

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **034656**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2020.03.03**

(51) Int. Cl. **C07D 413/14** (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201790891**

(22) Дата подачи заявки  
**2015.10.22**

**(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИМОРФА РИВАРОКСАБАНА**(31) **14460075.6**(32) **2014.10.22**(33) **EP**(43) **2017.08.31**(86) **PCT/EP2015/074538**(87) **WO 2016/062828 2016.04.28**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЗАКЛЯДЫ ФАРМАЦЕУТИЧНЕ  
ПОЛЬФАРМА С.А (PL)**

(72) Изобретатель:  
**Саголь Кароль, Козен-Сайног  
Магдалена (PL)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(56) WO-A1-2011012321  
WO-A1-2007039132  
WO-A1-2014096214

"Crystal line form of 4-{4-[(5S)-5-(aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}morpholin-3-one hydrochloride and crystal line forms of S-enantiomer and of racemic 5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophene-carboxamide", IP.COM JOURNAL, IP.com INC., WEST HENRI ET TA, NY, US, 5 August 2010 (2010-08-05), XP013143681, ISSN: 1533-0001 examples 3,4

ANI L. C. MALI ET AL.: " Facile approach for the synthesis of rivaroxaban using alternate synthon : reaction, crystallization and isolation in singlepot to achieve desired yield, quality and crystal form", SUSTAINABLE CHEMICAL PROCESSES, vol. 48, no. 1, 13 July 2015 (2015-07-13), page 5900, XP055230109, DOI: 10.1186/S40508-015-0036-3 the whole document

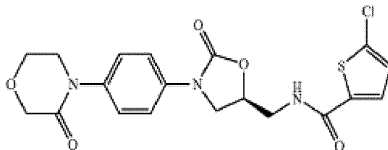
WO-A2-2015111076

(57) Изобретение относится к способу получения модификации I ривароксабана, включающему: (i) растворение ривароксабана в смеси растворителя (например, ТГФ) и антирастворителя (например, воды и/или толуола), в котором антирастворитель имеет более высокую температуру кипения, чем растворитель; (ii) удаление растворителя путем отгонки и (iii) сбор полученной модификации I ривароксабана.

**B1****034656****034656 B1**

Изобретение относится к способу кристаллизации, и более конкретно к получению кристаллической модификации I ривароксабана.

Ривароксабан это название (S)-5-хлор-N-{{2-оксо-3-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенил]-1,3-оксазолидин-5-ил]метил}-2-тиофенкарбоксамид, и он имеет следующую структуру:



Ривароксабан представляет собой прямой ингибитор фактора Ха ("хабан"). Он действует непосредственно на фактор X системы свертывания крови и, следовательно, может быть использован в качестве антикоагулянта. В ряде стран ривароксабан представлен на рынке как Xarelto® (Ксарелто) в качестве перорального антикоагулянта. Он показан для лечения различных тромбозмболических заболеваний (см., например, публикации WO 01/47949 (основной патент), WO 2004/060887 и WO 2007/039132).

Ривароксабан может быть получен способами, описанными в публикациях WO 01/47949 и WO 2004/060887. В публикации WO 01/47949 ривароксабан получают в виде кристаллической модификации I путем очистки сырого продукта с использованием колоночной хроматографии с элюентом в виде смеси дихлорметан/метанол. Дополнительно этот способ обсуждается в публикации WO 2007/039132. Модификация I имеет температуру плавления приблизительно 230°C и характерные ДСК, рентгеновскую порошковую дифрактограмму, ИК спектр, рамановский спектр, спектр дальней ИК области и спектр ближней ИК области, которые представлены на фигурах 1-6 публикации WO 2007/039132.

Характеристические пики представлены следующим образом.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) 2θ (°): 8,9, 12,0, 14,3, 16,5, 17,4, 18,1, 19,5, 19,9, 21,7, 22,5, 23,4, 24,1, 24,5, 24,7, 25,6, 26,4, 26,7, 30,0, 30,1 и 31,8.

ИК спектр (см<sup>-1</sup>): 564, 686, 708, 746, 757, 830, 846, 920, 991, 1011, 1056, 1077, 1120, 1146, 1163, 1219, 1286, 1307, 1323, 1341, 1374, 1411, 1429, 1470, 1486, 1517, 1546, 1605, 1646, 1669, 1737, 2867, 2895, 2936, 2976 и 3354.

Рамановский спектр (см<sup>-1</sup>): 84, 111, 642, 672, 687, 745, 779, 792, 1083, 1099, 1232, 1280, 1307, 1325, 1343, 1428, 1473, 1485, 1548, 1605, 1638, 1664, 1722, 2899, 2944, 2983 и 3074.

ИК спектр длинноволновой области (см<sup>-1</sup>): 82, 97, 138, 169, 179, 210, 226, 247, 272, 283, 298, 303, 350, 394, 417, 438, 458, 475 и 484.

ИК спектр коротковолновой области (см<sup>-1</sup>): 4082, 4142, 4170, 4228, 4299, 4376, 4429, 4479, 4633, 4791, 4877, 4907, 5081, 5760, 5885, 6002, 6441, 6564, 8473 и 8833.

Недостаток методик, представленных в публикациях WO 01/47949 и WO 2004/060887, состоит в том, что для получения модификации I требуется колоночная хроматография. Колоночная хроматография не является технологией приемлемой для перехода к промышленной операции. Публикация WO 2005/068456 раскрывает очистку ривароксабана путем перекристаллизации из уксусной кислоты. Однако о полиморфной форме не сообщается. Кроме того, уксусную кислоту трудно удалять из конечного продукта, и она реагирует с ривароксабаном при хранении, давая нежелательные примеси в продукте.

Публикация WO 2007/039132 раскрывает другие методики для очистки ривароксабана, но они не дают требуемой модификации I. Продукты представляют собой другие формы твердого состояния, включая модификацию II, модификацию III, аморфную форму, гидратную форму, сольват с N-МП (NMP) и соединение включения с ТГФ.

Сохраняется потребность в данной области техники в более эффективном способе получения модификации I.

Таким образом, настоящее изобретение предлагает способ получения модификации I ривароксабана, включающий:

(i) растворение ривароксабана в смеси растворителя и антирастворителя, где антирастворитель имеет более высокую температуру кипения, чем растворитель;

(ii) удаление растворителя путем отгонки и

(iii) сбор полученной модификации I ривароксабана.

Установлено, что этот способ дает модификацию I ривароксабана с высоким выходом и высокой чистотой без обращения к колоночной хроматографии или без использования уксусной кислоты.

Далее настоящее изобретение будет описано со ссылкой на сопровождающие чертежи, на которых:

фиг. 1 показывает спектр XRPD для продукта примера 1;

фиг. 2 показывает ДСК следов для продукта примера 1;

фиг. 3 показывает ИК спектр продукта примера 1; и

фиг. 4 показывает совмещение спектров XRPD для продуктов примеров 9 ("партия 390612") и 10 ("партия 470612").

На стадии (i) настоящего способа ривароксабан растворяют в смеси растворителя и антирастворителя. Растворитель предпочтительно обеспечивает растворимость по меньшей мере 1 г ривароксабана в

200 мл растворителя. Растворимость может быть определена в любой момент по усмотрению и включая растворимость при кипячении растворителя с обратным холодильником, предпочтительно при кипячении с обратным холодильником. Подходящие растворители включают ТГФ и/или ацетон. Наиболее предпочтительно растворителем является ТГФ. Чтобы обеспечить легкую отгонку, растворитель предпочтительно имеет температуру кипения при атмосферном давлении меньше чем (без включения) 100°C.

Антирастворитель предпочтительно является смешиваемым с растворителем и не должен быть растворителем для ривароксабана. То есть, растворимость составляет меньше чем 1 г в 200 мл растворителя, что также можно определить в любой момент по усмотрению и включая температуру кипения растворителя с обратным холодильником, предпочтительно при кипячении с обратным холодильником. Подходящими антирастворителями являются толуол и/или вода. Наиболее предпочтительно антирастворитель представляет собой смесь толуола и воды. Чтобы обеспечить отгонку, антирастворитель должен иметь температуру кипения выше, чем растворитель, при измерении при одном и том же давлении, например, при атмосферном давлении. Предпочтительно антирастворитель или смесь антирастворителей имеет температуру кипения по меньшей мере на 10°C выше, чем у растворителя или смеси растворителей, при измерении при одном и том же давлении, например, при атмосферном давлении. Во избежание двусмысленности атмосферным давлением считают давление 101325 Па.

Для содействия растворению смесь растворитель/антирастворитель предпочтительно нагревают, и наиболее предпочтительно смесь растворитель/антирастворитель нагревают при кипячении с обратным холодильником.

Нижний предел отношения ривароксабана к растворителю определяется растворимостью ривароксабана в растворителе при любой заданной температуре. Растворитель должен присутствовать в достаточном количестве, чтобы растворить ривароксабан. Раствор может быть нагрет, как правило, при кипячении с обратным холодильником, чтобы способствовать растворению. Верхний предел менее важен, но количество растворителя предпочтительно сводить к минимуму по экономическим причинам. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения растворителем является ТГФ и отношение ривароксабана к ТГФ составляет 1:50-200 мас./об., более предпочтительно 1:95-110 мас./об., наиболее предпочтительно 1:100 мас./об.

В другом предпочтительном варианте осуществления растворителем является ТГФ, а антирастворитель представляет собой смесь толуола и воды. Предпочтительно соотношение ТГФ и смеси толуола и воды составляет от 5:1 до 1:1 об./об.

В идеальном случае растворителем является ТГФ, антирастворитель представляет собой смесь толуола и воды, а отношение ривароксабана к ТГФ, к толуолу и к воде составляет 1 к 50-200, к 10-50 и к 10-50 мас./об./об./об. Наиболее предпочтительным является соотношение 1:100:19:50 мас./об./об./об.

На стадии (ii) растворитель удаляют путем отгонки. На стадии отгонки предпочтительно удаляют, по меньшей мере, 95% растворителя, более предпочтительно удаляют весь растворитель. После удаления растворителя реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры (то есть 20°C), хотя она может быть охлаждена ниже, например, до 0°C.

На стадии (iii) полученную модификацию I ривароксабана предпочтительно собирают фильтрованием. Затем ее, как правило, промывают антирастворителем(ями) и сушат. Соотношение растворителей в дистилляте может быть измерено, а дистиллят может быть рециркулирован в процесс кристаллизации при соответствующей корректировке соотношения растворитель/антирастворитель, если это приемлемо.

Данный способ является простым и может быть проведен даже с загрязненным источником ривароксабана. Таким образом, этот способ включает вариант осуществления, в котором ривароксабан не подвергается колоночной хроматографии. Действительно, ривароксабан может быть предоставлен в качестве исходного материала для данного способа получения в виде сырого ривароксабана, имеющего содержание примесей до 10 мас.%, например 0,10-10 мас.%.

Если в исходном материале присутствуют какие-либо окрашенные примеси, раствор ривароксабана можно обработать с целью обесцвечивания углем, а затем профильтровать для удаления угля.

Ривароксабан используют для лечения тромбоземболических заболеваний. Тромбоземболические заболевания определены более подробно в публикации WO 2007/039132. Они включают инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) и без подъемом сегмента ST (non-STEMI), стабильную стенокардию, нестабильную стенокардию, реокклюзии и рестенозы после коронарных вмешательств, таких как ангиопластика или аорто-коронарное шунтирование, окклюзионные заболевания периферических артерий, легочные эмболии, тромбозы глубоких вен и тромбозы почечных вен, транзиторные ишемические атаки, тромботический и тромбоземболический мозговой инсульт, церебральную ишемию, инсульт и системные тромбоземболии и ишемии у пациентов с острой, периодической или непреходящей сердечной аритмией, например, с предсердной фибрилляцией, и у пациентов, которые подвергается кардиоверсии; кроме того, в случае пациентов с заболеваниями сердечных клапанов или с искусственными сердечными клапанами, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (DIC), микроангиопатической гемолитической анемией, экстракорпоральным кровообращением, например, гемодиализом, и с протезами сердечных клапанов, атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями и воспалительными заболеваниями, такими как ревматические заболевания опорно-двигательной системы, болезнь Альцгеймера, ингибировани-

ем роста опухоли и образования метастаз, при микроангиопатии, возрастной макулярной дегенерации, диабетической ретинопатии, диабетической нефропатии и других микрососудистых заболеваний, а также для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений, например, венозных тромбоэмболии, у онкологических больных, в частности у тех, кто подвергается сравнительно большим хирургическим вмешательствам и химической/лучевой терапии, для предупреждения свертываемости крови *ex vivo*, например, для консервирования продуктов крови и плазмы, для очистки/предварительной обработки катетеров и других вспомогательных медицинских средств и оборудования, для покрытия искусственных поверхностей медицинских приспособлений и оборудования, используемых *in vivo* или *ex vivo* или в биологических образцах, которые содержат фактор Ха. Ривароксабан также может быть использован для предупреждения свертывания крови в пробирке, в частности в консервантах крови или биологических образцах, которые содержат фактор Ха.

Соответственно, настоящее изобретение также включает способ получения стандартной дозированной лекарственной формы ривароксабана, включающий стадии получения модификации I ривароксабана, как описано в настоящем документе, и объединения модификации I ривароксабана с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями. Ривароксабан, как правило, вводят перорально, и поэтому дозированная лекарственная форма предпочтительно представляет собой пероральную лекарственную форму, наиболее предпочтительно таблетку. В таком случае способ дополнительно включает стадию таблетирования. Пероральная дозированная лекарственная форма может представлять собой таблетку с покрытием или без покрытия и может быть изготовлена с использованием стандартных методов, известных в данной области техники.

В случае перорального введения доза обычно составляет от 0,01 до 100 мг/кг, предпочтительно от 0,01 до 20 мг/кг и наиболее предпочтительно от 0,1 до 10 мг/кг.

Настоящее изобретение далее будет описано со ссылкой на приведенные ниже примеры, которые не предназначены для ограничения изобретения.

### Примеры

#### Пример 1.

Ривароксабан (13,5 г) добавляют к 1350 мл ТГФ. Добавляют 675 мл воды и 250 мл толуола и смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником до растворения ривароксабана. Добавляют активированный уголь. Соотношение ривароксабана, ТГФ, воды и толуола составляет 1:100:50:18,75 масс./об./об./об. Смесь фильтруют и ТГФ удаляют путем отгонки при температуре 65-75°C (которая находится между температурой кипения ТГФ, 64-66°C, и температурой кипения азеотропа толуол/вода, 84°C). Ривароксабан кристаллизуется во время процесса отгонки. Кристаллы отфильтровывают, получают 11,7 г ривароксабана (выход 86,5%). Кристаллический ривароксабан имеет температуру плавления 230°C и чистоту по данным ВЭЖХ 99,94%.

Образец измельчают и проводят XRPD. Спектр показан на фиг. 1. Спектр XRPD получают с использованием дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD в геометрии Брэгга-Брентано, детектор X'Celerator RTMS. Прибор использует излучение Cu K-альфа (0,15418740 нм) с интервалом сканирования 1,9990-40,0004° и величиной шага 0,0167°.

Характеристичные дифракционные линии при  $2\theta$  (°) : 16,5, 19,5, 22,5 и 23,4.

Также используют дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) и инфракрасную спектроскопию, и ДСК следов и ИК спектр показаны на фиг. 2 и 3, соответственно.

ДСК проводят с использованием прибора DSC822e Mettler-Toledo при скорости нагрева 10,0°C/мин.

ИК спектры получены в соответствии Ph.Eur. (2.2.24.) и USP <197K> с использованием метода диска KBr. Прибор представляет собой Avatar 370 FT-IR Thermo-Nicolet. Перечень ИК пиков включает (см<sup>-1</sup>) : 416, 455, 483, 501, 564, 587, 607, 640, 671, 685, 707, 731, 745, 756, 775, 813, 828, 846, 864, 920, 930, 946, 991, 1011, 1023, 1055, 1076, 1098, 1120, 1145, 1163, 1210, 1219, 1285, 1307, 1323, 1340, 1373, 1409, 1429, 1469, 1486, 1517, 1546, 1605, 1646, 1669, 1737, 2867, 2936, 2976, 3023, 3066, 3354 и 3442. Характеристические пики находятся при (см<sup>-1</sup>) : 564, 685, 707, 745, 756, 828, 846, 920, 991, 1011, 1055, 1076, 1120, 1145, 1163, 1219, 1285, 1307, 1323, 1340, 1373, 1409, 1429, 1469, 1486, 1517, 1546, 1605, 1646, 1669, 1737, 2867, 2936, 2976 и 3354.

Также проводят Рамановскую спектроскопию. Спектры получают с помощью Thermo Nicolet Almega XR. Спектры соответствуют модификации I.

#### Пример 2.

Ривароксабан (16 г) добавляют к 1600 мл ТГФ. Добавляют воду (800 мл) и толуол (300 мл) и смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником до растворения ривароксабана. Соотношение ривароксабана, ТГФ, воды и толуола составляет 1:100:50:18,75 масс./об./об./об. Затем следует методике, представленной в примере 1, получают 13,5 г ривароксабана (выход 84,4%).

Модификацию I ривароксабана характеризуют, как описано в примере 1.

#### Примеры 3-15.

Повторяют методику примера 1 с различным количеством ривароксабана, растворителей и антирастворителей. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Пример №	Ривароксабан (г)	Растворитель (мл)	Выход (%)	Чистота по ВЭЖХ (%)	Примечание
3*	1,5	Дихлорметан, 200 Вода, 30	НО	98,70	Ривароксабан нерастворим в дихлорметане
4*	1,0	Метанол, 200	НО	99,66	Ривароксабан нерастворим в метаноле
5*	1,0	Толуол, 200	НО	97,93	Ривароксабан нерастворим в толуоле
6	0,5	Ацетон, 200 Вода, 50 Толуол, 50	71	99,82	Модификация I в соответствии с XRPD
7*	0,5	ТГФ, 160	44	97,54	XRPD не соответствует модификации I
8*	0,5	Метил-ТГФ, 200	НО	98,17	Ривароксабан нерастворим в Ме-ТГФ
9	0,5	ТГФ, 50 Вода, 25 Толуол, 25 (1/100/50/50)	80	99,82	Модификация I в соответствии с XRPD (см. ФИГ. 4)
10	2,0	ТГФ, 200 Вода, 100 Толуол, 100 (1/100/50/50)	90	99,75	Модификация I в соответствии с XRPD (см. ФИГ. 4)
11	12	ТГФ, 1200 Вода, 600 Толуол, 225 (1/100/50/18,75)	75	99,82	Модификация I в соответствии с XRPD
12	14	ТГФ, 1400 Вода, 700 Толуол, 260 (1/100/50/18,6)	100	99,88	Модификация I в соответствии с XRPD
13	8,0	ТГФ, 800 Вода, 400 Толуол, 150 (1/100/50/18,75)	81,30	99,70	Модификация I, в соответствии с XRPD
14	8,0	ТГФ, 800 Вода, 400 Толуол, 150 (1/100/50/18,75)	83,39	99,74	Модификация I в соответствии с XRPD
15	8,0	ТГФ, 800 Вода, 400 Толуол, 150 (1/100/50/18,75)	87,40	99,76	Модификация I в соответствии с XRPD

\* Сравнительный пример, а не пример изобретения. НО - не определено.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения модификации I ривароксабана, характеризующегося пиками порошковой рентгеновской дифракции при  $2\theta$  (°): 16,5, 19,5, 22,5 и 23,4 включающий:

(i) растворение ривароксабана в смеси растворителя и антирастворителя, где антирастворитель имеет более высокую температуру кипения, чем растворитель, и нагревание смеси растворителя/антирастворителя, где растворителем является тетрагидрофуран (ТГФ) и/или ацетон и антирастворителем является толуол и/или вода;

(ii) удаление растворителя путем отгонки; и

(iii) сбор полученной модификации I ривароксабана.

2. Способ по п.1, в котором растворителем является ТГФ и антирастворитель представляет собой смесь толуола и воды.

3. Способ по п.1 или п.2, в котором смесь растворитель/антирастворитель нагревают с обратным холодильником.

4. Способ по п.3, в котором после удаления растворителя смесь охлаждают до комнатной температуры.

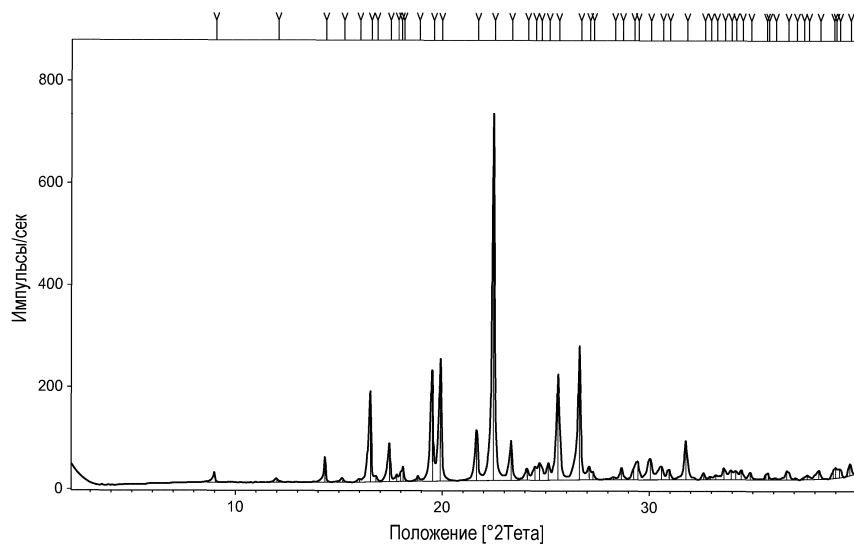
5. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором растворителем является ТГФ и соотношение ривароксабана и ТГФ составляет 1:50-200 мас./об.

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором растворителем является ТГФ, антирастворитель представляет собой смесь толуола и воды и соотношение ТГФ и смеси толуола и воды составляет от 5:1 до 1:1 об./об.

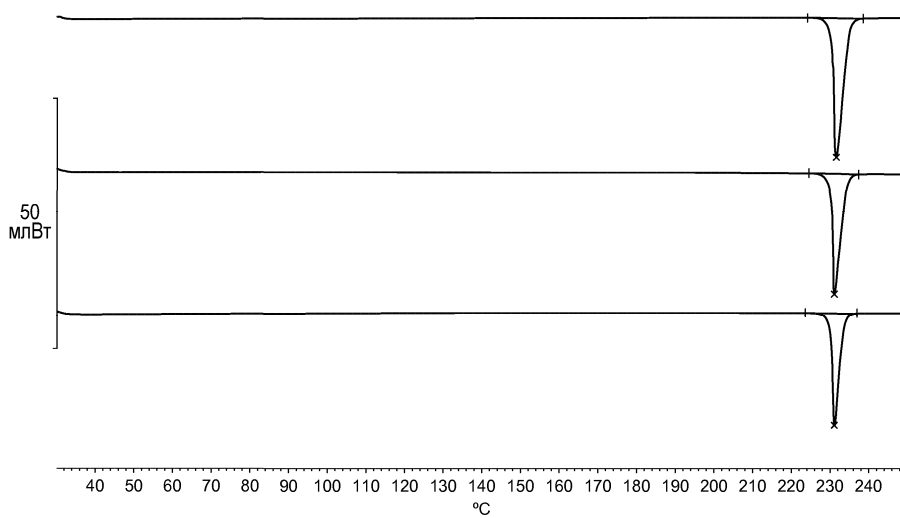
7. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором растворителем является ТГФ, антирастворитель представляет собой смесь толуола и воды и соотношение ривароксабана, ТГФ, толуола и воды составляет от 1 к 50-200, к 10-50 и к 10-50 мас./об./об./об.

8. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором полученную модификацию I ривароксабана собирают фильтрованием.

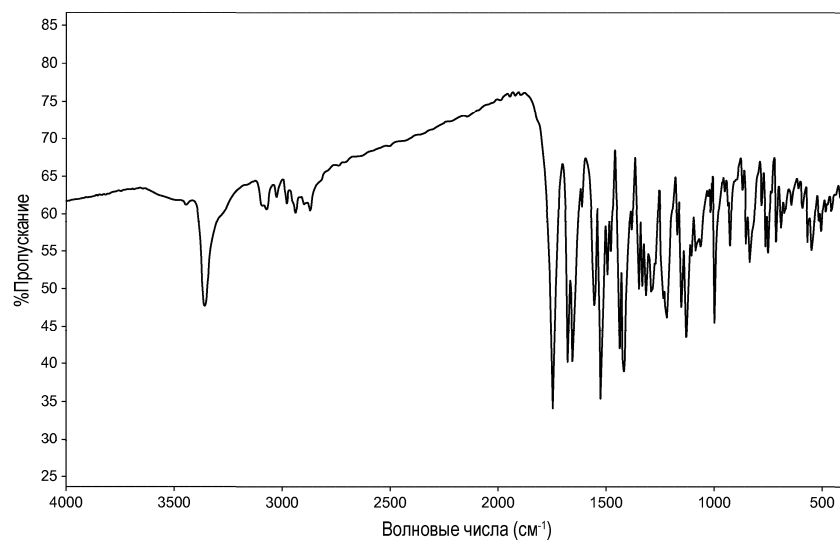
034656



Фиг. 1

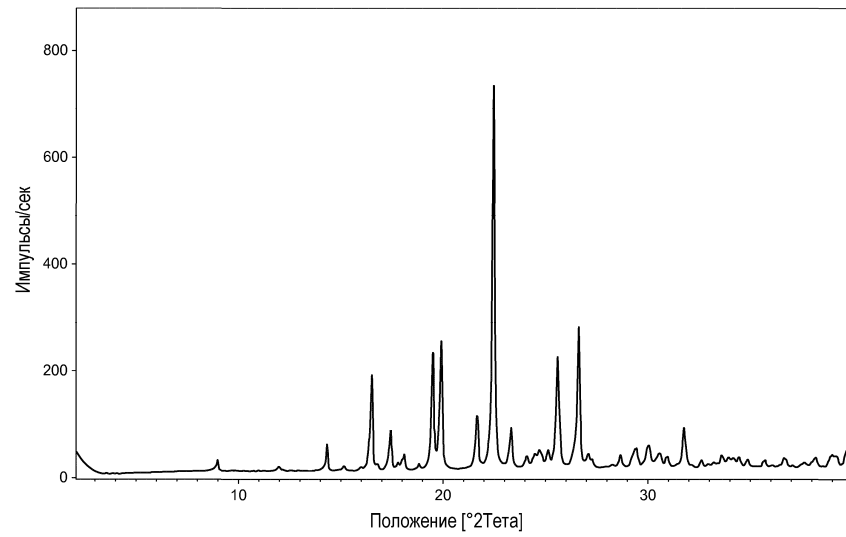


Фиг. 2



Фиг. 3

034656



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2

---