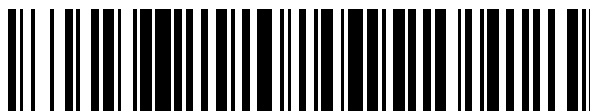


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 190**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.02.2008 E 08712139 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.06.2014 EP 2123656**

54 Título: **Procedimiento de producción de clorhidrato de prasugrel de alta pureza**

30 Prioridad:

02.03.2007 JP 2007053093

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

20.08.2014

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (50.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP y
UBE INDUSTRIES, LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

MIYATA, HIROYUKI;
WADA, YUKINORI y
YOKOTA, NAOYUKI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 487 190 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

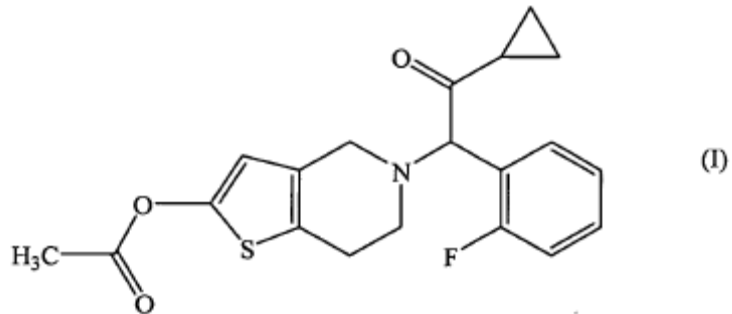
Procedimiento de producción de clorhidrato de prasugrel de alta pureza

Campo técnico

La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de clorhidrato de prasugrel de alta pureza.

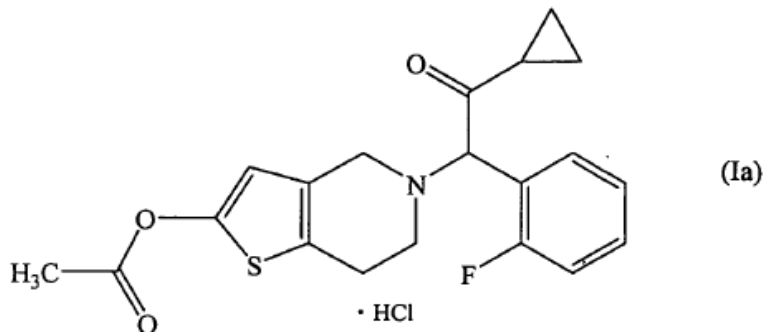
5 **Técnica antecedente**

El compuesto que tiene la fórmula:

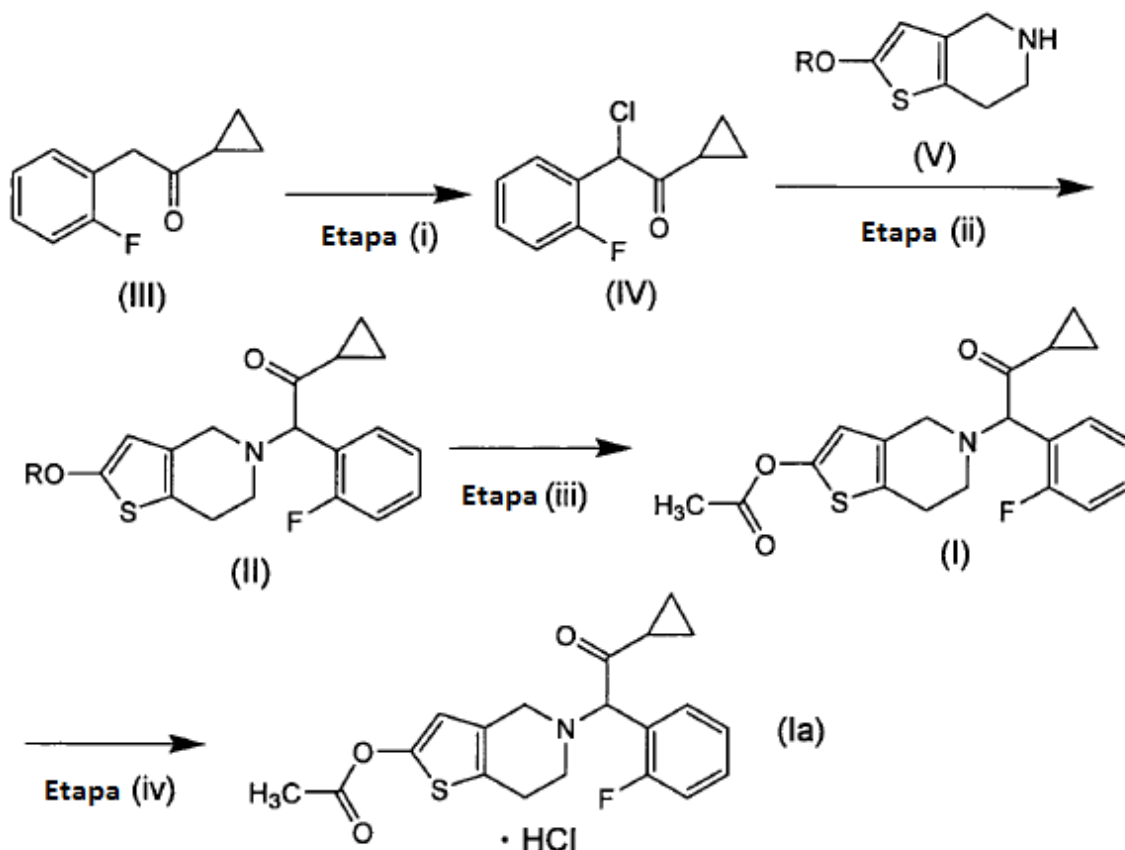


10 es bien conocido como prasugrel. El prasugrel y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se conocen por tener una actividad inhibidora de agregación de plaquetas y son útiles como principio activo de un medicamento (en particular, un agente antitrombótico o antiembólico). (Documento de Patente 1 ó 2). Sin embargo, el uso de prasugrel, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma de medicamento requiere una técnica para producir prasugrel o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de alta pureza.

El clorhidrato de prasugrel representado por la fórmula:



15 se puede producir por medio del procedimiento de producción siguiente. El Documento de Patente 3 desvela las etapas (i) a (iii), y el Documento de Patente 2 desvela la etapa (iv). Sin embargo, ninguno de estos Documentos de Patente describe el subproducto CATP.



En las fórmulas, R representa un grupo de protección del grupo hidroxilo.

Documento de Patente1: Patente japonesa abierta a consulta por el público nº Hei 6-41139

Documento de Patente2: Patente japonesa abierta a consulta por el público nº 2002-145883

5 Documento de Patente3: Publicación internacional nº WO96/11203

Divulgación de la invención

Problemas a resolver por la invención

10 Los presentes inventores han encontrado que la producción a gran escala de clorhidrato de prasugrel por medio del procedimiento anterior hace que el producto final se contamine con el subproducto de CATP, que no se conocía previamente.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para producir clorhidrato de prasugrel de alta pureza con un contenido reducido de subproductos tales como CATP.

Medios para resolver los problemas

15 Como resultado de estudios intensivos sobre un procedimiento para producir clorhidrato de prasugrel de alta pureza con un contenido reducido de impurezas tales como el subproducto de CATP, los presentes inventores han descubierto que la temperatura de reacción se puede controlar en la etapa de cloración según la etapa (i) del procedimiento de producción anterior para reducir el contenido del subproducto de CATP en el clorhidrato de prasugrel como el compuesto final deseado. consíguelo coal es conseguido por la presente invención.

20 Para las condiciones de reacción en la etapa de cloración según la etapa (i), la Publicación Internacional Nº WO96/11203 describe en los ejemplos de referencia 12-1 y 12-2 que un agente de cloración "se añadió gota a gota, mientras que la temperatura del líquido se mantenía para que estuviera por debajo de 5°C. Después de que la temperatura del líquido se elevara gradualmente a temperatura ambiente (20°C), la mezcla se dejó reaccionar bajo agitación durante 1,5 horas". Por lo tanto, la temperatura de reacción después de la adición opcionalmente gota a

5 gota, del agente de cloración se ha considerado previamente para que sea preferiblemente temperatura ambiente o superior. Por el contrario, la presente invención ha posibilitado la reducción del contenido del subproducto de CATP en el compuesto de clorhidrato de prasugrel final deseado mediante el control de la temperatura de reacción a valores bajos después de la adición, opcionalmente gota a gota, del agente de cloración, así como la temperatura durante la adición, opcionalmente gota a gota, del agente cloración.

La presente invención proporciona un procedimiento para producir clorhidrato de prasugrel, caracterizado por controlar la temperatura de reacción en la etapa (i) de las etapas de producción anteriores (i) a (iv).

La presente invención es:

(1) Un procedimiento para producir clorhidrato de prasugrel, que comprende las etapas de:

- 10 (i) clorar el compuesto (III) por medio de la adición de un agente de cloración a éste en un disolvente.
- (ii) hacer reaccionar el compuesto resultante (IV) con el compuesto (V) o sal del mismo en un disolvente en presencia de una base;
- 15 (iii) acetilar el compuesto resultante (II) haciendo reaccionar un agente de acetilación con éste en un disolvente en presencia de una base y un catalizador de acilación; y
- (iv) añadir ácido clorhídrico al compuesto resultante (I) en un disolvente, produciendo de este modo clorhidrato de prasugrel,

caracterizado porque en la etapa (i), la temperatura durante la adición del agente de cloración es de -20°C a 5°C y la temperatura de reacción después de la adición del agente de cloración es de -20°C a 5°C;

20 (2) Un procedimiento como se describe en el punto (1) **caracterizado porque**, en la etapa (i), la temperatura durante la adición del agente de cloración es de -10°C a 5°C y la temperatura de reacción después de la adición del agente de cloración es de -10°C a 5°C;

(3) Un procedimiento como se describe en el punto (1) **caracterizado porque**, en la etapa (i), la temperatura durante la adición del agente de cloración es de -5°C a 5°C y la temperatura de reacción después de la adición del agente de cloración es de -5°C a 5°C;

25 (4) Un procedimiento como se describe en uno cualquiera de los puntos (1) a (3), caracterizado porque el agente de cloración se añade gota a gota,

(5) Un procedimiento como se describe en uno cualquiera de los puntos (1) a (4) caracterizado porque el ácido clorhídrico se añade gota a gota;

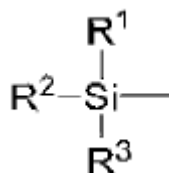
30 (6) Un procedimiento como se describe en uno cualquiera de los puntos (1) a (5), caracterizado porque la temperatura de postratamiento después del final de la reacción en la etapa (i) es de -20°C a 15°C;

(7) Un procedimiento como se describe en uno cualquiera de los puntos (1) a (5), caracterizado porque la temperatura de postratamiento después del final de la reacción en la etapa (i) es de -10°C a 15°C;

35 (8) Un procedimiento como se describe en uno cualquiera de los puntos (1) a (5), caracterizado porque la temperatura de postratamiento después del final de la reacción en la etapa (i) es de 0°C a 15°C;

(9) Un procedimiento como se describe en uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que el agente de cloración es gas cloruro;

(10) Un procedimiento como se describe en uno cualquiera de los puntos (1) a (9), en el que R es un grupo representado por la fórmula general;



40 en la que R¹, R² y R³ representan independientemente un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono o un grupo arilo;

(11) Un procedimiento como se describe en el punto (10) en el que R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo fenilo;

(12) Un procedimiento como se describe en uno cualquiera de los puntos (1) a (9), en el que R es un grupo terc-butildimetilsililo;

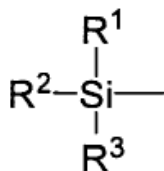
5 (13) Un procedimiento como se describe en uno cualquiera de los puntos (1) a (12), caracterizado porque el compuesto resultante (II) se recristaliza a partir de éteres o nitrilos en la etapa (ii);

(14) Un procedimiento como se describe en uno cualquiera de los puntos (1) a (12), caracterizado porque el compuesto resultante (II) se recristaliza a partir de acetonitrilo en la etapa (ii);

10 (15) Un procedimiento como se describe en uno cualquiera de los puntos (1) a (14), en el que el agente de acetilación es anhídrido acético;

(16) Un procedimiento como se describe en uno cualquiera de los puntos (1) a (15), caracterizado porque el compuesto resultante (1) obtenido en la etapa (iii) se usa en la siguiente etapa (iv) sin purificación;

De acuerdo con la presente invención, el "grupo de protección para un grupo hidroxilo" no está particularmente limitado siempre que pueda proteger de forma estable el grupo hidroxilo en la reacción, y se refiere específicamente a un grupo de protección capaz de ser escindido por una etapa química tal como hidrogenólisis, hidrólisis, electrolisis y fotólisis. El grupo de protección puede ser, por ejemplo, un grupo acilo alifático que incluye un grupo alcanilo: tales como grupo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, pivaloilo, valerilo, isovalerilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, 3-metilnonanoilo, 8-metilnonanoilo, 3-etiloctanoilo, 3,7-dimetiloctanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, 1-metilpentadecanoilo, 14-metilpentadecanoilo, 13,13-dimetiltetradecanoilo, heptadecanoilo 15-metilhexadecanoilo, octadecanoilo, 1-metilheptadecanoilo, nonadecanoilo, eicosanoilo o henaicosanoilolo, un grupo alquilcarbonilo sustituido con un grupo carboxi, tal como un grupo succinoilo, glutaroilo o adipoilo, un grupo alquilcarbonilo sustituido con un átomo(s) de halógeno, tal como un grupo cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo, un grupo hidrocarburo-carbonilo saturado cíclico, tal como un grupo ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, cicloheptilcarbonilo o ciclooctilcarbonilo, un grupo alquilcarbonilo sustituido con un grupo alcoxi inferior, tal como un grupo metoxiacetilo, o un grupo alquilcarbonilo insaturado, tal como un grupo (E)-2-metil-2-butenilo; un grupo acilo aromático que incluye un grupo arilcarbonilo, tal como un grupo benzoilo, α -naftoilo, β -naftoilo, piridoilo, tienoilo o furoilo, un grupo halogenoarilcarbonilo, tal como un grupo 2-bromobenzoilo o 4-clorobenzoilo, un grupo arilcarbonilo sustituido con un grupo(s) alquilo inferior, tal como un grupo 2,4,6-trimetilbenzoilo o 4-toluoilo, un grupo arilcarbonilo alcoxilado inferior tal como un grupo 4-anisoilo, un grupo arilcarbonilo sustituido con un grupo carboxi, tal como un grupo 2-carboxibenzoilo, 3-carboxibenzoilo o 4-carboxibenzoilo, un grupo arilcarbonilo nitrado, tal como un grupo 4-nitrobenzoilo o 2-nitrobenzoilo, un grupo arilcarbonilo sustituido con un alcoxicarbonilo inferior, tal como un grupo 2-(metoxicarbonil)benzoilo, o un grupo arilcarbonilo sustituido con un arilo, tal como un grupo 4-fenilbenzoilo; un grupo carboniloalquilo que incluye un grupo oxidioxolenilmetilo, tal como un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo o (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo; un residuo de sal de semi éster de ácido succínico; un residuo de sal de éster de ácido fosfórico; un residuo formador de ésteres tal como un aminoácido; un grupo carbamoilo; un grupo carbamoilo sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior; un grupo carboniloxi-alquiloalquilo tal como un grupo pivaloiloalquiloalquilo; o un grupo sililo, tal como un grupo trimetilsililo, trietilsililo, tripropilsililo, triisopropilsililo, terc-butildimetilsililo o terc-butildifenilsililo. Entre estos grupos de protección, se prefieren los grupos sililo; más preferido es un grupo representado por la fórmula general:



45 en la que R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 carbonos o un grupo arilo y son preferiblemente independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 carbonos o un grupo fenilo; y todavía más preferido es un grupo terc-butildimetilsililo.

De acuerdo con la presente invención, el "grupo alquilo que tiene de 1 a 10 carbonos" puede ser un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 carbonos, tales como, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo (incluyendo un isómero del mismo), un grupo butilo (cada isómero del mismo), un grupo pentilo (incluyendo cada isómero del mismo), un grupo hexilo (incluyendo cada isómero del mismo), un grupo heptilo

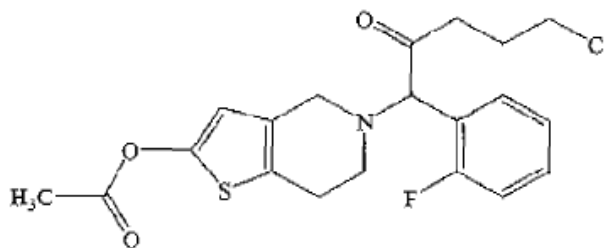
(incluyendo cada isómero del mismo), un grupo octilo (incluye incluyendo cada isómero del mismo), un grupo nonilo (incluyendo cada isómero del mismo) o un grupo decilo (incluyendo cada isómero del mismo). Preferiblemente, es un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 carbonos; más preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo (incluyendo un isómero del mismo) o un grupo butilo (incluyendo cada isómero del mismo); y aún más preferiblemente un grupo metilo o un grupo terc-butilo.

De acuerdo con la presente invención, el "grupo arilo" es, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo toliilo, un grupo xililo, un grupo bifenilo, un grupo naftilo, un grupo antrilo, o un grupo fenantrilo, y es preferiblemente un grupo arilo que tiene de 6 a 8 carbonos, más preferiblemente un grupo fenilo.

El compuesto producido por el procedimiento de la presente invención puede tener un carbono asimétrico en la molécula; pueden ser isómeros ópticos (incluyendo diastereómeros) basados en estos, que también están abarcados por el compuesto producido por el procedimiento de la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, una sal del compuesto (V) puede ser, por ejemplo, una sal de ácido mineral tal como un clorhidrato o sulfato; un sulfonato orgánico tal como p-toluenosulfonato o metanosulfonato; o un carboxilato orgánico tal como un acetato o propionato. Se prefieren las sales de ácidos minerales o sulfonatos orgánicos y se prefiere más un clorhidrato o un p-toluenosulfonato.

De acuerdo con la presente invención, "CATP" es 2-acetoxi-5-[5-cloro-1-(2-fluorofenil)-2-oxopentil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina representado por la fórmula:



Existe un carbono asimétrico en CATP de acuerdo con la presente invención y los isómeros ópticos pueden estar presentes basados en éste; cualquiera de los isómeros y mezclas de los mismos también están abarcados por CATP de acuerdo con la presente invención.

Efecto de la invención

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un procedimiento para producir clorhidrato de prasugrel de alta pureza con un contenido reducido de impurezas tales como el subproducto de CATP. En particular, la presente invención permite que el subproducto de CATP reduzca en gran medida en comparación con otros subproducto estructuralmente similares.

Breve Descripción de los Dibujos

La Figura 1 es una cromatografía líquida del clorhidrato de prasugrel obtenido en el Ejemplo 1;

La Figura 2 es una cromatografía líquida del clorhidrato de prasugrel obtenido en el Ejemplo 2; y

La Figura 3 es una cromatografía líquida del clorhidrato de prasugrel obtenido en el Ejemplo de Referencia 1.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

El compuesto (III) usado como material de partida en la etapa (i) de la presente invención se puede producir por medio del procedimiento descrito en la Publicación Internacional N^o WO96/11203.

El compuesto (V) usado como material de partida en la etapa (ii) de la presente invención se puede producir por medio el procedimiento descrito, por ejemplo, en la Publicación Internacional N^o WO96/11203.

Un procedimiento que realiza la presente invención para producir clorhidrato de prasugrel de alta pureza es como sigue.

Etapa (i)

Esta etapa es una etapa que implica la cloración del compuesto (III) por medio de la adición de un agente de cloración al mismo, opcionalmente gota a gota, en un disolvente para producir el compuesto (IV).

El agente de cloración usado en esta etapa puede ser, por ejemplo, gas de cloro o cloruro de sulfurilo y es preferiblemente gas de cloro.

5 El disolvente usado en esta etapa no está particularmente limitado siempre que disuelva el material de partida en alguna medida y no inhibe la reacción. El disolvente puede ser, por ejemplo, un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico o dioxano; un disolvente halogenado tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano; un disolvente de hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un disolvente de nitrilo tal como acetonitrilo, propionitrilo o benzonitrilo; o un disolvente de amida tal como dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetilimidazolidona. Se prefieren los disolventes de halógeno y se prefiere más el diclorometano.

10 La cantidad del agente de cloración usado en esta etapa es normalmente de 0,5 a 3 moles, preferiblemente de 0,8 a 2 moles, más preferiblemente de 0,9 a 1,5 moles basada en 1 mol del compuesto (III).

Cuando se añade el agente de cloración, opcionalmente gota a gota, en esta etapa, la temperatura de la solución de reacción varía dependiendo del reactivo, disolvente, o similar; sin embargo, es de forma típica de -20°C a 5°C, preferiblemente de -10°C a 5°C, más preferiblemente de -5°C a 5°C.

15 El momento de añadir el agente de cloración, opcionalmente gota a gota, en esta etapa varía dependiendo del tipo y de la cantidad del agente de cloración. Sin embargo, normalmente es de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas, más preferiblemente de 1 hora a 6 horas.

La temperatura de reacción después de la adición opcionalmente gota a gota del agente de cloración en esta etapa varía dependiendo del reactivo, disolvente, o similar. Sin embargo, normalmente es de -20°C a 5°C, preferiblemente de -10°C a 5°C, más preferentemente de -5°C a 5°C.

20 El tiempo de reacción después de la adición opcionalmente gota a gota del agente de cloración en esta etapa varía dependiendo del reactivo, disolvente, temperatura de reacción, o similares. Sin embargo, normalmente es de 30 minutos a 12 horas, preferiblemente de 1 hora a 6 horas, más preferiblemente de 1 hora a 3 horas.

25 Después de la terminación de la reacción en esta etapa, el compuesto (IV) se puede aislar por medio de una técnica comúnmente usada en el campo de la química orgánica sintética. El líquido de reacción también se puede usar directamente en la siguiente etapa (ii) sin aislamiento del compuesto (IV).

La temperatura de postratamiento después del final de la reacción en esta etapa es de forma típica de -20°C a 15°C, preferiblemente de -10°C a 15°C, más preferiblemente de 0°C a 15°C.

Etapa (ii)

30 Esta etapa es una etapa que implica la producción del compuesto (II) haciendo reaccionar el compuesto (IV) con el compuesto (V) o una sal del mismo en un disolvente en presencia de una base.

La cantidad del compuesto (IV) en esta etapa es normalmente de 0,5 a 3 moles, preferiblemente de 0,8 a 2 moles, más preferiblemente de 0,9 a 1,2 moles basada en 1 mol del compuesto (V).

35 El disolvente usado en esta etapa no está particularmente limitado siempre que disuelva el material de partida en alguna medida y no inhibe la reacción. El disolvente puede ser, por ejemplo, un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico o dioxano; un disolvente halogenado tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano; un disolvente de hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un disolvente de nitrilo tal como acetonitrilo, propionitrilo o benzonitrilo; o un disolvente de amida tal como dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetilimidazolidona. Se prefieren disolventes de éter, disolventes halogenados, disolventes de nitrilo o disolventes de amida y se prefiere más de tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, o dimetilacetamida.

40 La base usada en esta etapa no está particularmente limitada. Se prefieren las aminas terciarias, por ejemplo, trialquil monoaminas tal como trietilamina, tributilamina o diisopropiletilamina; o trialquil diaminas tales como diazabicyclooctano, diazabicycloundeceno o tetrametiletildiamina, más preferiblemente trialquil monoaminas, todavía más preferiblemente trietilamina, tributilamina o diisopropiletilamina.

45 La cantidad de la base usada en esta etapa es normalmente de 0,5 a 3 moles, preferiblemente de 0,5 a 2 moles, más preferiblemente de 0,7 a 1,5 moles basada en 1 mol del compuesto (V).

En esta etapa, se espera un efecto de promoción de la reacción, permitiendo que una sal de amonio o una sal de amonio cuaternario esté presente en el sistema de reacción.

50 El aditivo promotor de la reacción puede ser, por ejemplo, sales de amonio cuaternario, entre las que se incluye haluros de tetraalquilamonio que tienen grupos alquilo que tienen de 1 a 20 carbonos, tales como cloruro de tetrametilamonio, bromuro de tetrametilamonio, cloruro de tetraetilamonio, bromuro de tetraetilamonio, cloruro de

5 tetrabutilamonio o bromuro de tetrabutilamonio, o haluros de trialquilmonobencilamonio que tienen grupos alquilo que tienen de 1 a 20 carbonos, tales como cloruro de trimetilbencilamonio o cloruro de trietilbencilamonio; bromuros de metales alcalinos incluyendo bromuro de litio, bromuro de sodio, bromuro de potasio, o bromuro de cesio; o yoduros de metales alcalinos incluyendo yoduro de litio, yoduro de sodio, yoduro de potasio, o yoduro de cesio. Se prefiere el bromuro de tetraetilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, o yoduro de sodio.

La cantidad del aditivo promotor de la reacción usado en esta etapa es de forma típica de 0,01 a 5 moles, preferiblemente de 0,1 a 2 moles, basada en 1 mol de compuesto (VI) para las sales de amonio cuaternario y de forma típica de 0,001 a 0,6 mol, preferiblemente de 0,01 a 0,5 moles, basada en 1 mol del compuesto (VI) para los bromuros de metales alcalinos o yoduros de metales alcalinos.

10 La temperatura de reacción en esta etapa varía dependiendo del reactivo, disolvente, o similar. Sin embargo, es de forma típica de -20°C a 100°C, preferiblemente de -10°C a 70°C, más preferiblemente 0°C a 60°C.

El tiempo de reacción en esta etapa varía dependiendo del reactivo, disolvente, temperatura de reacción, o similares. Sin embargo, es normalmente de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas, más preferiblemente de 1 hora a 10 horas.

15 Después de la terminación de la reacción en esta etapa, el compuesto (II) se puede aislar por medio de una técnica comúnmente usada en el campo de la química orgánica sintética. El líquido de reacción también se puede usar directamente en la siguiente etapa (iii) sin aislamiento del compuesto (II). Sin embargo, se prefiere que el compuesto (II) se aisle y se purifique por recristalización. Esto reduce más el contenido del subproducto CATP en clorhidrato de prasugrel en forma del producto final de la presente invención, del que se puede esperar que proporcione clorhidrato de prasugrel de mayor pureza.

20 El disolvente usado para la recristalización del compuesto (II) no está particularmente limitado siempre que disuelva el compuesto (II) en cierta medida y no reaccione con el compuesto (II). El disolvente puede ser, por ejemplo, un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico o dioxano; un disolvente halogenado tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano; un disolvente de hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un disolvente de nitrilo tal como acetonitrilo, propionitrilo o benzonitrilo; o un disolvente de amida tal como dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetilimidazolidona. Se prefieren los disolventes de éter o disolventes de nitrilo y el más preferido es acetonitrilo.

25 La temperatura durante la recristalización es de forma típica de 30°C a 80°C, preferiblemente de 40°C a 70°C, más preferiblemente de 40°C a 60°C. Después de la disolución, la solución se enfría gradualmente. Se prefiere que un disolvente deficiente (preferiblemente agua) se añada a la misma a 30°C, que luego se enfría de -5°C a 10°C y se agita durante 1 hora a 6 horas. También se puede añadir un cristal de siembra según sea necesario.

Etapa (iii)

35 Esta etapa es una etapa que implica la acetilación del compuesto (II) haciendo reaccionar un agente de acetilación con el mismo en un disolvente en presencia de una base y de un catalizador de acilación para producir el compuesto (I).

El catalizador de acilación usado en esta etapa puede ser, por ejemplo, una 4-dialquilaminopiridina tal como 4-dimetilaminopiridina, 4-dietilaminopiridina o 4-dipropilaminopiridina, y preferiblemente es 4-dimetilaminopiridina.

La cantidad del catalizador de acilación usada en esta etapa es de forma típica del 0,1% al 10% en moles en base a 1 mol de compuesto (II) y se puede usar en una cantidad en exceso.

40 El agente de acetilación usado en esta etapa puede ser, por ejemplo, anhídrido acético o cloruro de acetilo, y es preferiblemente anhídrido acético.

La cantidad de anhídrido acético usado en esta etapa es de forma típica de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles, en base a 1 mol del compuesto (II).

45 El disolvente usado en esta etapa no está particularmente limitado siempre que disuelva el material de partida en alguna medida y no inhiba la reacción. El disolvente puede ser, por ejemplo, un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico o dioxano; un disolvente halogenado tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano; un disolvente de hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un disolvente de nitrilo tal como acetonitrilo, propionitrilo o benzonitrilo; o un disolvente de amida tal como dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetilimidazolidona. Se prefieren los disolventes de éter, disolventes halogenados, disolventes de nitrilo o disolventes de amida, y se prefiere más tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, o dimetilacetamida.

50 La base usada en esta etapa no está particularmente limitada. Se prefieren las aminas terciarias, por ejemplo, una

trialquil monoamina tal como trietilamina, tributilamina o diisopropiletilamina, o una trialquil diamina tal como diazabicyclooctano, diazabicycloundeceno o tetrametiletildiamina, más preferiblemente una trialquil monoamina, aún más preferiblemente trietilamina.

5 La cantidad de la base usada en esta etapa es de forma típica de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles, en base a 1 mol del compuesto (II).

La temperatura de reacción en esta etapa varía dependiendo del reactivo, disolvente, o similar. Sin embargo, es de forma típica de -50°C a 50°C, preferiblemente de -30°C a 30°C, más preferiblemente -20°C a 20°C.

10 El tiempo de reacción en esta etapa varía dependiendo del reactivo, disolvente, temperatura de reacción, o similares. Sin embargo, es de forma típica de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas, más preferiblemente de 1 hora a 6 horas.

Después de la terminación de la reacción en esta etapa, el compuesto (I) se puede aislar por medio de una técnica comúnmente usada en el campo de la química orgánica sintética. El líquido de reacción también se puede usar directamente en la siguiente etapa (iv) sin aislamiento del compuesto (I).

Etapa (iv)

15 Esta etapa es una etapa que implica la producción de clorhidrato de prasugrel añadiendo ácido clorhídrico opcionalmente gota a gota al compuesto (I) en un disolvente.

En esta etapa, la adición del ácido clorhídrico opcionalmente gota a gota se puede llevar a cabo por medio de la adición del ácido gota a gota, o añadiéndolo de una sola vez o en dos o varias porciones divididas.

20 El disolvente usado en esta etapa no está particularmente limitado siempre que disuelva el material de partida en alguna medida y no inhiba la reacción. El disolvente puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, ciclohexano, heptano o ligroína, o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o dietilenglicol dimetil éter; una cetona tal como acetona, metil etil cetona o dietil cetona; un éster tal como acetato de etilo, acetato de propilo o acetato de butilo; un ácido carboxílico tal como ácido acético o ácido propiónico; o un nitrilo tal como acetonitrilo o propionitrilo. Se prefieren los éteres, cetonas, ésteres, ácidos carboxílicos, o nitrilos; se prefieren más tetrahidrofurano, dioxano, acetona, metil etil cetona, acetato de etilo, ácido acético, o acetonitrilo; se prefieren todavía más tetrahidrofurano, dioxano, acético ácido o acetona; y lo más preferido es acetona.

30 La temperatura de reacción en esta etapa varía dependiendo del reactivo, disolvente, o similar. Sin embargo, es de forma típica de -20°C a 100°C, preferiblemente de 0°C a 70°C, más preferiblemente de 30°C a 60°C, más preferiblemente de 40°C a 55°C.

El tiempo de reacción en esta etapa varía dependiendo del reactivo, disolvente, temperatura de reacción, o similares. Sin embargo, es de forma típica de 5 minutos a 10 horas, preferiblemente de 10 minutos a 5 horas.

35 Una realización preferida de la etapa es un procedimiento que implica la disolución de compuesto (I) en acetona, adición gota a gota de la mitad de la cantidad necesaria (de forma típica, la cantidad necesaria es equimolar a la forma de tienopiridina) de ácido clorhídrico concentrado a la solución a 0°C a 70°C (preferiblemente de 35°C a 60°C) durante un período de 2 minutos a 10 minutos, añadiendo cristales de siembra, según sea necesario, seguido de la reacción a la misma temperatura durante 30 minutos a 2 horas, y adición adicional gota a gota de la cantidad restante necesaria de ácido clorhídrico concentrado durante un período de 30 minutos a 2 horas, seguido de reacción a 0°C a 70°C (preferiblemente de 25°C a 55°C) durante 1 hora a 3 horas.

40 Después de la terminación de la reacción en esta etapa, se recoge el clorhidrato de prasugrel de la presente invención de la mezcla de reacción de acuerdo con un procedimiento convencional. Por ejemplo, el compuesto deseado se obtiene recogiendo el cristal precipitado por filtración después de la finalización de la reacción o destilación del disolvente después de la finalización de la reacción. El compuesto deseado obtenido se puede purificar adicionalmente, si es necesario, por medio de un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía.

50 El clorhidrato de prasugrel producido por medio del procedimiento de la presente invención se puede dejar en reposo en el aire o recristalizar para absorber el agua, teniendo así agua adsorbida o convirtiéndose en un hidrato; el compuesto que contiene agua también está abarcado por un clorhidrato de prasugrel producido por el procedimiento de la presente invención. Adicionalmente, un solvato del mismo que contiene cualquier cantidad de un disolvente también está abarcado por un clorhidrato de prasugrel producido por el procedimiento de la presente

invención.

El contenido de CATP en el clorhidrato de prasugrel se mide por cromatografía líquida y se expresa en porcentaje por área (%) en cuanto al contenido de CATP en prasugrel libre.

5 El contenido de CATP en el clorhidrato de prasugrel de alta pureza producido por el procedimiento de la presente invención es de forma típica el 0,3% o menos, preferiblemente el 0,1% o menos, más preferiblemente el 0,04% o menos, aún más preferiblemente el 0,03% o menos, particularmente preferiblemente el 0,02% o menos.

La pureza del clorhidrato de prasugrel, es decir, el contenido en prasugrel, se puede medir como se describe para el contenido en CATP.

10 La pureza de un clorhidrato de prasugrel de alta pureza producido por el procedimiento de acuerdo con la presente invención es de forma típica del 95% o más, preferiblemente el 97% o más, más preferiblemente el 99% o más.

15 El clorhidrato de prasugrel de alta pureza obtenido por el procedimiento de la presente invención es excelente en capacidad de absorción oral y actividad inhibitoria de la agregación de plaquetas y activación del metabolismo, y débil en toxicidad, y además tiene una buena estabilidad de almacenamiento y manipulación, y por lo tanto es útil en forma de medicamento (preferiblemente un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades provocadas por trombos o émbolos (particularmente, un agente terapéutico), más preferiblemente un agente profiláctico o terapéutico para la trombosis o embolia (particularmente, un agente terapéutico)). Además, el medicamento es preferiblemente para uso en animales de sangre caliente, más preferiblemente para el uso en seres humanos.

20 Cuando se usa en forma de un agente terapéutico o profiláctico para las enfermedades, el clorhidrato de prasugrel de alta pureza producido por el procedimiento de la presente invención se puede administrar per se o en una mezcla adecuada con un excipiente, diluyente o similar farmacéuticamente aceptable, por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, siropes, o similares, o por vía parenteral en forma de inyecciones, supositorios o similares.

25 Estas formulaciones se preparan por medio de procedimientos bien conocidos usando aditivos incluyendo cargas (que pueden ser, por ejemplo, cargas orgánicas (por ejemplo, derivados de azúcar tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, o sorbitol; derivados de almidón tales como almidón de maíz, almidón de patata, α -almidón, o dextrina; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina; goma arábica; dextrano; o pululano); o cargas inorgánicas (por ejemplo, los derivados de silicato tales como ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio, o aluminato metasilicato de magnesio; fosfatos tales como hidrogenofosfato de calcio; carbonatos tales como carbonato de calcio; o sulfatos tales como sulfato de calcio), lubricantes (que pueden ser, por ejemplo, ácido esteárico; sales metálicas del ácido esteárico tales como estearato de calcio o estearato de magnesio; talco; ceras tales como cera de abejas o esperma de ballena; ácido bórico; ácido adípico; sulfatos tales como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico; benzoato de sodio; D, L-leucina; Laurilsulfatos tales como Lauril sulfato de sodio o Lauril sulfato de magnesio; silicatos tales como anhídrido silícico o silicato hidratado; o un derivado de almidón tal como se define anteriormente), aglutinantes (que pueden ser, por ejemplo, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, polivinilpirrolidona, macrogol, o compuestos similares a un excipiente como se define anteriormente), disgregantes (que pueden ser, por ejemplo, derivados de celulosa tales como hidroxipropil celulosa de baja sustitución, carboximetil celulosa de calcio, o carboximetil celulosa de sodio internamente reticulada; almidones / celulosas químicamente modificados tales como carboximetil almidón, carboximetil almidón de sodio, o polivinilpirrolidona reticulada; o un derivado de almidón tal como se define anteriormente), emulgentes (que pueden ser, por ejemplo, arcillas coloidales tales como bentonita o Veegum; hidróxidos metálicos tales como hidróxido de magnesio o hidróxido de aluminio; tensioactivos aniónicos tales como Lauril sulfato de sodio o estearato de calcio; tensioactivos catiónicos tales como cloruro de benzalconio; o tensioactivos no iónicos tales como polioxietileno alquil éter, éster de polioxietileno del ácido graso de sorbitán, o un éster del ácido graso de sacarosa), estabilizantes (que pueden ser, por ejemplo, ésteres para-hidroxibenzoicos tales como metilparabeno o propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico, o alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol, o cresol; timerosal; ácido deshidroacético; o ácido sórbico), correctores (que pueden ser, por ejemplo, edulcorantes comúnmente usados, acidulantes o aromatizantes) y diluyentes.

50 La cantidad de uso de los mismos puede variar dependiendo de los síntomas, la edad, y similares, y se puede administrar a un humano adulto de una vez a siete veces al día, por vía oral, a un límite inferior de 0,1 mg (preferiblemente 1 mg) por dosis y un límite superior límite de 1000 mg (preferiblemente 500 mg) por dosis o por vía intravenosa a un límite inferior de 0,01 mg (preferiblemente 0,1 mg) por dosis y un límite superior de 500 mg (preferiblemente 250 mg) por dosis, dependiendo de los síntomas. Por lo tanto, la cantidad usada por dosis en una persona de 60 kg de peso es de 0,0017 mg / kg (preferiblemente 0,017 mg / kg) como límite inferior y 17 mg / kg (preferiblemente 8,3 mg / kg) como límite superior para administración oral y 0,00017 mg / kg (preferiblemente 0,0017 mg / kg) como límite inferior y 8,3 mg / kg (preferiblemente 4,2 mg / kg) como límite superior para administración intravenosa.

Ejemplos

La presente invención se describe a continuación con más detalle con referencia a los Ejemplos, Ejemplos de Referencia, y un Ejemplo de Ensayo. Sin embargo, la invención no está concebida para limitar a los mismos.

Ejemplo 1

5 (1) Cloruro de 2-fluoro- α -ciclopropilcarbonilbencilo (etapa (i))

Una mezcla de 100 g de 2-fluorobencil cetona de ciclopropilo y 886 g de diclorometano se agitó mientras se enfriaba con hielo para proporcionar una solución mezclada. En la solución mezclada resultante se sopló 3,98 g (0,1 equivalentes) de gas de cloro durante un período de 20 minutos mientras que la temperatura de la solución se mantenía para que no fuera superior a 5°C, que luego se agitó durante 0,5 horas a la misma temperatura. Además, se sopló 39,8 g (1 equivalente) de gas de cloro en el interior de la misma durante un período de 220 minutos a la misma temperatura, que se hizo reaccionar por agitación durante una hora a la misma temperatura.

Después de la terminación de la reacción, se añadió 236 g de solución acuosa de tiosulfato de sodio al 3% gota a gota a la solución de reacción resultante con agitación mientras que la temperatura de la solución se mantenía para que no fuera superior a 15°C. Después de la adición gota a gota, la solución se agitó durante 10 minutos y después se sometió a una operación de separación de líquido. La fase orgánica resultante se lavó secuencialmente con 589 g de solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio previamente enfriada al 8% y 168 g de agua previamente enfriada y después se concentró a presión reducida para proporcionar 145 g del compuesto del título (contenido puro: 95,4 g, rendimiento: 80%) en una forma oleosa. Durante estas operaciones, la temperatura de la solución se mantuvo de 0°C a 15°C.

20 (2) 2-(terc-butildimetilsililoxi)-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (etapa (ii))

A una mezcla de 115 g de p-toluenosulfonato de 5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-2-ona, 60,7 g de terbutildimetilclorosilano, y 277 g de diclorometano se añadió 40,7 g de trietilamina, que entonces se agitó a 25°C durante una hora para proporcionar una solución mezclada. A la solución mezclada se añadió 78,1 g del cloruro de 2-fluoro- α -ciclopropilcarbonilbencilo obtenido en (1), 70,8 g de trietilamina y 1,57 g de yoduro de sodio, que después se hace reaccionar con agitación a 45°C durante una hora y después a 52°C durante 5 horas.

Después de la terminación de la reacción, a la solución de reacción resultante se añadió una cantidad total de la solución de tampón fosfato preparada por medio de la adición de agua destilada a 9,50 g de KH_2PO_4 y 0,95 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ en un peso total de 358 g, que a continuación se somete a la operación de separación de líquido, seguido de someter la fase acuosa para volver a extraer 116 g de diclorometano. Las fases orgánicas resultantes se combinaron y se concentraron a presión reducida hasta que el residuo alcanzó un volumen de 218 ml. A esto se añadió 476 g de acetonitrilo, y la mezcla resultante se concentró entonces a presión reducida hasta que el residuo alcanzó un volumen de 517 ml. Al residuo resultante se añadió 238 g de acetonitrilo, que después se agitó a 30°C durante 30 minutos. Posteriormente, 122 g de agua se añadió a la misma, que después se agitó a 0°C durante 3 horas. El cristal precipitado se recogió por filtración, se lavó con 69,0 g de acetonitrilo enfriado previamente, y se secó a presión reducida para proporcionar 131 g del compuesto del título.

35 (3) 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil) -4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c] piridina (etapa (iii))

A una mezcla de 15,0 g de 2-(terc-butildimetilsililoxi)-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c]piridina obtenido en (2), 5,10 g de trietilamina, 41,3 mg de 4-dimetilaminopiridina, y 75 g de acetonitrilo se añadió gota a gota 3,90 g de una solución de acetonitrilo en la que se disolvió 4,13 g de anhídrido acético, y la mezcla resultante se hizo reaccionar por agitación a 0°C durante una hora.

Después de la terminación de la reacción, se añadieron 50,6 g de agua fría a la solución de reacción resultante, que después se agitó a -15°C durante 30 minutos. El cristal precipitado se recogió por filtración, se lavó con una solución mezclada de 15,1 g de acetonitrilo y 11,9 g de agua, y después se secó a presión reducida para proporcionar 10,8 g del compuesto del título. Punto de fusión: 122 a 124°C.

45 (4) Clorhidrato de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil) -4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c] piridina (etapa (iv))

A 8,00 g de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil) -4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c] piridina obtenida en (3) y 398 mg de arcilla activada se añadió 43 g de acetona, y después la mezcla resultante se agitó a 32°C. La solución de reacción se filtró, se lavó el residuo con 4,41 g de acetona, y después se añadió 1,12 g de ácido clorhídrico concentrado al 36% gota a gota a la solución a 52°C durante un período de un minuto. A esto se añadió en forma de una semilla cristal de 238 mg de cristal B2 obtenido por medio del procedimiento descrito en la patente japonesa abierta a consulta por el público N° 2002-145883, que se agitó después a la misma temperatura durante una hora. Además, 1,07 g de ácido clorhídrico concentrado al 36% se añadió gota a gota a la misma durante un período de

una hora, que se agitó después a 40°C durante 2 horas y adicionalmente a 30°C durante 1 hora. El cristal precipitado se recogió por filtración, se lavó con 15,8 g de acetona, y se secó bajo presión reducida a 50°C durante 5 horas para proporcionar 8,03 g del compuesto del título. Punto de fusión: 194 a 197°C.

Ejemplo 2

5 (1) 2-(terc-Butildimetilsililoxi)-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (etapa (ii))

A 40,0 g del compuesto (II) no sometido a una operación de recristalización, obtenido en el Ejemplo 1 - (2) se añadió 252 g de acetonitrilo, que después se agitó a 50°C durante 10 minutos y se enfrió a 30°C. Posteriormente, se añadió 40 g de agua gota a gota a ésta a la misma temperatura durante un período de 30 minutos, que después se enfrió a 0°C y se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. El cristal precipitado se recogió por filtración, se lavó con 30 g de acetonitrilo enfriado previamente, y se secó a presión reducida para proporcionar 37,6 g del compuesto del título.

(2) 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil) -4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c] piridina (etapa (iii))

El uso de 22,5 g de 2 - (terc-butildimetilsililoxi) -5 - (α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil) -4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c] piridina obtenido en (1), la reacción y el tratamiento posterior se realizaron de acuerdo con el Ejemplo 1 (3) para proporcionar 16,4 g del compuesto del título.

Punto de fusión: 122 a 124°C.

(3) 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil) -4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c] piridina (etapa (iv))

El uso de 8,00 g de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil) -4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c] piridina obtenido en (2), se llevaron a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo 1 (4) para proporcionar 8,01 g del título compuesto.

Punto de fusión: 192-196°C.

Ejemplo de Referencia 1

(1) Cloruro de 2-fluoro- α -ciclopropilcarbonilbencilo (etapa (i))

Una mezcla de 100 g de ciclopropil 2-fluorobencil cetona y 886 g de diclorometano se agitó mientras se enfriaba con hielo para proporcionar una solución mezclada. En la solución mezclada resultante se sopló 3,98 g (0,1 equivalente) de gas cloro durante un período de 20 minutos mientras que la temperatura de la solución se mantenía para que no fuera superior a 5°C, la cual luego se agitó durante 0,5 horas a la misma temperatura. Además, se sopló 39,8 g (1 equivalente) de gas cloro en su interior a la misma temperatura durante un período de 220 minutos, y después la temperatura de la solución se aumentó gradualmente a 20°C, seguido por agitación durante una hora para reacción.

Después de la terminación de la reacción, se añadió 500 ml de agua previamente enfriada gota a gota a la solución de reacción resultante mientras se agitaba, agitándose después durante 10 minutos y sometiéndose a una operación de separación de líquidos. La fase orgánica resultante se lavó secuencialmente con 833 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y 333 ml de agua y después se concentró a presión reducida para proporcionar 129 g del compuesto del título (contenido puro: 96,1 g, rendimiento: 81%) en una forma oleosa.

(2) Clorhidrato de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil) -4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c] piridina (etapas (ii) a (iv))

El uso de 105 g (contenido puro: 78,3 g) de cloruro de 2-fluoro- α -ciclopropilcarbonilbencilo obtenido en (1), la reacción y el tratamiento posterior se realizaron de acuerdo con cada uno de los Ejemplos 1 (2) a (4) para proporcionar 8,10 g del compuesto del título.

Punto de fusión: 194-196°C.

Ejemplo de Referencia 2: (Producción de Patrón de Impureza de CATP)

(1) 5-cloro-1-(2-fluorofenil) pentan-2-ona

A 5,00 g de ciclopropil 2-fluorobencil cetona se añadió 25 ml de ácido clorhídrico concentrado al 36%, que a continuación se agitó a 100°C durante 2,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se enfrió, a la que después se añadió 50 ml de agua y 50 ml de diclorometano para la operación de separación de

líquidos. La fase orgánica resultante se lavó con 50 ml de una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, se concentró bajo presión reducida para proporcionar 6,70 g del compuesto del título en una forma oleosa.

2) 1,5-dicloro-1-(2-fluorofenil) pentan-2-ona

5 A 9,44 g de 5-cloro-1-(2-fluorofenil)pentan-2-ona obtenido como se describe en (1) se añadió 63 ml de diclorometano, al que se sopló después 119 ml de gas cloro durante un período de un minuto, mientras que la temperatura de la solución se mantenía a 15°C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 0,5 horas. Además, se sopló 1,19 l de gas cloro en su interior a la misma temperatura durante un período de 10 minutos, que después se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas para reacción.

10 Después de la terminación de la reacción, se añadió 22 ml de una solución acuosa de sulfito de sodio al 3% a la solución de reacción resultante para la operación de separación líquidos. La fase orgánica resultante se lavó secuencialmente con 56 ml de solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 8% y 16 ml de agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación, se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a destilación a presión reducida para proporcionar 3,80 g de una fracción que contiene el compuesto deseado (100°C a 105°C/48 Pa). Además, la fracción fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 19/1 (V / V)) para proporcionar 1,21 g del compuesto del título.

(3) 2-acetoxi-5-(5-cloro-1-(2-fluorofenil)-2-oxopentil) -4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c] piridina

20 El uso de 1,21 g de 1,5-dicloro-1-(2-fluorofenil) pentan-2-ona obtenida en (2), la reacción y el tratamiento posterior se realizaron de acuerdo con los Ejemplos 1 (2) y (3) para proporcionar 1,71 g de un material bruto que contenía el compuesto del título. Además, el material se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 5/1 → 3/1 (V / V)) para proporcionar 0,77 g del compuesto del título en una forma oleosa.

Espectro de masas (CI, m / z): 410 [M + H]⁺.

25 Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,97-2,05 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,66-2,76 (m, 3H), 2,79 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,85-2,90 (m, 1H), 3,43-3,59 (m, 4H), 4,74 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H).

Ejemplo de ensayo 1

(Procedimiento de medición del contenido de prasugrel y CATP en clorhidrato de Prasugrel)

El contenido de prasugrel y CATP en clorhidrato de prasugrel se midió como se describe a continuación.

30 En una solución mezclada de acetonitrilo-agua (7:3) se disolvió 150 mg de clorhidrato de prasugrel a 100 ml. Bajo las siguientes condiciones, se sometió 10 µl de la solución a cromatografía líquida para la medición.

Condiciones de medición (Cromatografía líquida)

Detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de detección: 240 nm)

Columna analítica: Cadenza CD-C18, diámetro interior; 4,6 mm, longitud; 15 cm, tamaño de las partículas; 3 µm

35 Precolumna: ninguna

Temperatura de la columna: 40°C

Fase móvil: 0,01 mol / l solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio: tetrahidrofurano: acetonitrilo = 13:5:2 (V / V / V)

Velocidad de flujo: 1,0 ml / min

40

Tabla 1

(Contenido de CATP en clorhidrato de Prasugrel)

Contenido (%) de CATP en clorhidrato de Prasugrel

Ejemplo 1	0,031
Ejemplo 2	0,014

Ejemplo de referencia 1 0,042

5 El contenido de prasugrel y CATP se expresan en porcentaje en área (%) medido usando la cromatografía líquida anterior. Los resultados de la cromatografía líquida del clorhidrato de prasugrel obtenidos en los Ejemplos 1 y 2 y Ejemplo de Referencia 1 se muestran en las Figuras 1, 2 y 3, respectivamente.

10 El contenido de CATP en el producto final de clorhidrato de prasugrel era claramente menor en los Ejemplos 1 y 2, en los que la adición de gas cloro y la reacción siguiente en la etapa (i) se llevaron a cabo a baja temperatura, que en el Ejemplo de Referencia 1, en el que se llevó a cabo la reacción después de la adición de gas cloro a temperatura ambiente. El contenido de CATP en el producto final de clorhidrato de prasugrel también se redujo más en el Ejemplo 2, en el que la 2- (tercbutildimetilsililoxi) - 5 - (α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil) -4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c] piridina obtenida en la etapa (ii) se purificó por recristalización, que en el Ejemplo 1 en el que no se realizó la recristalización.

15 **Aplicabilidad industrial**

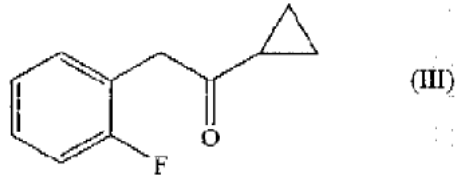
De acuerdo con la presente invención, se obtiene un procedimiento para producir clorhidrato de prasugrel de alta pureza con un contenido reducido de impurezas, tal como el subproducto de CATP.

20

REIVINDICACIONES

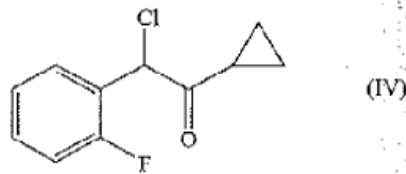
1. Un procedimiento de producción de clorhidrato de prasugrel, que comprende las etapas de:

(i) clorar un compuesto representado por la fórmula:

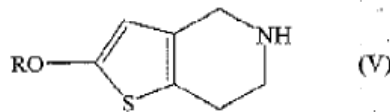


5 por la adición de un agente de cloración al mismo en un disolvente;

(ii) hacer reaccionar el compuesto resultante representado por la fórmula:

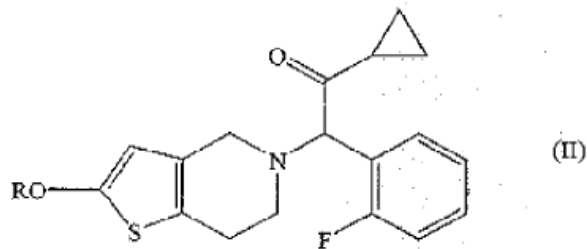


con un compuesto representado por la fórmula general:



10 en la que R representa un grupo de protección para un grupo hidroxilo, o una sal del mismo en un disolvente en presencia de una base;

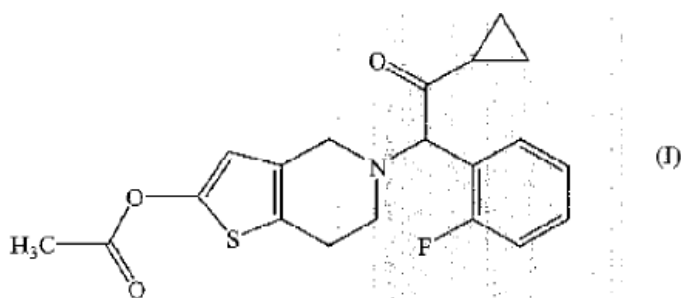
(iii) acetilar el compuesto resultante representado por la fórmula general:



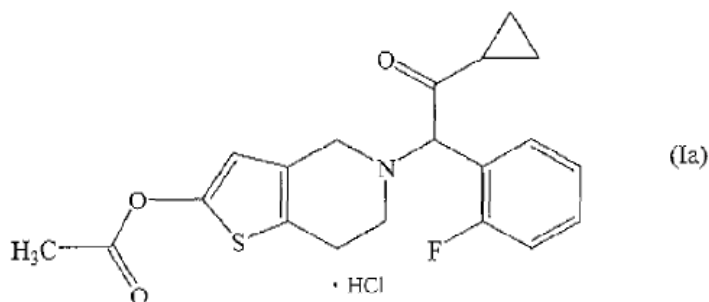
en el que R tiene el mismo significado que anteriormente,

15 haciendo reaccionar un agente de acetilación con éste en un disolvente en presencia de una base y un catalizador de acilación; y

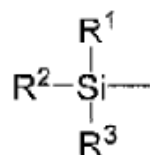
(iv) añadir ácido clorhídrico al compuesto resultante representado por la fórmula:



en un disolvente, produciendo así clorhidrato de prasugrel representado por la fórmula:



- 5 **caracterizado porque** en la etapa (i), la temperatura durante la adición del agente de cloración es de -20°C a 5°C y la temperatura de reacción después de la adición del agente de cloración es de -20°C a 5°C.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**, en la etapa (i), la temperatura durante la adición del agente de cloración es de -10°C a 5°C y la temperatura de reacción después de la adición del agente de cloración es de -10°C a 5°C.
- 10 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**, en la etapa (i), la temperatura durante la adición del agente de cloración es de -5°C a 5°C y la temperatura de reacción después de la adición del agente de cloración es -5°C a 5°C.
4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** se añade el agente de cloración gota a gota.
- 15 5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** se añade el ácido clorhídrico gota a gota.
6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** la temperatura de pos tratamiento después del final de la reacción en la etapa (i) es de -20°C a 15°C.
7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** la temperatura de pos tratamiento después del final de la etapa de reacción (i) es de -10°C a 15°C.
- 20 8. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** la temperatura de pos tratamiento después del final de la reacción en la etapa (i) es de 0°C a 15°C.
9. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el agente de cloración es gas cloro.
- 25 10. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R es un grupo representado por la fórmula general:



en el que R¹, R², y R³ representan independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 carbonos o un grupo arilo.

5 11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R¹, R², y R³ representan independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 carbonos o un grupo fenilo.

12. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R es un grupo terc-butildimetilsililo.

10 13. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado porque** el compuesto resultante representado por la fórmula general (II) se recristaliza a partir de éteres o nitrilos en la etapa (ii),

14. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado porque** el compuesto resultante representado por la fórmula general (II) se recristaliza a partir de acetonitrilo en la etapa (ii).

15 15. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el agente de acetilación es anhídrido acético.

16. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizado porque** el compuesto resultante representado por la fórmula (I) obtenido en la etapa (iii) se usa en la siguiente etapa (iv) sin purificación.

Figura 1

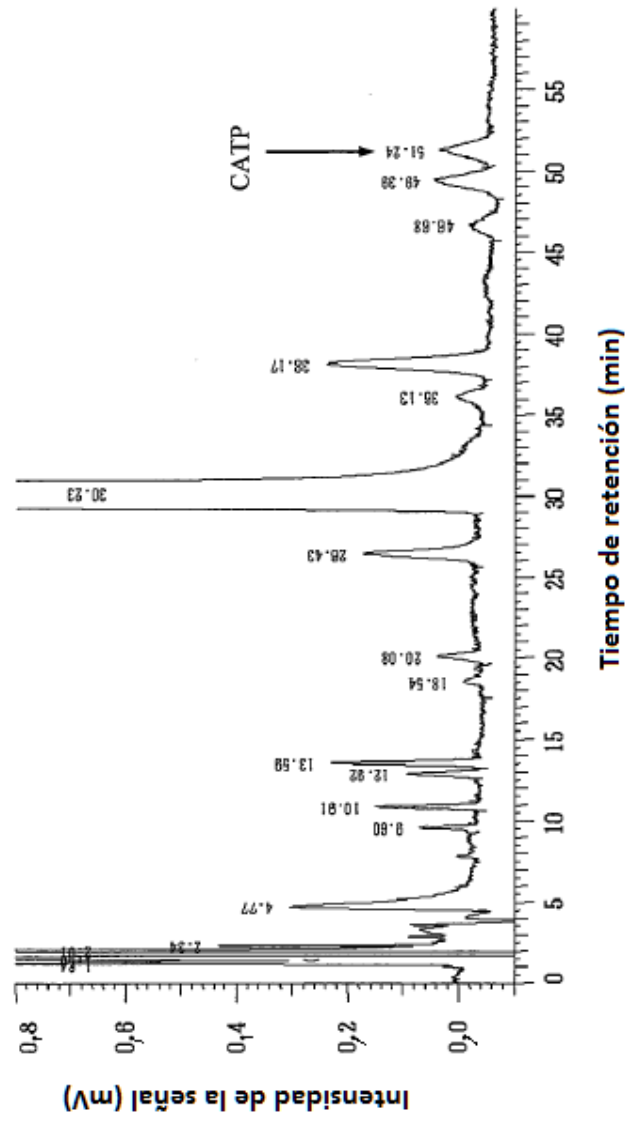


Figura 2

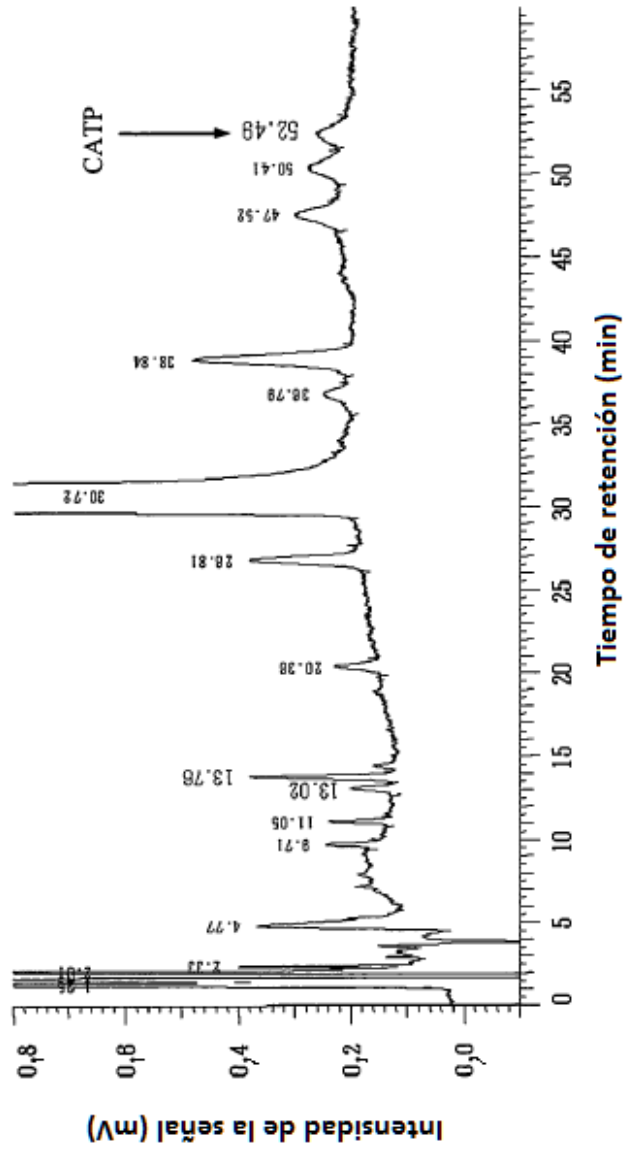


Figura 3

