатора межфазного переноса с получением соединения формулы (IV)



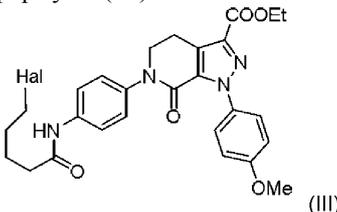
(3) амидирование соединения формулы (IV) с получением аликсабана формулы (V).

2. Способ получения аликсабана формулы (V)



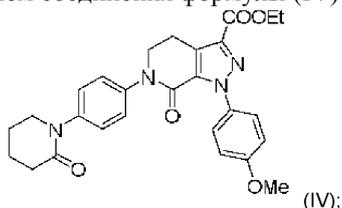
при этом указанный способ включает

(1) предоставление соединения формулы (III)



где Hal представляет собой Br или Cl;

(2) циклизацию соединения формулы (III) в присутствии карбоната калия, растворителя и катализатора межфазного переноса с получением соединения формулы (IV)



(3) амидирование соединения формулы (IV) с получением аликсабана формулы (V); и

(4) кристаллизацию аликсабана формулы (V).

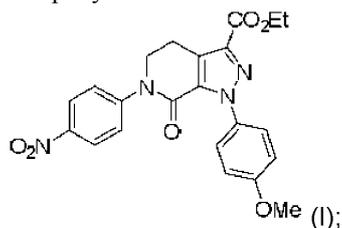
3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что катализатор межфазного переноса представляет собой или содержит катализатор межфазного переноса, выбранный из группы, состоящей из галогенидов N,N,N,N-тетраалкиламмония, галогенидов N-бензил-N,N,N-триалкиламмония и их смесей, при этом предпочтительно катализатор межфазного переноса представляет собой или содержит катализатор межфазного переноса, выбранный из группы, состоящей из бромидов N,N,N,N-тетраалкиламмония и их смесей, более предпочтительно катализатор межфазного переноса представляет собой или содержит бромид N,N,N,N-тетрабутиламмония.

4. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что растворитель представляет собой или содержит ацетонитрил.

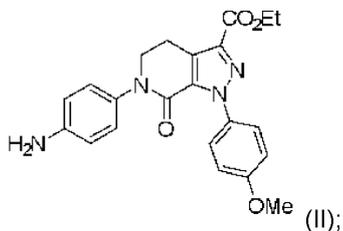
5. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что стадия (3) представляет собой или включает приведение во взаимодействие соединения формулы (IV) с NH₃ с получением аликсабана формулы (V), предпочтительно при температуре 80°C или выше, или стадия (3) представляет собой или включает приведение во взаимодействие смеси, содержащей соединение формулы (IV) и метанол, с NH₃ с получением аликсабана формулы (V) при температуре 80°C или выше.

6. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что стадия (2) включает
- (2-1) циклизацию соединения формулы (III) в присутствии карбоната калия, растворителя и катализатора межфазного переноса с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (IV);
 - (2-2) возможно подвергание реакционной смеси, содержащей соединение формулы (IV), фильтрованию с получением раствора, содержащего соединение формулы (IV);
 - (2-3) возможно удаление растворителя частично или полностью из раствора, содержащего соединение формулы (IV); и
 - (2-4) добавление этилацетата и обеспечение возможности осаждения соединения формулы (IV);
 - (2-5) возможно выделение осадка, содержащего соединение формулы (IV) или состоящего из него.
7. Способ по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что стадия (1) предоставления соединения формулы (III) включает

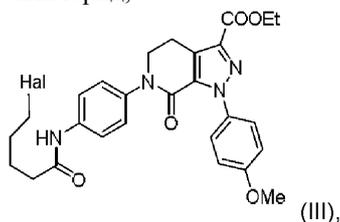
(А) приведение в контакт 3-хлор-1-(4-нитрофенил)-5,6-дигидропиридин-2(1H)-она и этил-2-хлор-2-(2-(4-метоксифенил)гидразоно)ацетата в присутствии основания с получением соединения формулы (I)



(В) восстановление соединения формулы (I) в присутствии водорода с получением соединения формулы (II)



(С) приведение в контакт соединения формулы (II) с 5-галогенвалероил-галогенидом с получением соединения формулы (III), при этом 5-галогенвалероил-галогенид представляет собой 5-хлорвалероилхлорид или 5-бромвалероилхлорид,



где Hal представляет собой Br или Cl.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что стадия (А) включает

- (А-1) приведение в контакт 3-хлор-1-(4-нитрофенил)-5,6-дигидропиридин-2(1H)-она и этил-2-хлор-2-(2-(4-метоксифенил)гидразоно)ацетата в присутствии основания с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (I);
- (А-2) обеспечение возможности осаждения соединения формулы (I) из реакционной смеси с получением смеси, содержащей осадок, содержащий соединение формулы (I) или состоящий из него;
- (А-3) выделение осадка, содержащего соединение формулы (I) или состоящего из него, из смеси, содержащей осадок, содержащий соединение формулы (I) или состоящий из него;
- (А-4) приведение в контакт выделенного осадка, содержащего соединение формулы (I) или состоящего из него, с водой с получением смеси, содержащей воду и соединение формулы (I);
- (А-5) выделение соединения формулы (I) из смеси, содержащей воду и соединение формулы (I).

9. Способ по п.7, отличающийся тем, что стадия (В) представляет собой восстановление соединения формулы (I) в присутствии водорода и катализатора гидрирования с получением соединения формулы (II), при этом возможно, что катализатор гидрирования представляет собой катализатор гидрирования, содержащий один или более чем один металл, выбранный из группы платины (в частности, Pd или Pt) и Ni, в особенности катализатор гидрирования, содержащий Pd, еще более предпочтительно Pd/C, Pd/Al₂O₃ и их смеси, или отличающийся тем, что стадия (В) представляет собой восстановление соединения формулы (I) в присутствии водорода, катализатора гидрирования и растворителя с получением соединения формулы (II), при этом возможно, что данный растворитель представляет собой или содержит N,N-диметилформамид (ДМФА).

10. Способ по любому из пп.7-9, отличающийся тем, что стадия (В) включает (В-1) восстановление соединения формулы (I) в присутствии водорода с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (II);

(В-2) приведение в контакт реакционной смеси, содержащей соединение формулы (II), с водой с получением смеси, содержащей воду и соединение формулы (II);

(В-3) возможно встряхивание, предпочтительно перемешивание, смеси, содержащей воду и соединение формулы (II);

(В-4) выделение соединения формулы (II) из смеси, содержащей воду и соединение формулы (II).

11. Способ по любому из пп.1-10, отличающийся тем, что стадия (3) представляет собой или включает приведение во взаимодействие соединения формулы (IV) с NH_3 в присутствии растворителя с получением аликсабана формулы (V).

12. Способ по любому из пп.2-11, отличающийся тем, что стадия (4) кристаллизации аликсабана формулы (V) состоит из или включает следующие стадии:

(а) предоставление смеси, содержащей аликсабан формулы (V) и растворитель, при первом давлении и первой температуре, при этом аликсабан формулы (V) по меньшей мере частично находится в нерастворенной форме при указанном первом давлении и указанной первой температуре в указанной смеси, содержащей аликсабан формулы (V), и при этом указанный растворитель представляет собой метанол или смесь растворителей, содержащую метанол и дихлорметан или состоящую из них;

(b) подвергание смеси, содержащей аликсабан формулы (V) и растворитель, воздействию второго давления и второй температуры, при этом указанным вторым давлением является давление, по меньшей мере на 100 паскаль (Па) превышающее первое давление;

(с) фильтрование смеси, полученной на стадии (b), с получением фильтрата;

(d) обеспечение возможности кристаллизации кристаллического аликсабана в смеси, полученной на стадии (b), при третьей температуре ниже указанной второй температуры и/или при третьем давлении ниже указанного второго давления или обеспечение возможности кристаллизации кристаллического аликсабана формулы (V) в фильтрате, полученном на возможной стадии (с), при третьей температуре ниже указанной второй температуры и/или при третьем давлении ниже указанного второго давления;

(е) выделение кристаллического аликсабана формулы (V); и

(f) сушка выделенного кристаллического аликсабана формулы (V).

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что кристаллический аликсабан представляет собой полиморфную форму N-1 аликсабана.

14. Способ по п.12 или 13, отличающийся тем, что указанным вторым давлением является давление в диапазоне от 102 до 1300 килопаскаль (кПа), возможно от 200 до 1000 кПа.

15. Способ по любому из пп.12-14, отличающийся тем, что растворитель представляет собой метанол или смесь растворителей, содержащую метанол и дихлорметан или состоящую из них, при этом возможно, что смесь растворителей имеет массовое соотношение (метанол:дихлорметан) в диапазоне от 99:1 до 1:99, также возможно от 70:30 до 90:10, предпочтительно от 80:20 до 90:10, или отличающийся тем, что данный способ включает стадию, предшествующую стадии (а), при этом указанная стадия, предшествующая стадии (а), включает получение аликсабана формулы (V) в присутствии метанола.

16. Способ по любому из пп.2-11, отличающийся тем, что стадия (4) кристаллизации аликсабана формулы (V) состоит из или включает следующие стадии:

(а) предоставление раствора, содержащего аликсабан формулы (V), растворенный в растворителе, при этом указанным растворителем является метанол или дихлорметан либо смесь растворителей, содержащая метанол и дихлорметан или состоящая из них;

(b) добавление метанола в указанный раствор, содержащий аликсабан формулы (V), для осаждения кристаллического аликсабана формулы (V);

(с) выделение осажденного кристаллического аликсабана формулы (V); и

(d) суспендирование выделенного кристаллического аликсабана формулы (V) в спирте с получением суспензии, содержащей кристаллический аликсабан формулы (V);

(е) выделение кристаллического аликсабана формулы (V) из суспензии, содержащей кристаллический аликсабан формулы (V);

(f) сушка выделенного кристаллического аликсабана.

Краткое описание фигур

На фиг. 1А и 1В обобщенно представлены некоторые стадии предпочтительного воплощения способа получения по настоящему изобретению и проиллюстрирована методика получения аликсабана, описанная в разделе "Примеры".

На фиг. 2 проиллюстрирована зависимость доли непрореагировавшего вещества от температуры при взаимодействии соединения формулы (IV) с NH_3 .

На фиг. 3 показана хроматограмма для синтеза пилотной партии, описанного в примере 11.

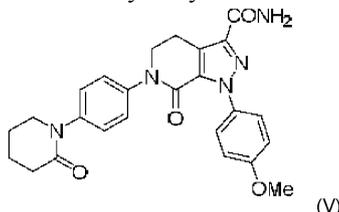
На фиг. 4 проиллюстрирована зависимость образующейся примеси AXN461 в полученном конечном продукте (% AXN461) от концентрации соединения формулы (IV) в реакционной смеси (от количества соединения (IV) в мг на мл реакционной смеси) при взаимодействии соединения формулы (IV) с NH_3 .

На фиг. 5 проиллюстрирована зависимость чистоты полученного аписабана (% APXB) от концентрации аммиака (в единицах измерения: М (моль/л) аммиака).

На фиг. с 6-1 по 6-4 показано вещество, которое получено описанным в примере 10 способом, охарактеризованное с использованием распределения частиц по размерам (PSD, от англ. particle size distribution) и сканирующей электронной микроскопии (SEM, от англ. scanning electron microscopy), до и после измельчения.

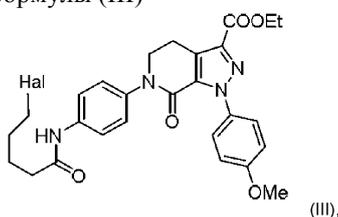
Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения аписабана формулы (V)

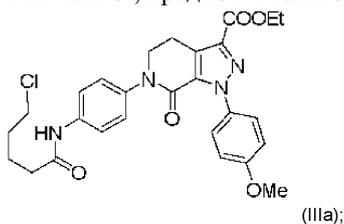


при этом указанный способ включает

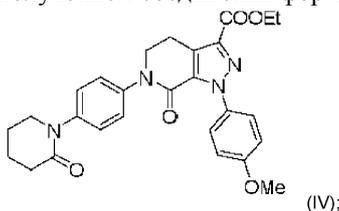
(1) предоставление соединения формулы (III)



где Hal может представлять собой Br или Cl, предпочтительно



(2) циклизацию соединения формулы (III) в присутствии карбоната калия, первого растворителя и катализатора межфазного переноса с получением соединения формулы (IV)



(3) амидирование соединения формулы (IV) с получением аписабана формулы (V); и

(4) возможно кристаллизацию аписабана формулы (V), в особенности возможно кристаллизацию полиморфной форма N-1 аписабана.

Стадия (2) способа получения аписабана может включать

(2-1) циклизацию соединения формулы (III) в присутствии карбоната калия, первого растворителя и катализатора межфазного переноса (например, при температуре в диапазоне температур реакции циклизации, как определено в данном описании) с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (IV);

(2-2) возможно подвергание воздействию реакционной смеси, содержащей соединение формулы (IV), с целью удаления из реакционной смеси нерастворившегося вещества (особенно, если оно присутствует) с получением раствора, содержащего соединение формулы (IV), в частности, возможно подвергание реакционной смеси, содержащей соединение формулы (IV), фильтрованию с получением раствора, содержащего соединение формулы (IV);

(2-3) возможно удаление первого растворителя частично или полностью из раствора (в частности, раствора, полученного после стадии (2-2)), содержащего соединение формулы (IV), или из реакционной смеси (полученной после стадии (2-1));

(2-4) добавление второго растворителя и обеспечение возможности осаждения соединения формулы (IV), при этом возможно второй растворитель представляет собой или содержит этилацетат; и

(2-5) возможно выделение осадка, содержащего соединение формулы (IV) или состоящего из него.

Неожиданным образом способ по настоящему изобретению значительно улучшает подходы, известные для получения аписабана. Неожиданно оказалось, что циклизация соединения формулы (III) в

присутствии карбоната калия, первого растворителя и катализатора межфазного переноса обеспечивает мягкие условия реакции, представляет собой стадию, простую для выполнения, легкую в плане очистки, не требующую больших производственных затрат, экологически чистую и подходящую для промышленного производства. Без связи с какой-либо теорией предполагается, что присутствие карбоната калия неожиданным образом снижает образование продуктов деградации и тем самым вносит существенный вклад в получение циклического промежуточного соединения (IV) с высокими выходами и с высокой чистотой (например, с чистотой более 99%). Кроме того, присутствие карбоната калия очень выгодно и мягко регулирует наличие воды в реакционной смеси. Более того, карбонат калия является экологически чистым соединением и может способствовать экономически эффективному получению аликсабана. В дополнение к этому, проведение циклизации соединения формулы (III) в присутствии карбоната калия и катализатора межфазного переноса для получения соединения формулы (IV) представляет собой эффективную по времени методику реакции и, следовательно, способствует эффективному по времени получению аликсабана. Наконец, сочетание карбоната калия и катализатора межфазного переноса имеет то преимущество, что это сочетание обеспечивает эффективность циклизации соединения формулы (III), но одновременно достаточно мягкие условия, позволяющие избежать побочных реакций или свести их к минимуму. Таким образом, сочетание карбоната калия и катализатора межфазного переноса имеет преимущество, заключающееся в возможности избегания или сведения к минимуму образования примесей, а также в возможности избегания необходимости в процедурах очистки, особенно необходимости в сложных, материалоемких и длительных по времени процедурах очистки, таких как колоночная хроматография.

В частности, катализатор межфазного переноса может представлять собой или может содержать катализатор межфазного переноса, выбранный из группы солей четвертичного аммония, таких как галогениды N,N,N,N-тетраалкиламмония или галогениды N-бензил-N,N,N-триалкиламмония и их смеси.

В особенности, катализатор межфазного переноса может представлять собой или может содержать катализатор межфазного переноса, выбранный из группы, состоящей из галогенидов N,N,N,N-тетраалкиламмония или галогенидов N-бензил-N,N,N-триалкиламмония и их смесей, где алкил может быть выбран из метила, этила, пропила, бутила, пентила (и, где возможно, галогенид может быть выбран из бромида и хлорида).

Предпочтительно катализатор межфазного переноса может представлять собой или может содержать катализатор межфазного переноса, выбранный из группы бромидов N,N,N,N-тетраалкиламмония и их смесей.

Более предпочтительно катализатор межфазного переноса может представлять собой или может содержать катализатор межфазного переноса, выбранный из группы бромидов N,N,N,N-тетраалкиламмония и их смесей, где алкил может быть выбран из метила, этила, пропила, бутила, пентила. Более предпочтительно катализатор межфазного переноса может представлять собой или может содержать бромид N,N,N,N-тетрабутиламмония.

Стадия циклизации соединения формулы (III) в присутствии карбоната калия, первого растворителя и катализатора межфазного переноса может включать, в частности, приготовление смеси, содержащей соединение формулы (III), карбонат калия, первый растворитель и катализатор межфазного переноса. Температура этой смеси может быть подведена до температуры в диапазоне температур реакции циклизации, как определено в данном описании.

В частности, стадия (2) циклизации соединения формулы (III) в присутствии карбоната калия, первого растворителя и катализатора межфазного переноса может представлять собой или включать приготовление смеси (например, в реакторе), содержащей этил-6-(4-(5-хлорпентанамидо)фенил)-1-(4-метоксифенил)-7-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-3-карбоксилат (III) и ацетонитрил. В эту смесь могут быть добавлены карбонат калия и бромид N,N,N,N-тетрабутиламмония.

Может быть проведено перемешивание этой суспензии (например, в атмосфере инертного газа, такой как атмосфера азота), например, при 75°C плюс/минус 5°C (например, в течение 20 ч плюс/минус 5 ч). После этого можно осуществить удаление солей посредством фильтрации (например, горячей фильтрации). Продукт из фильтрата можно осадить путем замены растворителя на этилацетат (например, при 65°C плюс/минус 5°C). Замена растворителя на этилацетат, в частности, может представлять собой частичное выпаривание растворителя из фильтрата и добавление этилацетата после частичного выпаривания растворителя из фильтрата. Продукт может быть выделен фильтрованием. Может быть получено бежевое твердое вещество (например, с выходом 91% или больше). Продукт можно использовать на следующей стадии без дополнительной очистки. Эта стадия способа предусматривает мягкие условия реакции и помимо этого представляет собой стадию, простую для выполнения, легкую в плане очистки, не требующую больших производственных затрат, экологически чистую и подходящую для промышленного производства. Содержание воды в реакционной смеси можно регулировать посредством высушивания карбоната калия и перемешивания в атмосфере инертного газа.

Первым растворителем может быть апротонный растворитель, особенно полярный апротонный растворитель. Первый растворитель, в частности, может быть выбран из группы, состоящей из ацетонитрила, ацетона, N,N-диметилформамида, тетрагидрофурана, этилацетата, дихлорметана и их смесей. В

частности, первый растворитель может представлять собой или содержать ацетонитрил. Первый растворитель, например, может содержать по меньшей мере 50 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 95 мас.% ацетонитрила из расчета на общую массу первого растворителя.

Термин "карбонат калия" может означать соединение, имеющее формулу K_2CO_3 . В частности, термин "карбонат калия" охватывает все формы карбоната калия, включая его кристаллические и аморфные формы, а также растворы на их основе. Термин "карбонат калия" может включать в себя сольват(ы), особенно его гидрат(ы); в предпочтительном воплощении карбонат калия представляет собой карбонат калия, не содержащий гидрата(ов) карбоната калия.

В частности, можно использовать измельченный, в особенности тонко измельченный, карбонат калия, поскольку малый размер частиц способствует благоприятной растворимости в растворителе, особенно в ацетонитриле. Например, можно использовать карбонат калия, имеющий средний размер частиц меньше 30 мкм, в особенности от 20 до 50 мкм, например от 20 до 40 мкм. Средний размер частиц может быть определен способом с применением лазера и прибора Mastersizer от Malvern.

Термин "средний размер частиц", использованный в данном описании, относится к объемному среднему диаметру частиц. Диаметр и объемный средний диаметр можно определить с использованием рассеяния лазерного излучения, применяя, например, прибор Mastersizer от Malvern. Размеры частиц определяют, измеряя угловое распределение лазерного излучения, рассеянного гомогенной суспензией частиц. Частицы, подлежащие оценке в плане размера частиц, сначала суспендируют в приемлемом неполярном диспергирующем веществе, а затем выполняют определение размера на приборе Mastersizer от Malvern.

Соединение формулы (III) представляет собой соединение, известное в данной области техники, и может быть получено, например, как описано в экспериментальной части настоящей заявки.

Стадия (1) способа получения апиксабана может заключаться в предоставлении соединения формулы (III) в чистой форме или в виде вещества, содержащего соединение формулы (III) в большом количестве, такого как, например, вещество, содержащее соединения формулы (III) в количестве 80 мас.% или больше либо 90 мас.% или больше, но также может заключаться в предоставлении смеси, в особенности реакционной смеси, содержащей соединения формулы (III).

Второй растворитель, в частности, может быть выбран из группы, состоящей из сложных эфиров, спиртов, ароматических углеводородов и их смесей. Сложные эфиры, в частности, могут быть выбраны из соединений формулы $R^1-C(O)-OR^2$, где R^1 может представлять собой алкил, имеющий 1, или 2, или 3, или 4, или 5, или 6 атомов углерода, и R^2 может представлять собой алкил, имеющий 1, или 2, или 3, или 4, или 5, или 6 атомов углерода. Спирты, в частности, могут быть выбраны из соединений формулы R^3-OH , где R^3 может представлять собой алкил, имеющий 1, или 2, или 3, или 4, или 5, или 6 атомов углерода. Ароматические углеводороды могут быть выбраны из группы соединений, которые содержат одно или более чем одно ароматическое бензольное кольцо, наиболее предпочтительно одно бензольное кольцо. В особенности ароматические углеводороды могут быть выбраны из группы ароматических углеводородов, имеющих моно- или бициклическое ароматическое кольцо с 5-10 атомами в кольце, при этом возможно, что один, или два, или три атома H в кольце заменены на группу CH_3 , например, могут представлять собой толуол.

Стадия (2) циклизации соединения формулы (III) в присутствии карбоната калия, первого растворителя и катализатора межфазного переноса может быть осуществлена при температуре в диапазоне температур реакции циклизации. Диапазон температур реакции циклизации может представлять собой диапазон температур выше 28°C, например диапазон от 50 до 90°C, особенно диапазон от 60 до 82°C, еще более предпочтительно диапазон 71-77°C, еще более предпочтительно диапазон 74-76°C.

Стадия (2) может представлять собой циклизацию соединения формулы (III) в присутствии карбоната калия, первого растворителя и катализатора межфазного переноса с получением соединения формулы (IV), при этом соединения формулы (III) и карбонат калия возможно присутствуют в массовом соотношении между соединением формулы (III) и карбонатом калия (соединение формулы (III):карбонат калия), которое может составлять от 1,1:1 до 5:1, предпочтительно от 2:1 до 5:1, особенно от 2:1 до 4:1, наиболее предпочтительно примерно 2,53:1.

Стадия (2) может представлять собой циклизацию соединения формулы (III) в присутствии карбоната калия, первого растворителя и катализатора межфазного переноса с получением соединения формулы (IV), при этом катализатор межфазного переноса и карбонат калия возможно присутствуют в массовом соотношении между катализатором межфазного переноса и карбонатом калия (катализатор межфазного переноса:карбонат калия), которое может составлять от 1:5 до 1:33, предпочтительно от 1:10 до 1:15, особенно от 1:11 до 1:14, наиболее предпочтительно примерно 1:12,9.

Стадия (3) способа получения апиксабана может представлять собой или включать приведение во взаимодействие соединения формулы (IV) с NH_3 с получением апиксабана формулы (V) возможно при температуре 52°C или выше (например, при температуре от 52 до 110°C), также возможно при температуре 80°C или выше (например, при температуре от 80 до 110°C) и в присутствии органического растворителя (при этом данный растворитель далее в этом документе также называется органическим растворителем на стадии (3)).

Предпочтительно органический растворитель на стадии (3) может представлять собой органический растворитель, выбранный из группы протонных растворителей, в особенности выбранный из группы алкиловых спиртов и их смесей.

В частности, алкиловый спирт может быть выбран из группы алкиловых спиртов, имеющих 1, или 2, или 3, или 4, или 5 атомов углерода. В особенности органический растворитель на стадии (3) может представлять собой метанол.

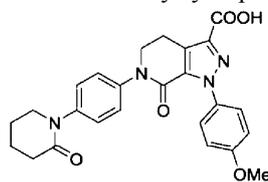
Кроме того, стадия (3) может представлять собой или включать приведение во взаимодействие соединения формулы (IV) с NH_3 в присутствии растворителя с получением аписабана формулы (V), при этом возможно, что указанный растворитель представляет собой или содержит протонный растворитель, в особенности представляет собой или содержит растворитель, выбранный из группы алкиловых спиртов (например, содержащих 1, или 2, или 3, или 4, или 5 атомов углерода), также возможно, что указанный растворитель представляет собой или содержит метанол.

При взаимодействии соединения формулы (IV) с NH_3 в присутствии растворителя указанный растворитель может не содержать воды или может содержать меньше 0,1 мас.% воды, предпочтительно не более 0,05 мас.% воды, из расчета на массу растворителя. Предпочтительно реакционная смесь, содержащая соединение формулы (IV), NH_3 и растворитель, может не содержать воды или может содержать меньше 0,1 мас.% воды, предпочтительно не более 0,05 мас.% воды, из расчета на массу реакционной смеси.

NH_3 может быть введен в реакционную смесь в газообразной или жидкой форме. Это может обеспечить преимущество, заключающееся в том, что количество введенного аммиака соответствует давлению в реакционной смеси и тем самым влияет на степень превращения в реакции. Альтернативно NH_3 может быть введен в реакционную смесь в растворенной форме, например, в составе органического раствора (такого как раствор, содержащий NH_3 и один или более чем один органический растворитель или состоящий из них). Органическим растворителем может быть, в частности, растворитель, который содержит по меньшей мере один атом углерода и представляет собой жидкость при 10°C (в особенности при 10°C и давлении 1 атм (101325 Па)).

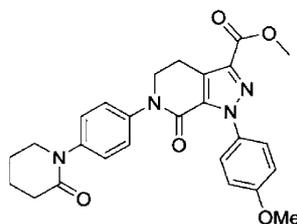
Концентрация исходного вещества (промежуточного соединения формулы (IV)) в реакционной смеси, особенно в реакционных смесях, содержащих NH_3 , неожиданным образом может оказывать влияние на ход реакции. Так, низкая растворимость продукта при низких температурах обеспечивает получение высоких выходов и благоприятную продолжительность реакции также и в более разбавленных реакционных смесях. Кроме того, осуществление на стадии (3) взаимодействия с метанолом и NH_3 может преимущественно способствовать сведению к минимуму образования примесей, таких как, в частности,

(AXN461)



1-(4-метоксифенил)-7-оксо-6-(4-(2-оксопиперидин-1-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-карбоновая кислота; CAS (Химическая реферативная служба): 503614-92-4;

(AXN475)



метил-1-(4-метоксифенил)-7-оксо-6-(4-(2-оксопиперидин-1-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-карбоксилат.

В частности, стадия (3) способа получения аписабана может представлять собой или включать приготовление реакционной смеси, содержащей органический растворитель (при этом растворитель также называется в данном описании как органический растворитель стадии (3)) и соединение формулы (IV), при этом указанный органический растворитель предпочтительно содержит метанол) добавление NH_3 (в газообразной форме, жидкой форме и/или растворенного в растворителе, способном растворять NH_3 (например, органическом(их) растворителе(ях), таком(их) как алкиловые спирты), предпочтительно NH_3 в газообразной или жидкой форме); приведение во взаимодействие соединения формулы (IV) с NH_3 с получением аписабана формулы (V), возможно при температуре 52°C или выше (например, при температуре от 52 до 110°C), также возможно при температуре 80°C или выше (например, при температуре от 80 до 110°C) и в присутствии органического растворителя.

После стадии (3) (непосредственно) из реакционной смеси может быть выделен аликсабан высокой чистоты, в особенности аликсабан в полиморфной форме N-1. Возможно, что реакционная смесь, полученная после стадии (3), может быть охлаждена до температуры ниже температуры реакции, чтобы вызвать осаждение аликсабана, особенно аликсабана в кристаллической форме, еще более предпочтительно аликсабана в полиморфной форме N-1. Это обеспечивает преимущество, заключающееся в том, что может быть получен аликсабан высокой чистоты, поскольку примеси остаются растворенными в реакционной смеси, в то время как аликсабан, особенно аликсабан в кристаллической форме, еще более предпочтительно аликсабан в полиморфной форме N-1, осаждается. Предпочтительно охлаждение (в частности, реакционной смеси, полученной после стадии (3), и/или смеси для кристаллизации аликсабана в ходе возможной стадии (4)) может включать охлаждение смеси (в особенности, реакционной смеси) со скоростью охлаждения в диапазоне 0,1-1 К/мин, особенно 0,3-0,5 К/мин, еще более предпочтительно 0,4 К/мин. В особенности охлаждение может включать охлаждение реакционной смеси со скоростью охлаждения в диапазоне 0,1-1 К/мин, особенно 0,3-0,5 К/мин, еще более предпочтительно 0,4 К/мин, до температуры в диапазоне 20-0°C, особенно в диапазоне 10-0°C, возможно со встряхиванием (например, с перемешиванием).

В частности, стадия (3) может представлять собой или включать приготовление смеси (например, в реакторе), содержащей этил-1-(4-метоксифенил)-7-оксо-6-(4-(2-оксопиперидин-1-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-карбоксилат (IV), метанол и аммиак. Аммиак может быть добавлен в газообразной форме и/или в жидкой форме (в особенности растворенным в алкиловом спирте, таком как метанол). Полученную таким образом смесь можно перемешивать (например, при 95°C плюс/минус 5°C, например, в течение 10 ч плюс/минус 2 ч), особенно при давлении выше давления окружающей среды (например, возникающем в результате добавления аммиака в газообразной форме и/или в жидкой форме и поднятия температуры реакционной смеси выше точки кипения смеси), и затем охлаждать, например, до 5°C плюс/минус 4°C (давление окружающей среды может составлять, например, 1 атм (101325 Па)). Суспензия возможно может быть подвергнута встряхиванию (например, перемешиванию, например, при этой температуре (5°C плюс/минус 4°C), например, в течение 1 ч). Продукт может быть выделен фильтрованием. Аликсабан может быть получен в виде продукта с высокой чистотой, например, содержание всех примесей может составлять меньше 0,10% площади по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC), и быть в кристаллической форме (полиморфной форме N-1).

Таким образом, предпочтительно, чтобы стадия (3) амидирования соединения формулы (IV) с получением аликсабана формулы (V) могла представлять собой (3) амидирование соединения формулы (IV) с получением аликсабана формулы (V), при этом указанное соединение формулы (IV) присутствует в смеси, содержащей метанол. В частности, стадия (3) способа получения аликсабана может представлять собой или включать приготовление реакционной смеси, содержащей метанол и соединение формулы (IV); добавление NH₃ (предпочтительно в газообразной форме и/или в жидкой форме; в особенности растворенного в алкиловом спирте, таком как метанол) и приведение во взаимодействие соединения формулы (IV) с NH₃ с получением аликсабана формулы (V). Взаимодействие соединения формулы (IV) с NH₃ предпочтительно может быть осуществлено при давлении выше 1 атм (101325 Па), также возможно при давлении в диапазоне от 300 до 1100 кПа. Это позволяет использовать преимущество предпочтительных свойств метанола в отношении растворения аликсабана, что будет обсуждено ниже.

Предпочтительно температуру реакционной смеси, полученной после стадии (3) амидирования соединения формулы (IV) с получением аликсабана формулы (V) (при этом, например, указанная температура составляет температуру 80°C или выше либо температуру 90°C или выше; предпочтительно указанная реакционная смесь содержит метанол), снижают предпочтительно со скоростью охлаждения в диапазоне 0,3-0,5 К/мин, например приблизительно 0,4 К/мин (например, до температуры 10°C или ниже, такой как 3-6°C), для осаждения аликсабана в кристаллической форме, в особенности в форме N-1 аликсабана.

Кроме того, в ходе стадии амидирования способа получения по настоящему изобретению в качестве растворителя можно использовать метанол. При этом неожиданно наблюдаются хорошие возможности в плане очистки, например, может быть получена форма N-1 с чистотой 99,85%.

Авторы изобретения неожиданным образом обнаружили, что растворимость аликсабана в метаноле может быть улучшена при высоком давлении и повышенной температуре без образования дополнительных примесей. Это очень удивительно, поскольку обычно специалист рассматривает метанол в качестве антирастворителя для аликсабана. Например, 1 г аликсабана можно растворить в 15 мл метанола при давлении 200 кПа и при температуре 90°C, тогда как его растворимость при атмосферном давлении и температуре дефлегмации составляет только 8,67 мг в 1 мл. Аликсабан кристаллизуется при охлаждении раствора, и получают форму N-1, в особенности форму N-1 высокой чистоты. Кроме того, форма N-1, полученная так, как описано в данной заявке, может быть без проблем подвергнута сушке, и она удовлетворяет обычным требованиям к остаточным растворителям.

Таким образом, предпочтительно, чтобы стадия (3) амидирования соединения формулы (IV) с получением аликсабана формулы (V) могла представлять собой стадию (3) амидирования соединения формулы (IV) с получением аликсабана формулы (V), при которой указанное соединение формулы (IV) при-

сутствует в смеси, содержащей метанол. В частности, стадия (3) способа получения апиксабана может представлять собой или включать приготовление реакционной смеси, содержащей метанол, NH_3 и соединение формулы (IV) (например, путем приготовления реакционной смеси, содержащей метанол и соединение формулы (IV), добавления NH_3 (предпочтительно в газообразной форме и/или растворенного в метаноле)), и приведение во взаимодействие соединения формулы (IV) с NH_3 с получением апиксабана формулы (V). Предпочтительно температуру реакционной смеси, содержащей метанол, полученной после стадии (3) амидирования соединения формулы (IV) с получением апиксабана формулы (V) (при этом, например, указанная температура составляет температуру 80°C или выше либо температуру 90°C или выше), снижают, предпочтительно со скоростью охлаждения в диапазоне 0,3-0,5 К/мин, например, приблизительно 0,4 К/мин (например, до температуры 10°C или ниже, такой как $3-6^\circ\text{C}$), для осаждения апиксабана в кристаллической форме, особенно в форме N-1 апиксабана.

В частности, стадия (3) может представлять собой или может включать приведение во взаимодействие соединения формулы (IV) с NH_3 в присутствии алкилового спирта с получением апиксабана формулы (V), при этом указанное взаимодействие соединения формулы (IV) с NH_3 в присутствии алкилового спирта с получением апиксабана формулы (V) представляет собой или включает

(3-а) приготовление смеси, содержащей соединение формулы (IV), NH_3 и алкиловый спирт, при этом указанная смесь имеет соотношение между NH_3 и алкиловым спиртом (NH_3 :алкиловый спирт), составляющее в диапазоне по меньшей мере 4 моль NH_3 :1 л алкилового спирта, возможно находящееся в диапазоне от 4 моль NH_3 :1 л алкилового спирта до 12 моль NH_3 :1 л алкилового спирта (возможно, что соотношение между NH_3 и алкиловым спиртом (NH_3 :алкиловый спирт) может находиться в диапазоне от 6 моль NH_3 :1 л алкилового спирта до 12 моль NH_3 :1 л алкилового спирта, также возможно в диапазоне от 8 моль NH_3 :1 л алкилового спирта до 12 моль NH_3 :1 л алкилового спирта); при этом возможно, что указанная смесь содержит меньше 0,1 мас.% воды, также возможно, что указанная смесь содержит не более 0,05 мас.% воды;

(3-б) подвергание смеси, полученной на стадии (3-а), воздействию температуры 52°C или выше (например, температуры в диапазоне от 52 до 110°C), возможно температуры 80°C или выше (например, температуры в диапазоне от 80 до 110°C) и обеспечение возможности взаимодействия соединения формулы (IV) с NH_3 с получением апиксабана формулы (V) (при этом возможно, что стадию (3-б) осуществляют при давлении выше 1 атм (101325 Па), например, при давлении от 102 до 1300 кПа, возможно от 200 до 1000 кПа);

(3-в) снижение температуры смеси, полученной на стадии (3-б), возможно до температуры 25°C или ниже, возможно до температуры в диапазоне от 24 до 2°C , также возможно до температуры в диапазоне от 22 до 4°C , также возможно до температуры в диапазоне от 10 до 5°C (при этом указанное снижение температуры может происходить, например, в течение 2-24 ч, в особенности в течение 2-10 ч), и обеспечение возможности осаждения апиксабана формулы (V), в частности апиксабана, содержащего форму N-1 апиксабана или состоящего из нее; и

(3-д) возможно выделение апиксабана, в частности апиксабана, содержащего форму N-1 апиксабана или состоящего из нее;

возможно, что алкиловый спирт может быть выбран из группы, состоящей из метанола, этанола, пропанола (особенно пропанола с прямой или разветвленной цепью), бутанола (особенно бутанола с прямой или разветвленной цепью), пентанола (особенно пентанола с прямой или разветвленной цепью). Предпочтительно алкиловым спиртом является метанол.

Возможно, что стадия (3-в) представляет собой или включает снижение температуры смеси, полученной на стадии (3-б), при этом температуру смеси, полученной на стадии (3-б), снижают меньше чем на 2°C в минуту. Также возможно, что стадия (3-в) может представлять собой или включать снижение температуры смеси, полученной на стадии (3-б), со скоростью в диапазоне 0,02-2 К/мин, в частности со скоростью в диапазоне 0,1-1 К/мин, особенно со скоростью в диапазоне 0,15-0,5 К/мин.

Возможно, что смесь, полученная на стадии (3-а), может иметь содержание соединения формулы (IV), составляющее 40-150 мг в одном миллилитре реакционной смеси, особенно содержание 43-100 мг соединения формулы (IV) в одном миллилитре реакционной смеси, особенно содержание 45-55 мг соединения формулы (IV) в одном миллилитре реакционной смеси, в частности содержание 49-51 мг (например, приблизительно 50 мг) соединения формулы (IV) в одном миллилитре реакционной смеси (объем реакционной смеси может быть определен при 20°C , особенно при температуре 20°C и давлении 1 атм (101325 Па)).

Возможно, что при выполнении стадии (3-в) давление, возможно приложенное в ходе стадии (3-б), адаптируют к давлению окружающей среды. Давление окружающей среды может представлять собой давление, имеющееся в месте осуществления данного способа. Давлением окружающей среды может быть, например, давление в диапазоне 80-102 кПа, особенно в диапазоне 95-101 кПа, еще более предпочтительно в диапазоне 97-101 кПа.

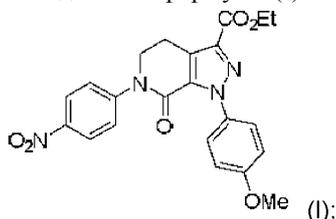
В одном из воплощений полиморф N-1 получают путем фильтрования реакционной смеси (например, реакционной смеси, полученной на стадии (3) амидирования соединения формулы (IV) с получением апиксабана формулы (V)) при температуре выше 70°C и при давлении в диапазоне 6-10 бар (600-1000 кПа) и

осаждения продукта путем охлаждения. Это воплощение обеспечивает получение преимущественно высоких выходов и полиморфа N-1 с высокой чистотой.

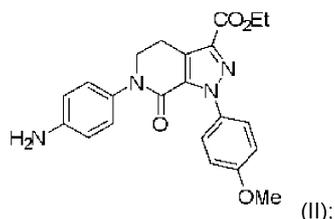
В частности, способ может включать стадию, предшествующую стадии (а), включающую получение аликсабана формулы (V) в присутствии метанола.

Стадия (1) предоставления соединения формулы (III) может включать

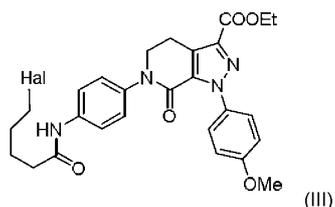
(А) приведение в контакт 3-хлор-1-(4-нитрофенил)-5,6-дигидропиридин-2(1H)-она и этил-2-хлор-2-(2-(4-метоксифенил)гидразоно)ацетата (особенно, этил-(Z)-2-хлор-2-(2-(4-метоксифенил)гидразоно)ацетата) в присутствии основания с получением соединения формулы (I)



(В) восстановление соединения формулы (I) в присутствии водорода с получением соединения формулы (II)

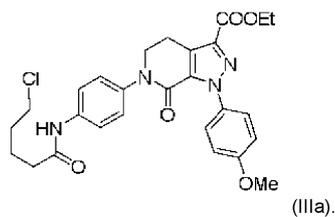


(С) приведение в контакт соединения формулы (II) с 5-галогенвалероил-галогенидом с получением соединения формулы (III), при этом 5-галогенвалероил-галогенид представляет собой 5-хлорвалероилхлорид или 5-бромвалероилхлорид,

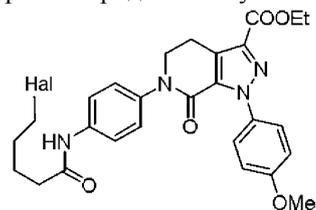


где Hal представляет собой Br или Cl,

возможно приведение в контакт соединения формулы (II) с 5-хлорвалероил-хлоридом с получением соединения формулы (IIIa)



В одном из воплощений стадия (С) может представлять собой или включать приведение в контакт соединения формулы (II) с 5-бромвалероилхлоридом с получением соединения формулы (III)



где Hal представляет собой Br.

В частности, стадия (А) приведения в контакт 3-хлор-1-(4-нитрофенил)-5,6-дигидропиридин-2(1H)-она и этил-2-хлор-2-(2-(4-метоксифенил)гидразоно)ацетата в присутствии основания с получением соединения формулы (I) может включать

(А-1) приведение в контакт 3-хлор-1-(4-нитрофенил)-5,6-дигидропиридин-2(1H)-она и этил-2-хлор-2-(2-(4-метоксифенил)гидразоно)ацетата в присутствии основания (возможно при температуре в диапазоне 60-110°C) с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (I), при этом указанное основание возможно может представлять собой или содержать триалкиламин, такой как триэтила-

мин;

(А-2) обеспечение возможности осаждения соединения формулы (I) из реакционной смеси с получением смеси, содержащей осадок, содержащий соединение формулы (I) или состоящий из него;

(А-3) выделение осадка, содержащего соединение формулы (I) или состоящего из него, из смеси, содержащей осадок, содержащий соединение формулы (I) или состоящий из него;

(А-4) приведение в контакт выделенного осадка, содержащего соединение формулы (I) или состоящего из него, с водой с получением смеси, содержащей воду и соединение формулы (I);

(А-5) выделение соединения формулы (I) из смеси, содержащей воду и соединение формулы (I).

В особенности этил-2-хлор-2-(2-(4-метоксифенил)гидразоно)ацетат может представлять собой этил-(Z)-2-хлор-2-(2-(4-метоксифенил)гидразоно)ацетат.

Стадия (А) может, в частности, включать приготовление смеси (например, в реакторе), содержащей толуол, 3-хлор-1-(4-нитрофенил)-5,6-дигидропиридин-2(1H)-он, этил-(Z)-2-хлор-2-(2-(4-метоксифенил)гидразоно)ацетат. Затем может быть добавлен (например, по каплям) триэтиламин, например, при температуре выше 20°C, такой как 75°C. После добавления можно выполнить перемешивание реакционной смеси (например, при 75°C плюс/минус 10°C), например, в течение 5 ч. После завершения реакции реакционную смесь можно охладить (например, до 5°C плюс/минус 4°C). Продукт может быть выделен, например, посредством фильтрования и суспендирования в воде (например, при 20°C плюс/минус 5°C). Может быть получено желтое твердое вещество (например, с выходом примерно 90% или больше). Продукт можно использовать на следующей стадии без дополнительной очистки. Выполнение этой методики обеспечивает несложный подход к получению желаемого промежуточного соединения. Продукт может быть получен с использованием фильтрования. Соль можно удалить путем суспендирования в воде. Этот способ демонстрирует хорошие возможности в плане очистки, например, может быть получен продукт с чистотой больше 99,9%. Неочищенный продукт может быть выделен, в особенности, в однофазной системе. Как выделение, так и суспендирование в воде можно выполнить в одном и том же резервуаре, например в осушителе фильтров. Благодаря достигнутой высокой чистоте нет необходимости в перекристаллизации или суспендировании в органическом растворителе. Осуществление перекристаллизации или суспендирования в органическом растворителе при желании возможно.

3-Хлор-1-(4-нитрофенил)-5,6-дигидропиридин-2(1H)-он и этил-(Z)-2-хлор-2-(2-(4-метоксифенил)гидразоно)ацетат представляют собой соединения, известные в данной области техники и описанные, например, в WO 2007/001385 A2.

Стадия (В) может представлять собой, в частности, восстановление соединения формулы (I) в присутствии водорода и катализатора гидрирования с получением соединения формулы (II). В частности, катализатор гидрирования может представлять собой или содержать катализатор гидрирования, содержащий по меньшей мере один металл, выбранный из группы платины (например, один или более чем один из Pd, Pt) или Ni, особенно катализатор гидрирования может представлять собой или содержать катализатор гидрирования, выбранный из группы катализаторов гидрирования, содержащих палладий, и их смесей, при этом еще более предпочтительно катализатор гидрирования может представлять собой или содержать, в особенности, Pd/C, Pd/Al₂O₃ и их смеси.

В особенности, стадия (В) может представлять собой восстановление соединения формулы (I) в присутствии водорода, катализатора гидрирования и растворителя с получением соединения формулы (II). Кроме того, стадия (В) может представлять собой восстановление соединения формулы (I) в присутствии водорода, катализатора гидрирования и растворителя с получением соединения формулы (II), при этом данный растворитель представляет собой или содержит N,N-диметилформамид (DMF).

В частности, стадия (В) может включать

(В-1) восстановление соединения формулы (I) в присутствии водорода с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (II), возможно при температуре в диапазоне от 20 до 60°C, например в диапазоне от 40 до 50°C;

(В-2) приведение в контакт реакционной смеси, содержащей соединение формулы (II), с водой с получением смеси, содержащей воду и соединение формулы (II);

(В-3) возможно встряхивание, предпочтительно перемешивание, смеси, содержащей воду и соединение формулы (II);

(В-4) выделение соединения формулы (II) из смеси, содержащей воду и соединение формулы (II).

Стадия (В) восстановления соединения формулы (I) в присутствии водорода с получением соединения формулы (II), особенно стадия (В-1), может, в частности, представлять собой или включать приготовление смеси, содержащей этил-1-(4-метоксифенил)-6-(4-нитрофенил)-7-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-карбоксилат (I) и N,N-диметилформамид. В атмосфере инертного газа (например, реактор, содержащий смесь, может быть инертизирован) добавляют катализатор, содержащий палладий (например, 5%-ный Pd/C). Реакционную смесь можно перемешивать в атмосфере водорода (например, при 45°C плюс/минус 5°C), например, в течение 5 ч. После завершения реакции катализатор может быть удален фильтрованием. Продукт можно осадить из полученного таким образом фильтрата, добавляя (например, по каплям) воду (например, при 50°C плюс/минус 5°C). Можно выполнить перемешивание суспензии (например, при 50°C плюс/минус 5°C) (например, в течение 1 ч) и затем охлаждение

(например, до 5°C плюс/минус 4°C). Продукт может быть выделен фильтрованием (например, в осушителе фильтров), а удаление ДМФА может быть (возможно) осуществлено путем суспендирования в воде. Может быть получено желтое кристаллическое вещество. Продукт можно использовать на следующей стадии без дополнительной очистки и сушки. Осаждение продукта путем добавления по каплям реакционной смеси в теплую воду (например, при 50°C плюс/минус 5°C), как например, приблизительно при 50°C, позволяет получить продукт с приемлемой степенью кристалличности. Продукт может быть выделен (например, с использованием осушителя фильтров); возможно, что полученный продукт может быть суспендирован в воде для удаления оставшегося ДМФА.

Стадия (С) приведения в контакт соединения формулы (II) с 5-галогенвалероил-хлоридом с получением соединения формулы (III), в частности, может представлять собой или включать приготовление смеси, содержащей этил-6-(4-аминофенил)-1-(4-метоксифенил)-7-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-карбоксилат (II) и метилхлорид. Реакционную смесь можно перемешивать (например, при КТ, как например, при 20°C плюс/минус 5°C) до тех пор, пока твердое вещество не растворится. Затем реакционную смесь можно охладить (например, до 15°C плюс/минус 5°C) и можно добавить N,N,N-триэтиламин, например, по каплям. После этого можно добавить 5-хлорвалероилхлорид, например, по каплям. Реакционную смесь можно перемешать (например, в течение 1 ч плюс/минус 30 мин). После этого можно повысить температуру (например, до 22°C плюс/минус 5°C) и можно добавить воду. Можно провести разделение фаз и из органической фазы можно осадить продукт, добавляя этилацетат. Полученную таким образом суспензию можно перемешивать (например, при 55°C плюс/минус 10°C) (например, в течение 1 ч плюс/минус 30 мин) и охлаждать (например, до -20°C плюс/минус 10°C). Продукт может быть выделен фильтрованием. Может быть получено бежевое твердое вещество с приемлемыми выходами (например, с выходом 93% или больше). Продукт можно использовать на следующей стадии без дополнительной очистки.

При выполнении этой стадии способа можно избежать замены растворителя, поскольку продукт можно осадить непосредственно из органической фазы, добавляя алкиловый эфир (например, этилацетат), особенно алкиловый эфир (например, этилацетат) с высокой чистотой. Этот способ эффективен по времени и способствует низким производственным затратам, поскольку продукт можно осадить из органической фазы.

Авторы настоящего изобретения неожиданно открыли, что использование смеси дихлорметана (ДХМ) и MeOH (метанола) значительно повышает растворимость апиксабана даже при умеренной или комнатной температурах. В результате добавления метанола вещество может быть осаждено, и получается чистая форма N-1. Далее, чтобы стабилизировать полиморфную форму, а также улучшить процесс удаления оставшихся растворителей, можно провести суспендирование продукта в этаноле или другом(их) спирте(ах). В частности, возможно, что соотношение растворитель:растворенное вещество может быть приемлемо снижено путем подвергания смесей, содержащих апиксабан, воздействию повышенного давления и повышенной температуры.

Согласно такому другому аспекту предложен способ получения кристаллического апиксабана формулы (V), особенно полиморфной формы N-1 апиксабана, при этом указанный способ включает

(a) предоставление смеси, содержащей апиксабан формулы (V) и растворитель, при первом давлении и первой температуре,

при этом апиксабан формулы (V) по меньшей мере частично находится в нерастворенной форме при указанном первом давлении и указанной первой температуре в указанной смеси, содержащей апиксабан формулы (V), и

при этом указанный растворитель представляет собой метанол или смесь растворителей, содержащую метанол и дихлорметан или состоящую из них;

(b) подвергание смеси, содержащей апиксабан формулы (V) и растворитель, воздействию второго давления и второй температуры, при этом указанным вторым давлением является давление, по меньшей мере на 100 Па превышающее первое давление, возможно, что указанным вторым давлением является давление, по меньшей мере на 1 кПа превышающее первое давление (при этом также возможно, что указанным вторым давлением является давление, по меньшей мере на 100 кПа превышающее первое давление), предпочтительно с получением раствора;

(c) возможно фильтрование смеси, полученной на стадии (b), с получением фильтрата;

(d) обеспечение возможности кристаллизации кристаллического апиксабана, особенно полиморфной формы N-1 апиксабана, в смеси, полученной на стадии (b), при третьей температуре ниже указанной второй температуры и/или при третьем давлении ниже указанного второго давления или обеспечение возможности кристаллизации кристаллического апиксабана формулы (V) в фильтрате, полученном на возможной стадии (c), при третьей температуре ниже указанной второй температуры и/или при третьем давлении ниже указанного второго давления;

(e) возможно выделение кристаллического апиксабана формулы (V), особенно полиморфной формы N-1 апиксабана; и

(f) возможно сушку выделенного кристаллического апиксабана формулы (V), особенно полиморфной формы N-1 апиксабана.

Предпочтительно способ получения кристаллического аликсабана формулы (V), особенно полиморфной формы N-1 аликсабана, включает снижение второй температуры до третьей температуры и/или снижение температуры возможно полученного фильтрата до третьей температуры со скоростью охлаждения в диапазоне 0,1-1 К/мин, особенно 0,3-0,5 К/мин, еще более предпочтительно 0,4 К/мин; при этом возможно, что в ходе указанного снижения смесь или фильтрат может быть подвергнута встряхиванию, например перемешиванию.

В частности, первым давлением может быть давление, имеющееся в месте осуществления данного способа, например давление примерно 1 атм (101325 Па), например давление в диапазоне 100-105 кПа. В частности, первым давлением может быть давление в диапазоне 80-101 кПа, особенно в диапазоне 95-101 кПа, еще более предпочтительно в диапазоне 100-101 кПа.

Кроме того, первой температурой может быть температура в диапазоне от 10 до 35°C, возможно в диапазоне от 25 до 30°C.

В частности, вторым давлением может быть давление в диапазоне от 102 до 1300 кПа, возможно от 200 до 1000 кПа.

В особенности, второй температурой может быть температура в диапазоне от 52 до 110°C, возможно в диапазоне от 80 до 110°C.

В особенности третьим давлением может быть давление в том же диапазоне, что и в случае первого давления.

В частности, третьей температурой может быть температура в диапазоне от 2 до 24°C, возможно в диапазоне от 5 до 10°C.

В особенности растворителем, используемым на стадии (а), может быть метанол или смесь растворителей, содержащая метанол и дихлорметан или состоящая из них.

Кроме того, растворителем, используемым на стадии (а), может быть метанол, дихлорметан или смесь растворителей, содержащая метанол и дихлорметан или состоящая из них, при этом возможно, что смесь растворителей имеет массовое соотношение (метанол:дихлорметан) в диапазоне от 99:1 до 1:99, также возможно от 70:30 до 90:10, предпочтительно от 80:20 до 90:10.

Термин "аликсабан", использованный в данном описании, может относиться к аликсабану в кристаллической форме и в аморфной форме. Предпочтительно аликсабан, полученный методами и способами, описанными в данной заявке, может представлять собой или содержать форму N-1 аликсабана.

Форма N-1 (в чистом виде) и форма H2-2 (гидрат) аликсабана известны в данной области техники и могут быть охарактеризованы с использованием параметров элементарной ячейки, по существу равных следующим параметрам, показанным в приведенной далее табл. 1, опубликованной в WO 2011/106478 A2.

Таблица 1

Форма	N-1	H2-2
Сольват	Отсутствует	Дигидрат
T	+22	+22
a (Å)	10,233(1)	6,193(1)
b (Å)	13,852(1)	30,523(1)
c (Å)	15,806(1)	13,046(1)
α , °	90	90
β , °	92,98(1)	90,95(1)
γ , °	90	90
V (Å ³)	2237,4(5)	2466,0(5)
Z'	1	1
Vm	559	617
SG	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n
D _{расч.}	1,364	1,335
R	0,05	0,09
Сайты растворителя	Отсутствуют	2 H ₂ O

Z' представляет собой число молекул в одной асимметричной единице.

T (°C) означает температуру, при которой получены кристаллографические данные.

$Vm = V(\text{элементарной ячейки}) / (ZZ')$.

Кроме того, характерные положения пиков дифракции рентгеновских лучей (градусы 20 плюс/минус 0,1) при комнатной температуре, определенные на основании картины (особенно картины высокого качества), полученной с использованием дифрактометра (CuK α) (с вращающимся капилляром, откалиброванного по 20 с применением подходящего стандарта Национального института стандартизации и техно-

логии (NIST)), представлены в WO 2011/106478 A2 и в EP 2538925 B1 и показаны в приведенной ниже табл. 2 для форм N-1 и H2-2 соответственно. Таким образом, форма N-1 может быть охарактеризована картиной дифракции рентгеновских лучей, полученной с использованием дифрактометра (CuK α), показывающей характерные положения пиков дифракции рентгеновских лучей (градусы 2 θ плюс/минус 0,1), представленные в приведенной ниже табл. 2, и форма H2-2 может быть охарактеризована картиной дифракции рентгеновских лучей, полученной с использованием дифрактометра (CuK α), показывающей характерные положения пиков дифракции рентгеновских лучей (градусы 2 θ плюс/минус 0,1), представленные в приведенной ниже табл. 2.

Таблица 2

Форма N-1	Форма H2-2
10,0	5,8
10,6	7,4
12,3	16,0
12,9	20,2
18,5	23,5
27,1	25,2

Предпочтительно стадия (4) возможной кристаллизации аписабана формулы (V), особенно возможной кристаллизации полиморфной формы N-1 аписабана, может состоять из любого из способов кристаллизации и/или очистки аписабана или может включать любой из этих способов, описанных в данной заявке, и, в частности, может состоять из стадий или может включать стадии от (a) до (f) способа(ов) получения кристаллического аписабана, особенно формы N-1 аписабана, описанные в данной заявке.

Кристаллический аписабан формулы (V), полученный после осуществления одной из стадий или всех стадий (d), (e) и (f), может представлять собой или может содержать полиморфную форму N-1 аписабана.

В частности, способ может включать стадию, предшествующую стадии (a), включающую получение аписабана формулы (V) в присутствии метанола, возможно в присутствии метанола и аммиака.

Согласно другому аспекту предложен способ получения кристаллического аписабана формулы (V), особенно полиморфной формы N-1 аписабана, при этом указанный способ включает

(a) предоставление раствора, содержащего аписабан формулы (V), растворенный в растворителе, при этом указанным растворителем является метанол или дихлорметан либо смесь растворителей, содержащая метанол и дихлорметан или состоящая из них, при этом возможно, что смесь растворителей имеет массовое соотношение (метанол:дихлорметан) в диапазоне от 1:99 до 50:50, также возможно в диапазоне от 10:90 до 30:70;

(b) добавление метанола в указанный раствор, содержащий аписабан формулы (V), при этом указанный раствор имеет температуру в диапазоне от 15 до 40°C, предпочтительно в диапазоне от 25 до 35°C, для осаждения кристаллического аписабана формулы (V), при этом возможно, что к указанному раствору, содержащему аписабан формулы (V), добавляют метанол в таком количестве, что смесь, полученная после добавления метанола, содержит аписабан формулы (V) и смесь растворителей, содержащую метанол и дихлорметан или состоящую из них, при этом возможно, что смесь растворителей имеет массовое соотношение (метанол:дихлорметан) в диапазоне от 10:90 до 90:10, также возможно в диапазоне от 50:50 до 90:10, предпочтительно от 60:40 до 80:20;

(c) выделение осажденного кристаллического аписабана формулы (V), особенно полиморфной формы N-1 аписабана; и

(d) возможно суспендирование выделенного кристаллического аписабана формулы (V), особенно полиморфной формы N-1 аписабана, в спирте, возможно в алкиловом спирте, также возможно в C₁-C₅-алкиловом спирте, с получением суспензии, содержащей кристаллический аписабан формулы (V);

(e) возможно выделение кристаллического аписабана формулы (V), особенно выделение полиморфной формы N-1 аписабана, из суспензии, содержащей кристаллический аписабан формулы (V), особенно из суспензии, содержащей полиморфную форму N-1 аписабана;

(f) возможно сушку выделенного кристаллического аписабана, особенно сушку выделенной полиморфной формы N-1 аписабана.

В частности, способ получения кристаллического аписабана формулы (V), особенно полиморфной формы N-1 аписабана, может включать приготовление смеси, обычно раствора, содержащей(его) аписабан, метилхлорид и метанол. Этот раствор можно подвергнуть встряхиванию (например, перемешиванию), например (например, при 35°C плюс/минус 5°C) (например, в течение 30 плюс/минус 10 мин), и фильтрованию. Осаждение аписабана может быть выполнено путем добавления метанола (например, при комнатной температуре (например, при 20°C плюс/минус 5°C)). Можно провести охлаждение суспензии (например, в течение 2 ч плюс/минус 30 мин) (например, до -20°C плюс/минус 5°C) и перемешивание в течение 1 ч плюс/минус 10 мин. Может быть выделен продукт (например, с использованием

осушителя фильтров). Может быть получена полиморфная форма N-1 особенно в чистой форме. Чтобы стабилизировать полиморфную форму и улучшить процесс удаления оставшихся растворителей, можно провести суспендирование выделенного продукта (например, в форме влажного осадка на фильтре) в этаноле (например, при 55°C плюс/минус 5°C) (например, в течение 5 ч плюс/минус 30 мин). Затем можно провести охлаждение суспензии до комнатной температуры и выполнить фильтрование. Полученный таким образом влажный осадок на фильтре может быть подвергнут сушке (например, при температуре в диапазоне 50-80°C) предпочтительно при давлении ниже давления окружающей среды (например, при давлении р, равном 5 плюс/минус 0,5 кПа). Может быть получена чистая форма N-1, имеющая чистоту более 99,90%, определенную по данным HPLC.

Преимущество способа получения кристаллического аликсабана, особенно полиморфной формы N-1 аликсабана, заключается в том, что можно избежать образования примесей (например, примесей в форме димеров, кислотных примесей и/или формы N-2), равно как и в том, что также можно избежать наличия оставшихся растворителей, таких как 1,2-пропандиол. Кроме того, способ(ы) и стадия(и) получения кристаллического аликсабана, описанные в данной заявке, могут быть осуществлены при сравнительно низких температурах, а также без применения больших количеств 1,2-пропандиола и/или воды.

Во всех описанных способах гарантированно выполняется фильтрование (особенно фильтрование в соответствии с правилами надлежащей производственной практики (GMP)) раствора аликсабана, особенно из небольших объемов растворителя(ей), при этом растворитель(и) может(могут) представлять собой смесь ДХМ и метанола в диапазоне от 1:99 до 99:1 или чистый метанол.

В частности, авторы настоящего изобретения разработали способы и методы, обеспечивающие чистоту аликсабана более 99,5%, наличие примесей не более 0,10%; при этом получается чистая полиморфная форма N-1 со средним размером частиц в диапазоне от 20 до 400 мкм, предпочтительно от 30 до 200 мкм, наиболее предпочтительно от 40 до 100 мкм.

Помимо этого, способ по настоящему изобретению обеспечивает преимущество, заключающееся в том, что аликсабан может быть выделен непосредственно из реакционной смеси после амидирования; при этом в особо контролируемых условиях охлаждения получается чистая полиморфная форма N-1 с чистотой более 99,9%. Авторы настоящего изобретения неожиданно открыли, что частицы, полученные согласно этому способу, представляют собой очень тонкие удлиненные палочки и могут быть легко измельчены до среднего размера частиц в диапазоне от 2 до 50 мкм, предпочтительно в диапазоне от 2 до 20 мкм, наиболее предпочтительно в диапазоне от 2 до 10 мкм, например, с применением любого типа размольного устройства для сухого или влажного способа измельчения, такого как струйная мельница, штифтовая мельница, гомогенизатор с большим усилием сдвига. Высушенный выделенный кристаллический аликсабан, особенно высушенная выделенная полиморфная форма N-1 аликсабана, полученный(ая) после стадии (f) любым из способов получения кристаллического аликсабана, может иметь средний размер частиц в диапазоне от 20 до 400 мкм, предпочтительно от 30 до 200 мкм, наиболее предпочтительно от 40 до 100 мкм.

Термин "средний размер частиц", использованный в данном описании, относится к объемному среднему диаметру частиц. Диаметр и объемный средний диаметр можно определить с использованием рассеяния лазерного излучения, применяя, например, прибор Mastersizer от Malvern. Размеры частиц определяют, измеряя угловое распределение лазерного излучения, рассеянного гомогенной суспензией частиц. Частицы, подлежащие оценке в плане размера частиц, сначала суспендируют в приемлемом неполярном диспергирующем веществе, а затем выполняют определение размера на приборе Mastersizer от Malvern.

Кроме того, получение чистой полиморфной формы N-1 очень хорошо контролируется в данном способе, и преодолеваются проблемы, известные для других способов, такие как наличие остаточных растворителей и/или загрязнение полиморфной формой N2-2. С этой точки зрения заявленный способ является надежным способом для применения в промышленном масштабе.

В частности, данный способ может включать стадию, предшествующую стадии (a), включающую получение аликсабана формулы (V) в присутствии метанола.

Методы.

В общем случае чистоту аликсабана можно определить, используя приведенный далее метод с применением HPLC.

Колонка: YMC Triart C8 Plus, 150×4,6 мм, размер частиц 3 мм.

Подвижная фаза: элюент А: 0,005 М NaH₂PO₄, pH 6,0;

элюент В: 90%-ный ацетонитрил.

Градиент:

Время (мин)	А, % об./об.	В, % об./об.
0	80	20
3	80	20
22	19	81
27	19	81
30	80	20

Время восстановления колонки после проведения анализа: 5 мин.

Скорость потока: 0,8 мл/мин.

Детектирование: ультрафиолетовая область (УФ), 220 нм.

Вводимый объем: 5 мкл.

Температура колонки: 20°C.

Разбавитель: 50%-ный ацетонитрил.

Подготовка образца.

Точно отвесьте примерно 6 мг образца в мерную колбу емкостью 20 мл, растворите в 2,5 мл диметилсульфоксида (ДМСО) и доведите до нужного объема разбавителем.

Расчет.

Используйте метод процентного содержания по площади. Не суммируйте с пиками от растворителя.

Содержание воды.

Содержание воды может быть определено методом Карла Фишера. В частности, содержание воды в образце может быть определено согласно Европейской фармакопее 6.0, раздел 2.5.12.

Приведенные далее примеры иллюстрируют данное изобретение, и подразумевается, что они никоим образом не ограничивают объем данного изобретения.

Примеры

Пример 1. Синтез этил-1-(4-метоксифенил)-6-(4-нитрофенил)-7-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-карбоксилата (I).

В реактор емкостью 10 л загружают 3,2 л толуола, 461,5 г 3-хлор-1-(4-нитрофенил)-5,6-дигидропиридин-2(1Н)-она, 515,7 г этил-(Z)-2-хлор-2-(2-(4-метоксифенил)гидразоно)ацетата. По каплям добавляют 611 мл триэтиламина при 75°C, после добавления реакцию смесь перемешивают при 75°C в течение 5 ч. После завершения реакции реакцию смесь охлаждают до 5°C. Продукт выделяют фильтрованием в осушителе фильтров и суспендируют в 4,6 л воды при комнатной температуре. Получают желтое твердое вещество (715 г; выход 90%). Продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример 2. Синтез этил-6-(4-аминофенил)-1-(4-метоксифенил)-7-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-карбоксилата (II).

В реактор емкостью 10 л загружают 762,4 г этил-1-(4-метоксифенил)-6-(4-нитрофенил)-7-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-карбоксилата (I), 4500 мл N,N-диметилформамида. Реактор инертизируют и добавляют 50,89 г катализатора, 5%-ного Pd/C. Реакционную смесь перемешивают в атмосфере водорода при 45°C в течение 5 ч. После завершения реакции катализатор удаляют фильтрованием. Продукт осаждают из фильтрата, добавляя по каплям к воде при 50°C. Суспензию перемешивают при 50°C в течение 1 ч и затем охлаждают до 5°C. Продукт выделяют фильтрованием в осушителе фильтров, ДМФА удаляют путем суспендирования в воде. Получают желтое кристаллическое вещество (841 г; потери в массе при высушивании (LOD)=20%). Продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки и сушки.

Пример 3. Синтез этил-6-(4-(5-хлорпентанамидо)фенил)-1-(4-метоксифенил)-7-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-карбоксилата (III).

В реактор емкостью 10 л загружают 775 г влажного этил-6-(4-аминофенил)-1-(4-метоксифенил)-7-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-карбоксилата (II), 2,9 л метилхлорида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре (КТ) до тех пор, пока твердое вещество не растворится. Реакционную смесь охлаждают до 15°C и по каплям добавляют 212 мл N,N,N-триэтиламина. По завершении добавления по каплям добавляют 216 мл 5-хлорвалероилхлорида. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. По завершении температуру поднимают до 22°C и добавляют 3,1 л воды. Фазы разделяют, продукт осаждают из органической фазы, добавляя 5 л этилацетата. Суспензию перемешивают при 55°C в течение 1 ч и охлаждают до -20°C. Продукт выделяют фильтрованием. Получают бежевое твердое вещество (741 г; выход: 93%). Продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример 4. Синтез этил-1-(4-метоксифенил)-7-оксо-6-(4-(2-оксопиперидин-1-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-карбоксилата (IV).

В реактор емкостью 100 мл загружают 15 г этил-6-(4-(5-хлорпентанамидо)фенил)-1-(4-метоксифенил)-7-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-карбоксилата (III), 50 мл ацето-

нитрила. К реакционной смеси добавляют карбонат калия (3,95 г) и бромид N,N,N,N-тетрабутиламмония (307,02 мг). Суспензию перемешивают в атмосфере азота при 75°C в течение 20 ч. После завершения реакции соли удаляют путем горячего фильтрования. Продукт осаждают из фильтрата посредством замены растворителя на этилацетат при 65°C. Продукт выделяют фильтрованием. Получают бежевое твердое вещество (12,7 г; выход 91%). Продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Замену растворителя в примере 4 осуществляют путем выпаривания ацетонитрила до достижения LOD 60-65%. Затем в реакционную смесь добавляют этилацетат (8 объемных эквивалентов (об. экв.)). Выпаривание продолжают до достижения LOD (потери в массе при высушивании) 80-85%. Добавляют 4 об. экв. этилацетата и выпаривание повторяют до получения LOD 85-80%. Окончательно добавляют 4 об. экв. этилацетата.

Пример 5. Сравнительные эксперименты, касающиеся синтеза этил-1-(4-метоксифенил)-7-оксо-6-(4-(2-оксопиперидин-1-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-карбоксилата (IV).

Для выявления неожиданных и удивительно благоприятных технических эффектов, связанных с использованием карбоната калия на стадии циклизации (2), как указано выше, проводили сравнительные эксперименты с некоторыми другими основаниями.

При проведении в сравнительном эксперименте реакции с триметиламином получали только 0,25% продукта. Когда в сравнительном эксперименте проводили реакцию с трет-бутилатом калия, то получали 70% продукта, однако в значительных количествах получали (по меньшей мере) две примеси (в % площади по данным HPLC: 11%).

При проведении в сравнительном эксперименте реакции с карбонатом калия в отсутствие катализатора межфазного переноса через 24 ч выдерживания при 75°C все еще присутствовало 23% непрореагировавшего исходного вещества. Когда авторы изобретения добавляли катализатор межфазного переноса бромид тетрабутиламмония (ТБАБ), реакция завершалась через 17 ч. Получали продукт с чистотой 98%.

Применение карбоната калия вместе с катализатором межфазного переноса ТБАБ значительно снижает промышленные затраты при получении активного фармацевтического ингредиента (API, от англ. Active Pharmaceutical Ingredient) приблизительно на 30%. Также уменьшается продолжительность реакции, облегчается обработка, и авторы изобретения получают продукт более высокой чистоты.

Пример 6. Синтез 1-(4-метоксифенил)-7-оксо-6-(4-(2-оксопиперидин-1-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-карбоксамида (V).

В реактор емкостью 10 л загружают 350 г этил-1-(4-метоксифенил)-7-оксо-6-(4-(2-оксопиперидин-1-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-карбоксилата (IV), добавляют 6 л метанола и 1,3 кг аммиака. Реакционную смесь перемешивают при 95°C в течение 10 ч под давлением (900-1200 кПа) и затем охлаждают до 5°C. Суспензию перемешивают при этой температуре в течение 1 ч. Продукт выделяют фильтрованием. Этим способом получения аликсабана авторы изобретения получали продукт с высокой чистотой, содержание всех примесей в % площади по данным HPLC составляет меньше 0,10%, и продукт находится в чистой полиморфной форме N-1.

Пример 7. Дополнительные эксперименты, касающиеся получения аликсабана в результате взаимодействия соединения формулы (IV) с аммиаком в метаноле.

Проводили дополнительные эксперименты, касающиеся получения аликсабана в результате взаимодействия соединения формулы (IV) с аммиаком в метаноле, при этом варьировали некоторые конкретные параметры.

а) Варьирование температуры реакции.

Как показано на фиг. 2, неожиданным образом при проведении реакции при температуре 80°C или выше количество непрореагировавшего вещества может быть сведено к минимуму.

Когда реакцию проводили при 80 или 95°C, количество непрореагировавшего промежуточного соединения составляло всего лишь 0,3-0,4%.

Таблица 3

№ эксперимента	Продолжительность реакции, ч	Температура, °C	Непрореагировавшее вещество, %
1	16 ч	55	2,17
2	16 ч	65	1,20
3	16 ч	80	0,39
4	16 ч	95	0,35

На фиг. 2 показана взаимосвязь между количеством непрореагировавшего вещества и температурой.

б) Получение аликсабана путем аминолитического гидролиза водным аммиаком.

Синтез аликсабана также может быть осуществлен путем аминолитического гидролиза водным аммиаком. Взаимодействие соединения формулы (IV) с аммиаком в метаноле демонстрирует преимущество, заключающееся в том, что оно способствует предотвращению образования или снижению содержания кислотной примеси AXN461.

с) Варьирование концентрации исходного вещества (промежуточного соединения IV).

Наличие в реакционной смеси исходного вещества (промежуточного соединения IV) в низкой кон-

центрации неожиданным образом способствует снижению содержания кислотной примеси AXN461 (также называемой в данном описании как APXB461), как можно видеть из приведенной далее таблицы и фиг. 4.

Таблица 4

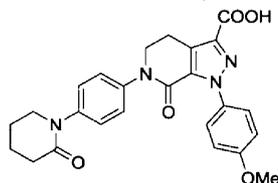
Эксп.	Продолжительность реакции (ч)	Темп. (°C)	Разведение (мг/мл)	Растворитель	Оценка по RRt
					Примесь AXN461
A_1	Осаждение, 10 ч	95	100	12 М (моль/л)	0,21
				NH ₃ /MeOH, KF = 0,05%	
A_2	Осаждение, 10 ч	95	67	12 М (моль/л)	0,27
				NH ₃ /MeOH, KF = 0,05%	
A_3	Осаждение, 10 ч, охлаждение до 17°C при 0,2 К/мин	95	67	12 М (моль/л)	0,06
				NH ₃ /MeOH, KF = 0,05%	
A_4	Осаждение, 10 ч	95	100	12 М (моль/л)	0,07
				NH ₃ /MeOH, KF = 0,05%	
A_5	Осаждение	95	143	8 М (моль/л)	0,28
				NH ₃ /MeOH, KF = 0,05%	
A_6	Осаждение	95	200	8 М (моль/л)	0,50
				NH ₃ /MeOH, KF = 0,05%	
A_7	Осаждение, 16 ч	95	50	8 М (моль/л)	0,19
				NH ₃ /MeOH, KF = 0,05%	

KF означает содержание воды, определенное по методу Карла Фишера.

RRt - относительное время удерживания.

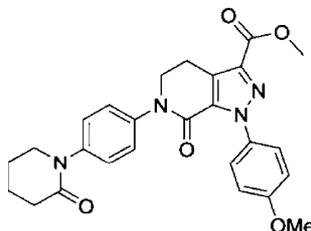
Примесями AXN 461 (термины AXN 461 и APXB461 используются в данном описании взаимозаменяемо) и AXN475, упоминаемыми в данном описании, являются

AXN461



1-(4-метоксифенил)-7-оксо-6-(4-(2-оксопиперидин-1-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-карбоновая кислота; CAS: 503614-92-4;

AXN475



метил-1-(4-метоксифенил)-7-оксо-6-(4-(2-оксопиперидин-1-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-карбоксилат (CAS: 1074365-84-6).

Из приведенной далее табл. 5 видно, что использование исходного вещества в более низких концентрациях (разведение, мг/мл) в реакционной смеси неожиданным образом может способствовать снижению содержания кислотной примеси AXN461. Ввиду этого, использование исходного вещества (соединения (IV)) в более низких концентрациях может способствовать получению продукта с особенно приемлемой чистотой. Взаимосвязь между концентрацией и образованием примесей показана на фиг. 4.

d) Варьирование концентрации аммиака.

Концентрация аммиака (и, следовательно, давление, применяемое в ходе реакции) неожиданным

образом влияет на степень превращения в данной реакции. Проведение реакции с более низкими концентрациями метанольного раствора аммиака приводит к более низкой степени превращения и, следовательно, может увеличивать продолжительность реакции и приводит к образованию кислотной примеси AXN461 и примеси APXB475.

Таблица 5

Эксперимент	Продолжительность реакции (ч)	Темп. (°C)	Разведение (мг/мл)	Растворитель	Оценка по RRt			
					AXN461	APXB	AXN475	APXB-8
В_1	Осаждение, 10 ч, охлаждение до 10°C при 0,2 К/мин	95	50	12 М (моль/л) NH ₃ /MeOH, KF = 0,05%	0,04	99,91	0,05	/
В-2	Осаждение, 10 ч, охлаждение до 17°C при 0,2 К/мин	95	50	8 М (моль/л) NH ₃ /MeOH, KF = 0,05%	0,07	99,52	0,11	/
В-3	Осаждение, 10 ч, охлаждение до 10°C при 0,2 К/мин	95	50	6 М (моль/л) NH ₃ /MeOH, KF = 0,05%	0,10	99,22	0,28	/
В-4	Осаждение, 24 ч, охлаждение до 10°C при 0,15 К/мин	95	50	4 М (моль/л) NH ₃ /MeOH, KF = 0,05%	0,04	99,33	0,48	/
В-5	Осаждение, 24 ч, охлаждение до 10°C при 0,15 К/мин	95	50	6 М (моль/л) NH ₃ /MeOH, KF = 0,05%	0,09	99,53	0,16	/

RRt: относительное время удерживания; APXB: аписабан; при этом AXN461, AXN475, APXB-8 представляют собой примеси; разведение: разведение соединения (IV) в 1 мл реакционной смеси. Термины APXB461 и AXN461 используются в данном описании взаимозаменяемо. Термины APXB475 и AXN475 используются в данном описании взаимозаменяемо.

Таблица 6

Эксперимент	Продолжительность реакции (ч)	Темп. (°C)	Разведение (мг/мл)	Растворитель	Оценка по RRt			
					AXN461	APXB	AXN475	APXB-8
С-1	Осаждение, 8 ч, охлаждение до 22°C при 1 К/мин	95	50	12 М (моль/л) NH ₃ /MeOH, KF = 0,05%	0,09	99,71	0,11	/
С-2	Осаждение, 9 ч, охлаждение до 20°C при 0,5 К/мин	95	50	12 М (моль/л) NH ₃ /MeOH, KF = 0,05%	0,06	99,87	0,05	/
С-3	Осаждение, 9 ч, охлаждение до 20°C при 0,3 К/мин	95	50	12 М (моль/л) NH ₃ /MeOH, KF = 0,05%	0,03	99,88	0,04	/
С-4	Осаждение, 10 ч, охлаждение до 5°C при 0,2 К/мин	95	50	12 М (моль/л) NH ₃ /MeOH, KF = 0,05%	0,03	99,89	0,03	/
С-5	Осаждение, 10 ч, охлаждение до 10°C при 0,2 К/мин	95	50	12 М (моль/л) NH ₃ /MeOH, KF = 0,05%	0,04	99,82	0,03	/

На фиг. 5 показано неожиданное влияние концентрации аммиака в реакционной смеси на образование чистого продукта аписабана (APXB).

В случае использования реакционной смеси с более низкой концентрацией метанольного аммиака продолжительность реакции может быть увеличена и степень образования кислотной примеси может быть снижена.

е) Варьирование скорости охлаждения.

В приведенной выше таблице показано, что проведение реакции при 95°C, использование безводного метанола, безводных или по существу безводных условий (содержание воды в реакционной смеси 0,05% или меньше), применение в реакционной смеси исходного вещества (IV) в концентрации около 50 мг/мл и аммиака в относительно высокой концентрации (примерно 8-12 М (моль/л) NH₃ в MeOH) обеспечивает получение особенно выдающихся результатов. Кроме того, неожиданным образом благоприятное влияние также могут оказывать скорость охлаждения и конечная температура при выделении.

Пример 8. Эксперимент для пилотной партии.

В реактор после инертизации загружают 7,3 кг этил-1-(4-метоксифенил)-7-оксо-6-(4-(2-оксопиперидин-1-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-карбоксилата (IV) и 92 л

метанола. Суспензию охлаждают до 5°C, добавляют 25 кг аммиака в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивают при 200 об./мин, нагревают в течение 1 ч до 95°C, перемешивают при этой температуре в течение 15 ч. По завершении реакции реакционную смесь охлаждают до 5°C в течение 6 ч. Продукт выделяют фильтрованием при избыточном давлении. Влажный осадок на фильтре промывают, используя 22 кг охлажденного метанола. Полученный апиксабан в виде чистой полиморфной формы N-1 со средним размером частиц 350 мкм измельчают на штифтовой мельнице пико-диапазона при 55000 об./мин до 36 мкм.

Пример 9. Перекристаллизация.

В реактор емкостью 10 л загружают 280 г неочищенного апиксабана (V), 2 л метилхлорида и добавляют 530 мл метанола. Раствор перемешивают при 35°C в течение 30 мин и фильтруют. Апиксабан осаждают, добавляя 5,6 л метанола при комнатной температуре. Суспензию охлаждают в течение 2 ч до -20°C и перемешивают в течение 1 ч. Продукт выделяют на осушителе фильтров. Авторы изобретения получают чистую полиморфную форму N-1. Чтобы стабилизировать полиморфную форму и улучшить процесс испарения оставшихся растворителей, авторы изобретения суспендировали полученный на фильтре влажный осадок в 1,5 л этанола при 55°C в течение 5 ч. Затем суспензию охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Влажный осадок на фильтре сушат в течение 5 ч при 50°C, 5 ч при 70°C и 5 ч при 80°C, р составляет 50 мбар (5 кПа). Получают чистую форму N-1 с чистотой более 99,90% по данным HPLC, кислотная примесь составляет не более чем (nmt) 0,05%, любые другие примеси nmt 0,10%. Полученную чистую полиморфную форму N-1 со средним размером частиц 39 мкм измельчают на штифтовой мельнице пико-диапазона при 55000 об./мин до 13 мкм и используют непосредственно в исследованиях технологий получения.

Пример 10.

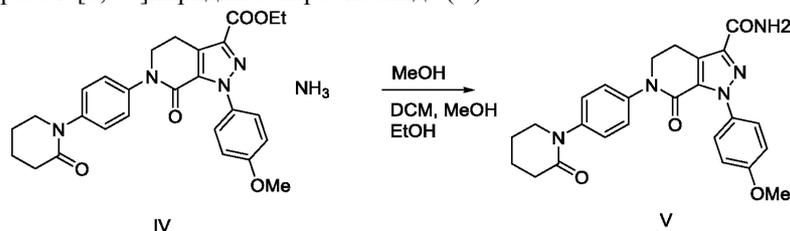
а) Перекристаллизация.

В вымытый и высушенный реактор загружают 4,8 кг неочищенного апиксабана (V), 47,6 кг метилхлорида и добавляют 7,1 кг метанола. Раствор перемешивают при 33°C в течение 30 мин со скоростью 80 об./мин и фильтруют. Апиксабан осаждают, добавляя 75 кг метанола в течение 2 ч при комнатной температуре. Суспензию охлаждают в течение 2 ч до -15°C и перемешивают в течение 1 ч. Продукт выделяют фильтрованием при избыточном давлении. Авторы изобретения получают чистую полиморфную форму N-1. Чтобы стабилизировать полиморфную форму и улучшить процесс испарения оставшихся растворителей, авторы изобретения суспендировали полученный на фильтре влажный осадок в 22 кг этанола при 55°C в течение 5 ч с перемешиванием при 100 об./мин. Затем суспензию охлаждают до комнатной температуры в течение 1,5 ч и продукт выделяют фильтрованием при избыточном давлении. Влажный осадок на фильтре сушат в течение 5 ч при 50°C, 5 ч при 70°C и 5 ч при 80°C, р составляет 50 мбар (5 кПа). Получают чистую форму N-1 с чистотой более 99,90% по данным HPLC, кислотная примесь составляет nmt 0,05%, любые другие примеси nmt 0,10%. Полученную чистую полиморфную форму N-1 со средним размером частиц 116 мкм измельчают на штифтовой мельнице пико-диапазона при 55000 об./мин до 18 мкм и используют непосредственно в исследованиях технологий получения.

б) Перекристаллизация.

Другой путь получения чистого полиморфа N-1 заключается в непосредственном фильтровании при избыточном давлении реакционной смеси при температуре выше 70°C и давлении 600-1000 кПа и осаждении продукта посредством регулируемого охлаждения. Применяя эту методику, авторы изобретения повышают выход более чем на 10%, получают чистый продукт, все примеси в котором составляют меньше 0,10% в % площади по данным HPLC. Авторы изобретения уменьшают количество растворителя на последней стадии.

Пример 11. Синтез 1-(4-метоксифенил)-7-оксо-6-(4-(2-оксопиперидин-1-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирозоло[3,4-с]пиридин-3-карбоксамида (V).



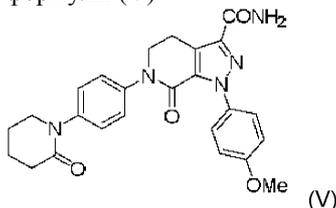
В реактор емкостью 10 л загружают 350 г этил-1-(4-метоксифенил)-7-оксо-6-(4-(2-оксопиперидин-1-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирозоло[3,4-с]пиридин-3-карбоксилата (IV), добавляют 6 л метанола и 1,3 кг аммиака. Реакционную смесь перемешивают при 95°C в течение 10 ч под давлением и затем охлаждают до 5°C. Суспензию перемешивают при этой температуре в течение 1 ч. Продукт выделяют фильтрованием. С применением этого способа получения апиксабана авторы изобретения получали продукт с высокой чистотой, все примеси в котором составляют меньше 0,10% в % площади по данным HPLC, и в виде чистой полиморфной формы N-1.

Пример 12. Измельчение апиксабана.

Вещество, полученное способом, описанным в примере 10 (R43412), характеризующееся PSD (фиг. 6-1) и SEM (фиг. 6-2), измельчали на штифтовой мельнице (Hosokawa Picomill). В мельницу загружали 100 г вещества в течение приблизительно 10 мин при скорости ротора 55000 об./мин. Частицы, полученные в результате измельчения, характеризуют (AXN11-1K1081_1/ML3413) с использованием PSD (фиг. 6-3) и SEM визуализации (фиг. 6-4).

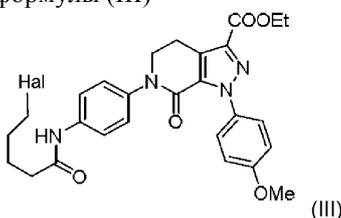
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения апиксабана формулы (V)



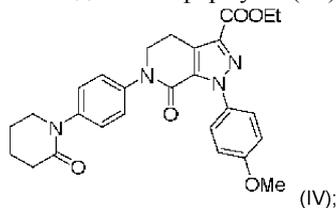
при этом указанный способ включает

(1) предоставление соединения формулы (III)



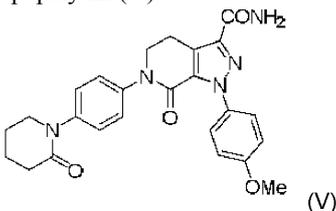
где Hal представляет собой Br или Cl;

(2) циклизацию соединения формулы (III) в присутствии карбоната калия, растворителя и катализатора межфазного переноса с получением соединения формулы (IV)



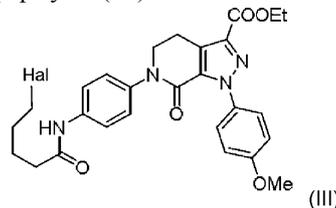
(3) амидирование соединения формулы (IV) с получением апиксабана формулы (V).

2. Способ получения апиксабана формулы (V)



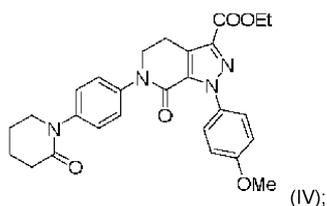
при этом указанный способ включает

(1) предоставление соединения формулы (III)



где Hal представляет собой Br или Cl;

(2) циклизацию соединения формулы (III) в присутствии карбоната калия, растворителя и катализатора межфазного переноса с получением соединения формулы (IV)



(3) амидирование соединения формулы (IV) с получением апиксабана формулы (V); и

(4) кристаллизацию апиксабана формулы (V).

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что катализатор межфазного переноса представляет собой или содержит катализатор межфазного переноса, выбранный из группы, состоящей из галогенидов N,N,N,N-тетраалкиламмония, галогенидов N-бензил-N,N,N-триалкиламмония и их смесей, при этом предпочтительно катализатор межфазного переноса представляет собой или содержит катализатор межфазного переноса, выбранный из группы, состоящей из бромидов N,N,N,N-тетраалкиламмония и их смесей, более предпочтительно катализатор межфазного переноса представляет собой или содержит бромид N,N,N,N-тетрабутиламмония.

4. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что растворитель представляет собой или содержит ацетонитрил.

5. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что

стадия (3) представляет собой или включает приведение во взаимодействие соединения формулы (IV) с NH₃ с получением апиксабана формулы (V), предпочтительно при температуре 80°C или выше; или

стадия (3) представляет собой или включает приведение во взаимодействие смеси, содержащей соединение формулы (IV) и метанол, с NH₃ с получением апиксабана формулы (V) при температуре 80°C или выше.

6. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что стадия (2) включает

(2-1) циклизацию соединения формулы (III) в присутствии карбоната калия, растворителя и катализатора межфазного переноса с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (IV);

(2-2) возможно подвергание реакционной смеси, содержащей соединение формулы (IV), фильтрованию с получением раствора, содержащего соединение формулы (IV);

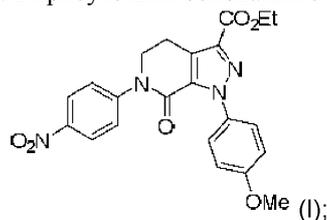
(2-3) возможно удаление растворителя частично или полностью из раствора, содержащего соединение формулы (IV);

(2-4) добавление этилацетата и обеспечение возможности осаждения соединения формулы (IV); и

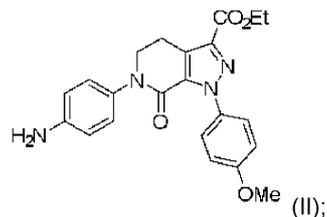
(2-5) возможно выделение осадка, содержащего соединение формулы (IV) или состоящего из него.

7. Способ по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что стадия (1) предоставления соединения формулы (III) включает

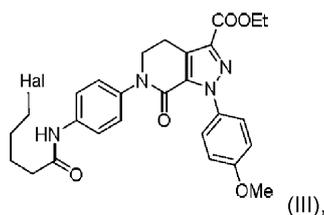
(А) приведение в контакт 3-хлор-1-(4-нитрофенил)-5,6-дигидропиридин-2(1H)-она и этил-2-хлор-2-(2-(4-метоксифенил)гидразоно)ацетата в присутствии основания с получением соединения формулы (I)



(В) восстановление соединения формулы (I) в присутствии водорода с получением соединения формулы (II)



(С) приведение в контакт соединения формулы (II) с 5-галогенвалероил-галогенидом с получением соединения формулы (III), при этом 5-галогенвалероил-галогенид представляет собой 5-хлорвалероилхлорид или 5-бромвалероилхлорид,



где Hal представляет собой Br или Cl.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что стадия (А) включает

(А-1) приведение в контакт 3-хлор-1-(4-нитрофенил)-5,6-дигидропиридин-2(1H)-она и этил-2-хлор-2-(2-(4-метоксифенил)гидразоно)ацетата в присутствии основания с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (I);

(А-2) обеспечение возможности осаждения соединения формулы (I) из реакционной смеси с получением смеси, содержащей осадок, содержащий соединение формулы (I) или состоящий из него;

(А-3) выделение осадка, содержащего соединение формулы (I) или состоящего из него, из смеси, содержащей осадок, содержащий соединение формулы (I) или состоящий из него;

(А-4) приведение в контакт выделенного осадка, содержащего соединение формулы (I) или состоящего из него, с водой с получением смеси, содержащей воду и соединение формулы (I);

(А-5) выделение соединения формулы (I) из смеси, содержащей воду и соединение формулы (I).

9. Способ по п.7, отличающийся тем, что стадия (В) представляет собой восстановление соединения формулы (I) в присутствии водорода и катализатора гидрирования с получением соединения формулы (II), при этом возможно, что катализатор гидрирования представляет собой катализатор гидрирования, содержащий один или более чем один металл, выбранный из группы платины (в частности, Pd или Pt) и Ni, в особенности катализатор гидрирования, содержащий Pd, еще более предпочтительно Pd/C, Pd/Al₂O₃ и их смеси, или отличающийся тем, что стадия (В) представляет собой восстановление соединения формулы (I) в присутствии водорода, катализатора гидрирования и растворителя с получением соединения формулы (II), при этом возможно, что данный растворитель представляет собой или содержит N,N-диметилформамид (DMFA).

10. Способ по любому из пп.7-9, отличающийся тем, что стадия (В) включает

(В-1) восстановление соединения формулы (I) в присутствии водорода с получением реакционной смеси, содержащей соединение формулы (II);

(В-2) приведение в контакт реакционной смеси, содержащей соединение формулы (II), с водой с получением смеси, содержащей воду и соединение формулы (II);

(В-3) возможно встряхивание, предпочтительно перемешивание, смеси, содержащей воду и соединение формулы (II);

(В-4) выделение соединения формулы (II) из смеси, содержащей воду и соединение формулы (II).

11. Способ по любому из пп.1-10, отличающийся тем, что стадия (3) представляет собой или включает приведение во взаимодействие соединения формулы (IV) с NH₃ в присутствии растворителя с получением аликсабана формулы (V).

12. Способ по любому из пп.2-11, отличающийся тем, что стадия (4) кристаллизации аликсабана формулы (V) состоит из или включает следующие стадии:

(а) предоставление смеси, содержащей аликсабан формулы (V) и растворитель, при первом давлении и первой температуре, при этом аликсабан формулы (V) по меньшей мере частично находится в нерастворенной форме при указанном первом давлении и указанной первой температуре в указанной смеси, содержащей аликсабан формулы (V), и при этом указанный растворитель представляет собой метанол или смесь растворителей, содержащую метанол и дихлорметан или состоящую из них;

(б) подвергание смеси, содержащей аликсабан формулы (V) и растворитель, воздействию второго давления и второй температуры, при этом указанным вторым давлением является давление, по меньшей мере на 100 Па превышающее первое давление;

(с) фильтрование смеси, полученной на стадии (б), с получением фильтрата;

(д) обеспечение возможности кристаллизации кристаллического аликсабана в смеси, полученной на стадии (б), при третьей температуре ниже указанной второй температуры и/или при третьем давлении ниже указанного второго давления или обеспечение возможности кристаллизации кристаллического аликсабана формулы (V) в фильтрате, полученном на возможной стадии (с), при третьей температуре ниже указанной второй температуры и/или при третьем давлении ниже указанного второго давления;

(е) выделение кристаллического аликсабана формулы (V); и

(ф) сушка выделенного кристаллического аликсабана формулы (V).

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что кристаллический аликсабан представляет собой полиморфную форму N-1 аликсабана.

14. Способ по п.12 или 13, отличающийся тем, что указанным вторым давлением является давление в диапазоне от 102 до 1300 кПа, возможно от 200 до 1000 кПа.

15. Способ по любому из пп.12-14, отличающийся тем, что растворитель представляет собой мета-

нол или смесь растворителей, содержащую метанол и дихлорметан или состоящую из них, при этом возможно, что смесь растворителей имеет массовое соотношение (метанол:дихлорметан) в диапазоне от 99:1 до 1:99, также возможно от 70:30 до 90:10, предпочтительно от 80:20 до 90:10, или отличающийся тем, что данный способ включает стадию, предшествующую стадии (а), при этом указанная стадия, предшествующая стадии (а), включает получение аписабана формулы (V) в присутствии метанола.

16. Способ по любому из пп.2-11, отличающийся тем, что стадия (4) кристаллизации аписабана формулы (V) состоит из или включает следующие стадии:

(а) предоставление раствора, содержащего аписабан формулы (V), растворенный в растворителе, при этом указанным растворителем является метанол или дихлорметан либо смесь растворителей, содержащая метанол и дихлорметан или состоящая из них;

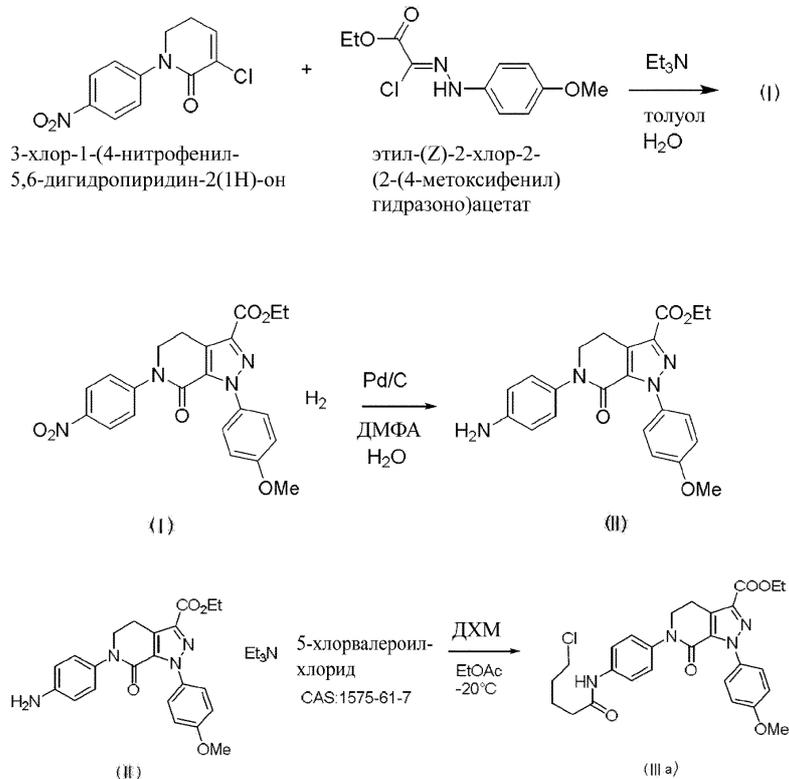
(б) добавление метанола в указанный раствор, содержащий аписабан формулы (V), для осаждения кристаллического аписабана формулы (V);

(с) выделение осажденного кристаллического аписабана формулы (V);

(д) суспендирование выделенного кристаллического аписабана формулы (V) в спирте с получением суспензии, содержащей кристаллический аписабан формулы (V);

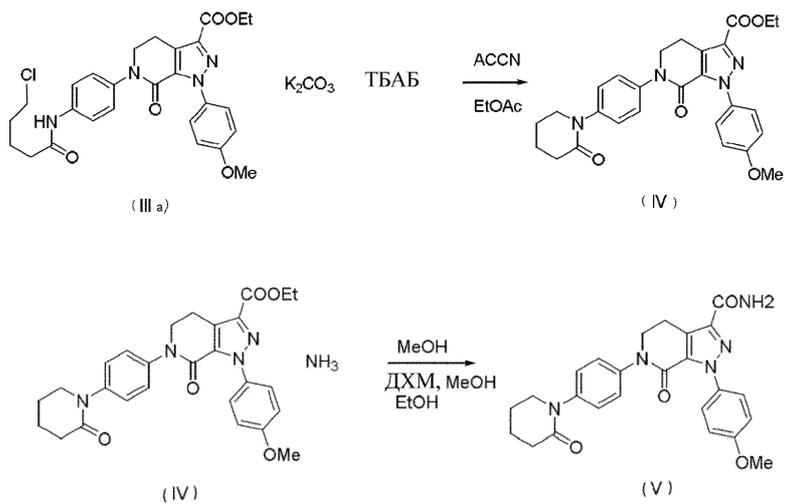
(е) выделение кристаллического аписабана формулы (V) из суспензии, содержащей кристаллический аписабан формулы (V); и

(ф) сушка выделенного кристаллического аписабана.

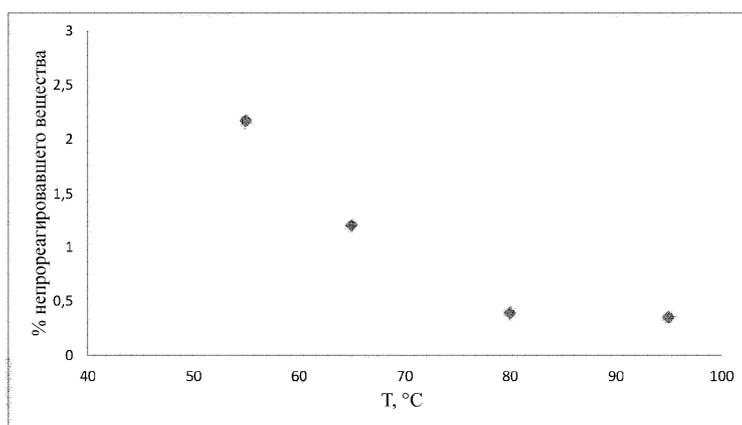


Фиг. 1А

044645

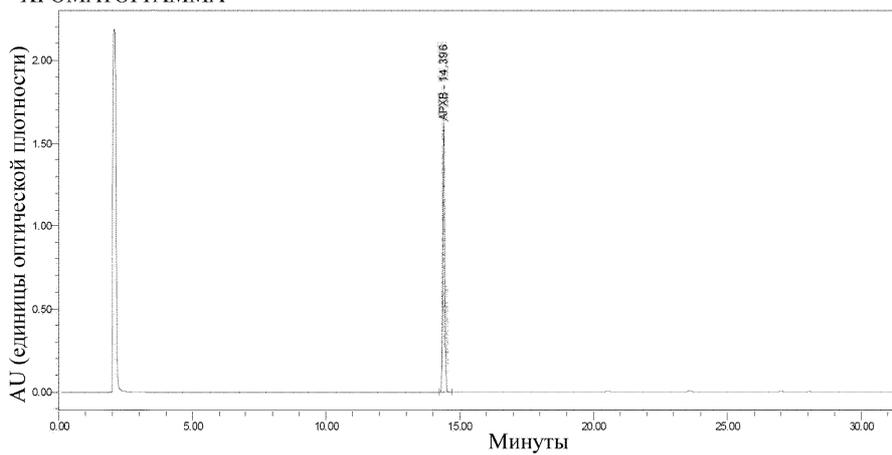


Фиг. 1В

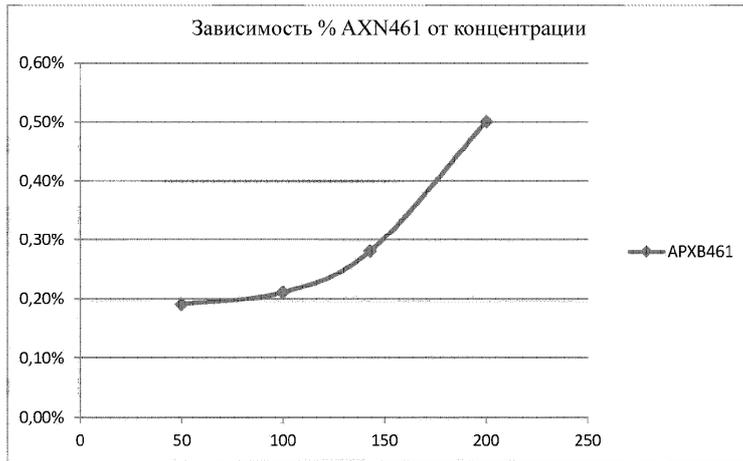


Фиг. 2

~ХРОМАТОГРАММА~



Фиг. 3



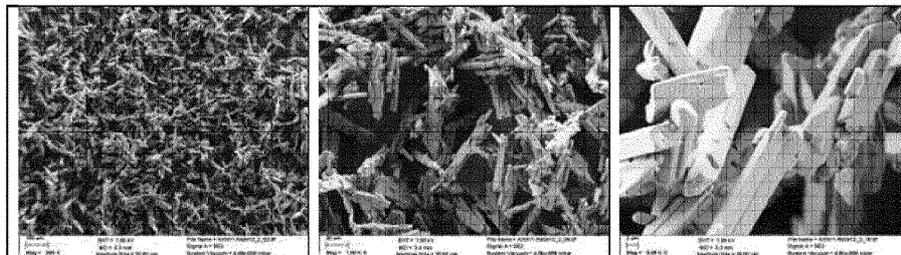
Фиг. 4



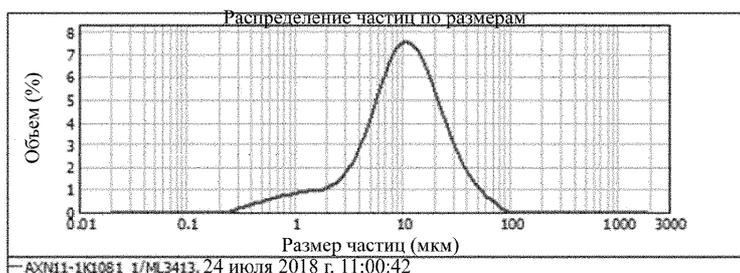
Фиг. 5



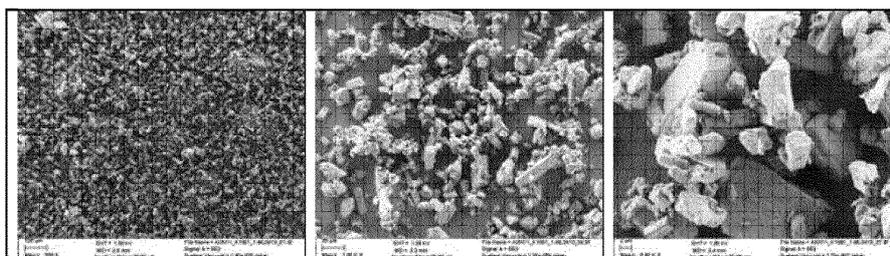
Фиг. 6-1



Фиг. 6-2



Фиг. 6-3



Фиг. 6-4

