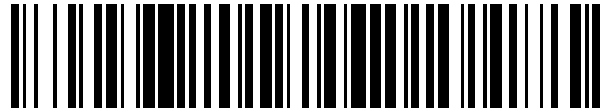


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 199**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4365 (2006.01)

C07C 45/63 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2012 E 12740371 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2015 EP 2736509**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de prasugrel**

30 Prioridad:

28.07.2011 EP 11175721

29.07.2011 US 201161574248 P

10.01.2012 EP 12150675

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

22.01.2016

73 Titular/es:

LABORATORIOS LESVI, S.L. (100.0%)

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona, ES

72 Inventor/es:

NEWADKAR, RAVINDRANATH VISHNU;

PURUSHOTTAM JOSHI, ANIL;

RAGHUNATH BENDRE, SAMIR;

HEMANT JERE, DEEPAK;

DALMASES BARJOAN, PERE;

NAVARRO MUÑOZ, ISABEL y

HUGUET CLOTET, JUAN

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 557 199 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 para la preparación de prasugrel

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de prasugrel y una sal de prasugrel maleato y, opcionalmente otras sales farmacéuticamente aceptables de prasugrel y dicha sal de maleato, en pureza y rendimientos elevados, que puede utilizarse a escala industrial.

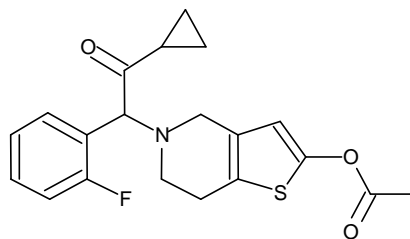
10

[0002] La sal de maleato de prasugrel muestra excelente absorción oral, metabolismo en el compuesto activo y actividad en la inhibición de la agregación de plaquetas, baja toxicidad y además excelente estabilidad en el almacenamiento y de fácil manejo. Se usa como agente profiláctico o terapéutico para trombosis o embolia.

15 ANTECEDNETES DE LA INVENCION

[0003] El Prasugrel es un antagonista purinoreceptor P2Y12 activo oralmente y el iniciador en una serie de derivados de tetrahidrotienopiridina, desarrollado por Sankyo (Daiichi Sankyo) y Ube Industries como inhibidor de la agregación de plaquetas para la profilaxis y terapia de la trombosis. Su nombre químico es 2-acetoxi-5-(alfa-ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina.

20



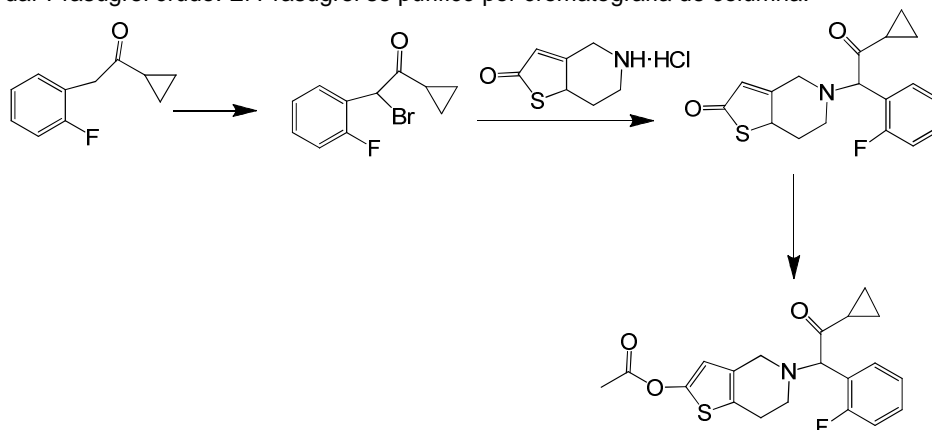
Prasugrel

[0004] La sal de maleato de prasugrel muestra excelente absorción oral, metabolismo en el compuesto activo y actividad en la inhibición de la agregación de plaquetas, baja toxicidad, y además excelente estabilidad en el almacenamiento y de fácil manejo. Se utiliza como agente profiláctico o terapéutico para trombosis o embolia.

25

[0005] El Prasugrel se describió por primera vez en la patente europea EP 0 542 411 de Sankyo Company Limited y Ube Industries. La EP 0 542 411 describe la preparación de prasugrel mediante la reacción de la ciclopropil-2-fluorobencil cetona con bromo en tetracloruro de carbono para dar 2-fluoro-alfa-ciclopropil carbonil bencil bromuro, tal y como se describe en el esquema 1. El intermedio bromuro se mezcló con 5,6,7,7a-tetrahidrotieno[3,2]piridina-2(4H)-ona en DMF en presencia de carbonato potásico anhidro para dar 5-(alfa-ciclopropil carbonil-2-fluorobencil)-2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahidro-tieno[3,2c]piridina, que se mezcló a continuación con DMF, anhídrido acético e hidruro de sodio para dar Prasugrel crudo. El Prasugrel se purificó por cromatografía de columna.

30



35

Esquema 1

[0006] Se ha encontrado que el procedimiento del esquema 1 tiene varias desventajas cuando el prasugrel se prepara a escala industrial, porque en el medio de reacción se utilizan reactivos poco respetuosos con el medio ambiente y se obtienen bajos rendimientos.

40

[0007] La patente EP1298132 B1 describe un procedimiento para la preparación de 2-fluoro-alfa-ciclopropil carbonil bencil bromuro donde se lleva a cabo la brominación en una mezcla de halogenuro de hidrógeno acuoso o una sal de metal alcalino del halogenuro de hidrógeno acuoso. A pesar de que en el medio de reacción se utilizaron

reactivos más respetuosos con el medio ambiente, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción fueron muy elevados, requiriendo hasta 5 días para que la reacción se completase.

5 **[0008]** La patente EP1298132 B1 describe un procedimiento para la preparación de la sal clorhidrato de 2-acetoxi-5-
 ([alfa]-ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (la sal clorhidrato de prasugrel). La
 preparación de la sal clorhidrato de prasugrel se llevó a cabo mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico
 concentrado a una solución de 2-acetoxi-5-([alfa]- ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-
 c]piridina en un disolvente inerte a elevada temperatura (de 35 °C a 60 °C). La 2-acetoxi-5-([alfa]-ciclopropilcarbonil-
 2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina utilizada en la reacción se purificó por cromatografía de columna,
 10 que no es viable a escala industrial.

15 **[0009]** La patente EP 1728794 B1 enseña un procedimiento para la preparación de la sal de maleato de 2-acetoxi-5-
 ([alfa]-ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (la sal de maleato de prasugrel). La
 preparación de la sal de prasugrel maleato se lleva a cabo mediante la reacción de la ciclopropil-2-fluorobencil
 cetona con N-bromosuccimida en tetracloruro de carbono para dar carbonil bencil bromuro de 2-fluoro-alfa-
 ciclopropilo. El compuesto intermedio bromuro se mezcla con clorhidrato de 2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahidrotieno[3,2-
 c]piridina y bicarbonato potásico para dar 5-(alfa-ciclopropil carbonil-2-fluorobencil)-2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahidro-
 20 tieno [3,2c]piridina, que se mezcla a continuación con DMF, anhídrido acético e hidruo de sodio para dar Prasugrel.
 Se añade una solución de acetona en ácido maleico al Prasugrel previamente obtenido para dar prasugrel maleato
 con muy bajos rendimientos. Además, dicho procedimiento utiliza agentes no respetuosos con el medio ambiente,
 tales como tetracloruro de carbono entre otros.

25 **[0010]** La patente EP 2112155 B1 de Syoz enseña la preparación de la sal hidrogenosulfato de prasugrel por
 calentamiento de una mezcla de prasugrel base o prasugrel maleato, ácido sulfúrico y acetona proporcionando
 prasugrel hidrogenosulfato con muy bajos rendimientos.

30 **[0011]** Además, WO2011/057592 de Zentiva enseña un procedimiento para la preparación de sales de prasugrel tal
 como bromohidrato, yodohidrato, benceno sulfonato o ciclamato a partir de prasugrel base. Sin embargo, los
 rendimientos de todo el procedimiento fueron muy bajos.

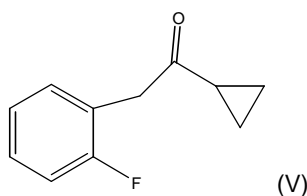
35 **[0012]** Por lo tanto, es todavía deseable proporcionar un procedimiento para la obtención de Prasugrel y Prasugrel
 maleato u otra sal farmacéuticamente aceptable del mismo con pureza y rendimiento elevado, y que utilice reactivos
 más respetuosos con el medio ambiente comparados con los utilizados en el estado de la técnica, y que además
 sea factible a escala industrial.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

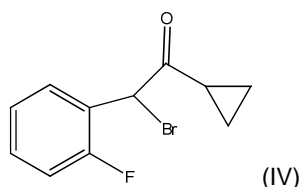
40 **[0013]** Los presentes inventores han desarrollado un procedimiento para la preparación de Prasugrel y Prasugrel
 maleato u otras sales farmacéuticamente aceptables del mismo con buenos rendimientos y elevada pureza.
 Ventajosamente, el procedimiento mejorado es aplicable a escala industrial y utiliza reactivos y disolventes menos
 tóxicos y, por lo tanto, es más respetuoso con el medio ambiente.

45 **[0014]** El primer aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación
 de Prasugrel, y opcionalmente las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende las siguientes
 etapas:

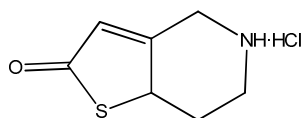
- a) brominación del compuesto de fórmula (V)



50 con bromo líquido en presencia de un disolvente polar prótico para dar el compuesto de fórmula (IV)



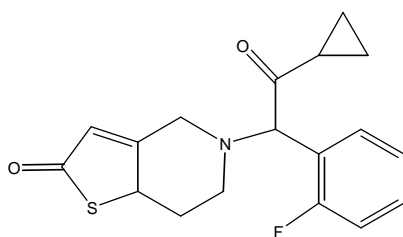
- b) condensación del compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (III)



5

(III)

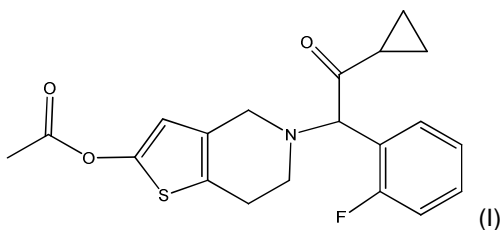
en presencia de una base en un disolvente polar aprótico para dar el compuesto de fórmula (II)



10

(II)

c) acetilación del compuesto de fórmula (II) en presencia de un disolvente polar aprótico, un agente de acetilación y un catalizador para dar Prasugrel base de fórmula (I),

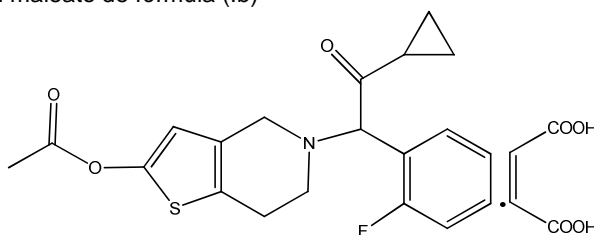


15

(I)

y, opcionalmente, preparación de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo mediante:

d) conversión del Prasugrel base de fórmula (I) con ácido maleico en presencia de un disolvente polar aprótico en Prasugrel maleato de fórmula (Ib)



20

(Ib)

y, opcionalmente, purificación del prasugrel maleato, obteniendo prasugrel base y, a continuación conversión del prasugrel base en otra sal farmacéuticamente aceptable;

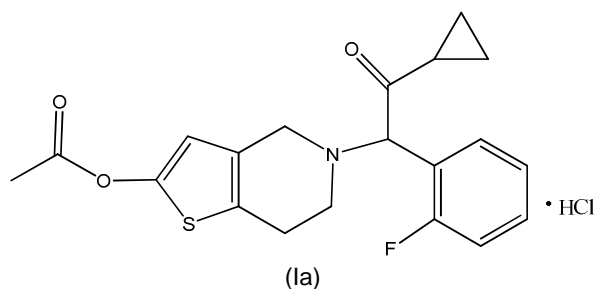
o bien mediante:

e) conversión del Prasugrel base de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del prasugrel.

25

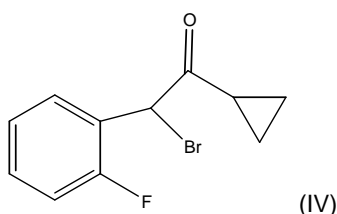
[0015] En una realización de la presente invención, el prasugrel maleato de fórmula (Ib), a continuación, se purifica y se convierte a prasugrel base y, después de esto, si se desea, el prasugrel base se convierte en otra sal farmacéuticamente aceptable del tipo H·X, mediante la adición de una solución del ácido conjugado de la sal deseada en un disolvente orgánico polar. En particular, la sal clorhidrato de fórmula (Ia) se prepara mediante la adición al prasugrel base previamente preparado de una solución de HCl en un disolvente orgánico polar o mediante la adición al prasugrel base previamente preparado de un disolvente prótico or un disolvente aprótico en combinación con al menos un equivalente de un disolvente prótico comparado con prasugrel y trimetilclorosilano (TMS-Cl).

30

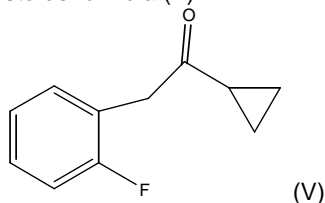


5 **[0016]** El procedimiento de la presente invención no requiere el uso de métodos cromatográficos para purificación, que no son factibles a escala industrial.

[0017] El segundo aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de un compuesto de fórmula (IV):



10 que comprende a) brominación del compuesto de fórmula (V):



con bromo líquido en presencia de un disolvente polar prótico para dar el compuesto de fórmula (IV).

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

[0018] A menos que se especifique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado habitualmente entendido por un experto en la materia al que pertenece esta invención.

20 **[0019]** El término "Prasugrel" se refiere a 2-Acetoxy-5-([alfa]-ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina.

[0020] El término "PTSA" se refiere al ácido paratoluensulfónico.

25 **[0021]** El término "TMS-Cl" se refiere al cloruro de trimetilsililo.

[0022] El término "IPA" se refiere al alcohol isopropilo.

[0023] El término "DMF" se refiere a la dimetilformamida.

30 **[0024]** El término "DMAC" se refiere a dimetilacetamida.

[0025] El término "THF" se refiere a tetrahidrofurano.

35 **[0026]** El término "MIBK" se refiere a metil isobutil cetona.

[0027] El término "disolvente polar" se refiere a un disolvente en cuyas moléculas hay o bien una separación permanente de cargas positivas y negativas, o los centros de las cargas positivas y negativas no coinciden. Ejemplos de disolventes polares son los alcoholes, alcoholes alcoxilados, alcoholes ariloxilados y polioles, tales como IPA, butanol, n-propanol, metanol, alcohol bencílico, 2-benciloxietanol, bencilglicol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, 2,3-butanodiol, butilenglicol, butilenglicol propionato, butiloctanol, ciclohexanodimetanol, 1,10-decanodiol, dietoxidiglicol, dipropilenglicol, etoxidiglicol, etilenglicol, hexiol, 1,2-hexanodiol, 1,2,6-hexanotriol, hexilenglicol, isobutoxipropanol, isopentildioli, 3-metoxibutanol, metoxibutanol, metoxiisopropanol, metoximetilbutanol,

pentilenglicol, 2-fenoxietanol, 1-fenoxi-2-propanol, 2-fenietanol, propanodiol, propilalcohol, propilenglicol, trimetil-1,3-pentanodiol, DMAC, THF, acetonitrilo, bencil benzoato, butoxietil acetato (regular), butil acetato, *t*-butil acetato, butiloctil benzoato, dimetil glutarato, dimetil maleato, dipropil oxalato, etoxidiglicol acetato, etil acetato, etilhexil acetato, etilhexil benzoato, etil lactato, isopropil acetato, metil acetato, metil hexil éter, acetona, etil cetona, metil terc

5 butil éter, etil acetato, metil acetato, propil acetato, isopropil acetato, butil acetato, isobutil acetato, N-metilpirrolidona, diclorometano, acetona, dimetil sulfóxido o mezclas de los mismos.

[0028] El término "disolvente prótico" se refiere a cualquier disolvente molecular que contiene H⁺ disociable. Las moléculas de estos disolventes pueden donar un H⁺.

[0029] El término "disolvente aprótico" se refiere a cualquier disolvente molecular que no puede donar H⁺.

[0030] El término "disolvente polar prótico" se refiere a un disolvente polar que es capaz de intercambiar protones con los reactivos y que tiene un protón polarizable. Ejemplos de disolventes polares próticos son alcoholes, alcoholes alcoxilados, alcoholes ariloxilados y polioles, tales como IPA, butanol, n-propanol, metanol, etanol, alcohol bencílico, 2-benciloxietanol, bencilglicol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, 2,3-butanodiol, butilenglicol, butilenglicol propionato, butiloctanol, ciclohexanodimetanol, 1,10-decanodiol, dietoxidiglicol, dipropilenglicol, etoxidiglicol, etilenglicol, hexiol, 1,2-hexanodiol, 1,2,6-hexanotriol, hexilenglicol, isobutoxiopropanol, isopentildioli, 3-metoxibutanol, metoxibutanol, metoxiisopropanol, metoximetilbutanol, pentilenglicol, 2-fenoxietanol, 1-fenoxi-2-propanol, 2-fenietanol, propanodiol, propilalcohol, propilenglicol, trimetil-1,3-pentanodiol o mezclas de los mismos.

[0031] El término "disolvente polar aprótico" se refiere a un disolvente polar que no es capaz de intercambiar protones con los reactivos y que no tiene protón polarizable. Ejemplos de disolventes polares apróticos son DMAC, THF, acetonitrilo, metilen cloruro, bencil benzoato, butoxietil acetato (regular), butil acetato, *t*-butil acetato, butiloctil benzoato, dimetil glutarato, dimetil maleato, dipropil oxalato, etoxidiglicol acetato, etil acetato, etilhexil acetato, etilhexil benzoato, etil lactato, isopropil acetato, metil acetato, metil hexil éter, acetona, etil cetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, metil terc butil éter, etil acetato, metil acetato, propil acetato, isopropil acetato, butil acetato, isobutil acetato, N-metilpirrolidona, diclorometano, acetona, dimetil sulfoxido o mezclas de los mismos.

[0032] Otros disolventes apróticos adecuados son hexano, 1,4-dioxano, cloroformo, dietil éter, tolueno y xileno.

[0033] El término "catalizador" se refiere a una sustancia que aumenta la velocidad de una reacción sin consumirse en el procedimiento. Ejemplos de catalizadores son PTSA, ácido metano sulfónico, ácido etano sulfónico, ácido benceno sulfónico, ácido 1-naftaleno sulfónico, ácido 1,5-naftalendisulfónico, ácido sulfúrico, trietilamina, N-metilmorfolina, carbonato potásico, diisopropiletilamina y piridina.

[0034] El término "derivado de amoníaco" incluye trietil amina, diciclohexilamina, N,N-diisopropiletilamina, amoníaco metanólico y otros compuestos que contienen NH₃.

[0035] El término "carbonato de metal" incluye carbonatos de metal y bicarbonatos de metal. Ejemplos de "carbonatos de metal" son carbonato sódico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato potásico, bicarbonato de litio, carbonato de litio.

[0036] El término "purificación" se refiere al procedimiento donde puede obtenerse una sustancia farmacológica purificada. El término "purificación industrial" se refiere a purificaciones que pueden llevarse a cabo a una escala industrial que son bien conocidas por el experto en la material en este campo tal como extracción de disolvente, filtración, suspensión, lavado, separación de fases, evaporación, centrifugación o cristalización.

[0037] Tal y como se utiliza aquí, el término, "extracción de disolvente" se refiere al procedimiento de separación de componentes de una mezcla mediante el uso de un disolvente que posee superior afinidad por un componente y, por lo tanto, puede separar dicho un componente a partir de por lo menos un segundo componente que es menos miscible que dicho un componente con dicho disolvente.

[0038] El término "filtración" se refiere al acto de eliminar partículas sólidas mayores de un tamaño predeterminado de una alimentación que comprende una mezcla de partículas sólidas y líquido. La expresión "filtrado" se refiere a la mezcla menos las partículas sólidas eliminadas por el procedimiento de filtración.

[0039] Tal y como se utiliza aquí, el término "suspensión" se refiere a cualquier procedimiento que emplea un disolvente para lavar o dispersar un producto crudo.

[0040] Tal y como se utiliza aquí, el término "lavado" se refiere al procedimiento de purificación de una masa sólida (por ejemplo, cristales) mediante el paso de un líquido sobre y/o a través de la masa sólida, para eliminar la materia soluble. El procedimiento incluye el paso de un disolvente, tal como agua destilada, sobre y/o a través de un precipitado obtenido a partir de la filtración, decantación o una combinación de las mismas. Por ejemplo, en una realización de la invención, el lavado incluye poner en contacto sólidos con un disolvente o mezcla de disolventes, agitación vigorosa (por ejemplo, durante dos horas), y filtrado. El disolvente puede ser agua, puede ser un sistema

disolvente acuoso o puede ser un sistema disolvente orgánico. Adicionalmente, el lavado puede llevarse a cabo con el disolvente teniendo cualquier temperatura adecuada. Por ejemplo, el lavado puede llevarse a cabo con el disolvente teniendo una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C.

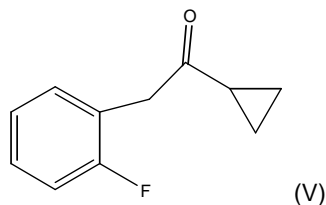
5 **[0041]** El término "separación de fases" se refiere a una solución o mezcla que tenga al menos dos regiones físicamente distintas.

10 **[0042]** El término "evaporación" se refiere al cambio de estado de un disolvente de líquido a gas y eliminación del gas del reactor. Generalmente, el gas se elimina por vacío aplicado a través de la membrana. Pueden evaporarse varios disolventes durante la ruta sintética descrita aquí. Tal como es conocido por aquellos expertos en la materia, cada disolvente puede tener un tiempo y/o temperatura de evaporación diferente.

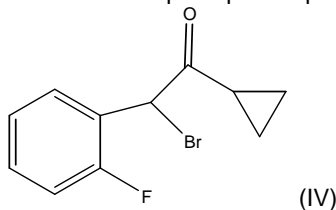
15 **[0043]** El término "cristalización" se refiere a cualquier método conocido por un experto en la materia tal como la cristalización de un disolvente individual o combinación de disolventes mediante disolución del compuesto opcionalmente a temperatura elevada y precipitación del compuesto por enfriamiento de la solución o eliminación del disolvente de la solución o ambos. Además incluye métodos tales como solvent/antisolvent o precipitación.

20 **[0044]** El primer aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de Prasugrel y, opcionalmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las siguientes etapas:

a) brominación del compuesto de fórmula (V)



con bromo líquido en presencia de un disolvente polar prótico para dar el compuesto de fórmula (IV)



25 **[0045]** Los disolventes polares próticos adecuados incluyen alcoholes, alcoholes alcoxilados, alcoholes ariloxilados y polioles, tales como IPA, butanol, n-propanol, metanol, etanol, bencil alcohol, 2-benciloxietanol, bencil glicol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, 2,3-butanodiol, butilenglicol, butilenglicol propionato, butiloctanol, ciclohexanodimetanol, 1,10-decanodiol, dietoxidiglicol, dipropilenglicol, etoxidiglicol, etilenglicol, hexilol, 1,2-hexanodiol, 1,2,6-hexanotriol, hexilenglicol, isobutoxipropanol, isopentildioli, 3-metoxibutanol, metoxibutanol, metoxiisopropanol, metoximetilbutanol, pentilenglicol, 2-fenoxietanol, 1-fenoxi-2-propanol, 2-feniletanol, propanodiol, propilalcohol, propilenglicol, trimetil-1,3-pentanodiol. Entre estos, son preferibles los alcoholes tales como metanol, butanol o n-propanol, todavía más preferible el metanol.

35 **[0046]** Preferiblemente, la reacción se llevó a cabo en metanol, y la adición de un catalizador de cobre no fue necesario para que tuviera lugar la reacción. El rango de temperaturas de reacción fue de 15 a 40°C para evitar subproductos no deseados y también la multi-brominación del compuesto de fórmula (V). Preferiblemente, el rango de temperaturas de reacción fue de 20 a 32 °C. Más preferiblemente, entre 23 y 30 °C. La relación molar del bromo líquido respecto al compuesto de fórmula (V) puede ser de 1 a 2. Preferiblemente, la relación molar es de 1,1 a 1,5.

40 **[0047]** Ventajosamente, el rendimiento obtenido fue mayor sin la presencia de un catalizador de Cu. Además, el rendimiento obtenido fue por encima del 94 %, superior a los rendimientos descritos en la técnica anterior. La pureza obtenida fue tan alta como 95,76 %. Los ejemplos que siguen describen más detalles sobre los parámetros de reacción, metodología de reacción y desarrollo del procedimiento.

45 **[0048]** El compuesto (IV) obtenido puede además ser purificado mediante métodos convencionales. Preferiblemente, el compuesto (IV) se purificó por extracción con un disolvente orgánico tal como el etil acetato o tolueno.

50 b) condensación del compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base y un disolvente aprótico para dar el compuesto de fórmula (II):

etil acetato, metil acetato, propil acetato, isopropil acetato, butil acetato, isobutil acetato, N-metilpirrolidona, diclorometano, acetona, dimetil sulfóxido o mezclas de los mismos. Entre estos son preferidos el acetonitrilo, cloruro de metileno y acetato de isopropilo.

5 **[0057]** Otros disolventes apróticos adecuados son hexano, 1,4-dioxano, cloroformo, dietil éter, tolueno y xileno. Preferiblemente, el disolvente es tolueno.

10 **[0058]** Los catalizadores adecuados son PTSA, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido benzeno sulfónico, ácido 1-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftalenodisulfónico, ácido sulfúrico, trietilamina, N-metilmorfolina, carbonato potásico, diisopropiletilamina y piridina. El catalizador preferible es PTSA o trietilamina.

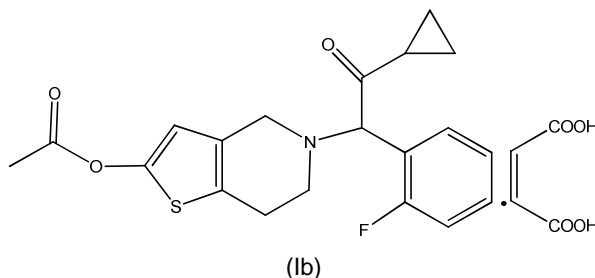
15 **[0059]** Esta reacción se llevó a cabo en presencia de un catalizador. Los catalizadores adecuados son PTSA, ácido metansulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido sulfúrico y trietilamina. Entre estos, son preferibles PTSA o trietilamina. La cantidad de catalizador no es crítica y habitualmente puede ser desde una cantidad equimolar de 1 hasta 1,5 con respecto al compuesto de fórmula (II).

[0060] La cantidad de derivado acetato no es crítica y habitualmente puede ser desde una cantidad equimolar de 4,5 hasta 5,5 con respecto al compuesto de fórmula (II).

20 **[0061]** La reacción de acetilación puede llevarse a cabo a una temperatura de 15°C a 75°C. Preferiblemente, de 20°C a 70°C.

[0062] Una vez completada la etapa de acetilación, el compuesto de fórmula (I) se aísla del medio de reacción mediante métodos convencionales.

25 **[0063]** Y, opcionalmente, preparación de sales farmacéuticamente aceptables del mismo mediante:
d) conversión del Prasugrel base de fórmula (I) con ácido maleico en presencia de un disolvente polar aprótico tal como acetona, metil etil cetona o MIBK, preferiblemente acetona, en Prasugrel maleato de fórmula (Ib)



30 y, opcionalmente, purificación del prasugrel maleato, obteniendo prasugrel base y, a continuación conversión del prasugrel base en otra sal farmacéuticamente aceptable;

35 **[0064]** La reacción se llevó a cabo mezclando el compuesto de fórmula (I) con ácido maleico a una temperatura de 20 °C a 30 °C, preferiblemente de 25 °C a 30 °C. La mezcla a continuación se enfría hasta una temperatura de -5 °C a 15 °C, preferiblemente de 0 °C a 5 °C. El tiempo requerido para la reacción puede variar; sin embargo, el periodo preferido para la conversión en la sal de maleato es de 2 a 4 horas. El rendimiento obtenido es de alrededor de 90% y la pureza es de 99,2%.

40 **[0065]** Y, alternativamente, preparación de sales farmacéuticamente aceptables de Prasugrel mediante:
e) conversión del Prasugrel base de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable de prasugrel.

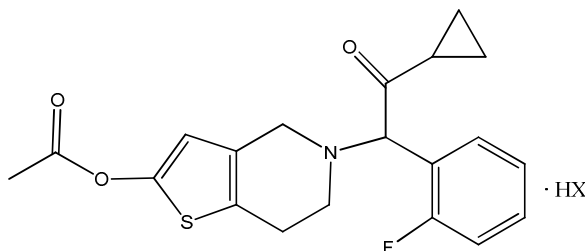
45 **[0066]** En una realización de la invención, el Prasugrel maleato de fórmula (Ib) se purifica por métodos convencionales que pueden utilizarse a escala industrial tales como extracción de disolvente, filtración, suspensión, lavado, separación de fases, evaporación, centrifugación o cristalización.

50 **[0067]** Un procedimiento adecuado para la purificación del prasugrel maleato implica la preparación del prasugrel base mediante la adición de agua, un disolvente orgánico aprótico y una base. El disolvente orgánico aprótico se selecciona entre etil acetato, metil acetato, propil acetato, isopropil acetato, butil acetato, isobutil acetato o tolueno; los disolventes preferibles son etil acetato y tolueno. Las bases adecuadas se seleccionan entre carbonatos, bicarbonatos o derivados de amoníaco. Las bases preferidas son carbonatos y bicarbonatos, más preferiblemente carbonato sódico. A continuación, el prasugrel base generado se aísla mediante métodos de aislamiento industriales conocidos tales como extracción, decantación, cristalización o precipitación. Cuando el aislamiento del prasugrel se lleva a cabo mediante extracción, se utiliza un disolvente aprótico. Los disolventes apróticos adecuados son etil acetato, metil acetato, propil acetato, isopropil acetato, butil acetato, isobutil acetato o tolueno; los disolventes preferidos son etil acetato y tolueno. A continuación, el Prasugrel base (I) preparado se purifica. La purificación

puede llevarse a cabo mediante el lavado con disolventes polares seleccionados entre alcoholes lineales o ramificados C1-C6 o nitrilos. Los disolventes preferidos son metanol, etanol o acetonitrilo.

[0068] Seguidamente, el prasugrel base purificado además se convierte en prasugrel maleato mediante la adición de ácido maleico en presencia de un disolvente polar aprótico tal como cetonas, preferiblemente acetona, metil etil cetona o MIBK. El Prasugrel maleato se obtiene con elevada pureza. En particular, el prasugrel maleato se obtiene con una pureza mayor del 99,5%.

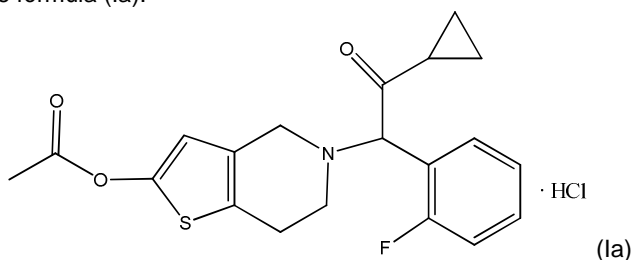
[0069] En otra realización de la invención, la sal farmacéuticamente aceptable del prasugrel se prepara por conversión del prasugrel base en la sal farmacéuticamente aceptable deseada, como se muestra a continuación:



mediante la adición de una solución del ácido conjugado de la sal deseada en un disolvente polar.

[0070] El ácido conjugado adecuado es un ácido conjugado de un ácido orgánico o inorgánico seleccionado entre ácido maleico, ácido oxálico, ácido cítrico y ácido tartárico, derivados del ácido sulfónico y hidrácido. Preferiblemente, el ácido conjugado es un hidrácido.

[0071] Las sales farmacéuticamente aceptables de Prasugrel pueden ser sales inorgánicas tales como clorhidrato, bromhidrato, diclorhidrato o fluorhidrato o sales orgánicas tales como oxalato, tartrato o citrato. Entre éstas es preferible la sal clorhidrato de fórmula (Ia).



[0072] La preparación de sales farmacéuticamente aceptables de prasugrel comprende las etapas:

- i) Preparación del prasugrel base mediante la adición de una base y un disolvente aprótico.
- ii) Aislamiento del prasugrel base mediante técnicas de aislamiento industrial tales como extracción, decantación, cristalización o precipitación.
- iii) Adición del ácido conjugado de la sal deseada (HX) en un disolvente orgánico polar para dar la sal deseada de prasugrel.

[0073] Las bases adecuadas utilizadas en la etapa i) incluyen hidróxidos de metal, tal como hidróxido sódico e hidróxido potásico, carbonatos de metal, tales como carbonato sódico y bicarbonato potásico, derivados de amoníaco tales como trietil amina, dicitclohexilamina, N,N-diisopropiletilamina o amoníaco metanólico. Preferiblemente, la base es un carbonato, más preferiblemente carbonato sódico.

[0074] Los disolvente apróticos adecuados utilizados en las etapas i) y ii) pueden seleccionarse de: etil acetato, metil acetato, propil acetato, isopropil acetato, butil acetato, isobutil acetato o tolueno, preferiblemente etil acetato o tolueno.

[0075] Un procedimiento para la obtención de clorhidrato de prasugrel implica la preparación de prasugrel base a partir de prasugrel maleato, mediante la adición de una base y un disolvente aprótico, seguido de la conversión del prasugrel base en clorhidrato de prasugrel mediante la adición de una solución HCl en un disolvente polar o mediante la adición al prasugrel base previamente preparado de un disolvente prótico o disolvente aprótico en combinación con al menos un equivalente de un disolvente prótico comparado con prasugrel y trimetilclorosilano (TMS-Cl). Los disolventes próticos adecuados son: alcoholes lineales o ramificados C1-C6, IPA. Preferiblemente, el disolvente aprótico es acetona.

[0076] Las bases adecuadas utilizadas en la preparación del prasugrel base se seleccionan entre hidróxidos de

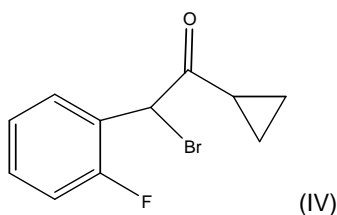
metales tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonatos de metal tales como carbonato sódico y bicarbonato potásico, derivados de amoníaco tales como trietil amina, dicitclohexilamina, N,N-diisopropiletilamina o amoníaco metanólico. Preferiblemente, la base es un carbonato, más preferiblemente carbonato sódico.

5 **[0077]** Los disolventes apróticos adecuados utilizados en la preparación del prasugrel base se seleccionan entre etil acetato, metil acetato, propil acetato, isopropil acetato, butil acetato, isobutil acetato o tolueno, preferiblemente etil acetato o tolueno.

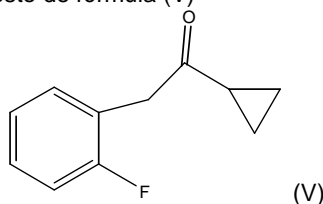
10 **[0078]** El procedimiento de acuerdo con la presente invención evita la purificación de los productos preparados mediante métodos cromatográficos, que no son factibles a escala industrial.

[0079] El procedimiento de acuerdo con la presente invención permite la preparación de sales farmacéuticamente aceptables del prasugrel con rendimientos y pureza elevados.

15 **[0080]** La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IV)



que comprende a) brominación del compuesto de fórmula (V)



20

con bromo líquido en presencia de un disolvente polar prótico para dar el compuesto de fórmula (IV).

25 **[0081]** Esta reacción se lleva a cabo en un rango de temperaturas de reacción de 15 a 40°C, preferiblemente de 20 a 32°C, más preferiblemente de 23 a 30°C.

[0082] Los disolventes polares próticos adecuados se seleccionan entre alcoholes, alcoholes alcoxilados, alcoholes ariloxilados y polioles. El disolvente polar prótico preferible es metanol.

30 **[0083]** La relación molar de bromo líquido con el compuesto de fórmula (V) es de 1 a 2, preferiblemente, de 1,1 a 1,5.

[0084] La presente invención también se refiere al uso del compuesto de fórmula (IV) obtenido de acuerdo con el primer y segundo aspectos de la presente invención, para la preparación de prasugrel base y sales del mismo.

35 EJEMPLOS

Ejemplo 1. Preparación de 2-Fluoro-alfa-ciclopropilcarbonilencil bromuro

40 **[0085]** Se mezclaron 150 g de ciclopropil-2-fluorobencil cetona y 1,8 l de metanol en un matraz de 4 bocas de 10 litros equipado con un condensador. A continuación, se añadieron gota a gota 147,9 g de bromo líquido a la mezcla durante un periodo de 3,5 horas, que se mantuvo en agitación durante 2,5 horas a 25-30 °C. Después de esto, la mezcla se enfrió hasta 10 °C y se añadieron gota a gota 3,8 l de agua pre-enfriada al reactor. La masa de reacción se extrajo con 2,25 l de etil acetato y la capa orgánica se separó de la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo con 750 ml de etil acetato. Sucesivamente las capas fueron separadas y las capas con etil acetato se mezclaron y lavaron con 750 ml de una solución de metabisulfito sódico al 10% p/v. Las capas se separaron y el etil acetato se lavó con 750 ml de una solución de bicarbonato sódico al 10% p/v. Después de esto, las capas se separaron y la capa con etil acetato se lavó con 750 ml de una solución de salmuera. Finalmente, la capa de etil acetato se separó y secó sobre 100 g de sulfato sódico y se concentró al vacío a 50-55 °C para dar 205 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillento. Rendimiento: 94.65%. Pureza (HPLC): 95,76%.

50

Ejemplo 2. Preparación de 2-Fluoro-alfa-Ciclopropilcarbonilencil bromuro

[0086] Se mezclaron 150 g de Ciclopropil-2-fluorobencil cetona y 1,8 l de metanol en un matraz de 4 bocas de 10 litros equipado con un condensador. A continuación, 147,87 g de bromo líquido se añadió a la mezcla gota a gota durante un periodo de 3,5 horas, que se mantuvo en agitación durante 2,5 horas a 25-30 °C. Después de esto, la mezcla se enfrió hasta 10 °C y se añadieron gota a gota 3,8 l de agua pre-enfriada al reactor. La masa de reacción se extrajo con 1,5 l de tolueno y la capa orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo con 750 ml de tolueno. Sucesivamente, las capas se separaron y las capas de tolueno se mezclaron y lavaron con 750 ml de una solución acuosa de metabisulfito sódico al 10% p/v. Las capas se separaron y la capa de tolueno se lavó con 750 ml de una solución de bicarbonato sódico al 10% p/v. A continuación, las capas se separaron y la capa de tolueno se lavó con 750 ml de solución salmuera. Finalmente, las capas se separaron y la capa de tolueno se concentró bajo vacío a 50-55 °C para dar 203,5g del compuesto del título, en forma de un aceite de color amarillento. Rendimiento: 94.00%. Pureza (HPLC): 94.06%

Ejemplo 3. Preparación de 5-[2-Ciclopropil-1-(2-fluoro-fenil)-2-oxo-etil]-5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-2-ona

[0087] Se mezclaron 143,4 g de clorhidrato de 5,6,7,7a-Tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-2-ona y 1,434 l de acetonitrilo en un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 5 litros. La mezcla se agitó durante 10 minutos y a continuación se enfrió hasta -5-0 °C. Después, se añadieron 175 g de 2-Fluoro-alfa-Ciclopropilcarbonil bencil bromuro al reactor y se mantuvo en agitación durante 10 minutos. A continuación, se añadieron gota a gota 145 ml de una solución de amoníaco metanólico (16% p/v) a la mezcla durante un periodo de 2 horas y se mantuvo en agitación durante 2 horas. Después, se añadió gota a gota una cantidad de una solución de amoníaco metanólico, 42 ml, durante un periodo de 1 hora. Después, la mezcla se apagó en 2,65 l de agua y 35 ml de HCl concentrado. Sucesivamente, el pH de la mezcla se ajustó a 7,0 con 175 ml de una solución de bicarbonato sódico al 10% (p/v). La masa de reacción se extrajo con 1,75 l de etil acetato. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 875 ml de etil acetato. Se mezclaron ambas capas etil acetato, se lavaron con 585 ml de solución salmuera y se secaron con 100 g de sulfato sódico. Finalmente, la capa etil acetato se destiló bajo vacío a 50-55 °C para dar 214 g del compuesto del título, en forma de un semi sólido de color marrón. Rendimiento: 95,00%. Pureza (HPLC): 83,04%

Ejemplo 4. Preparación de 5-[2-Ciclopropil-1-(2-fluoro-fenil)-2-oxo-etil]-5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-2-ona

[0088] Se mezclaron 84,01 g de clorhidrato de 5,6,7,7a-Tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-2-ona y 0,84 l de acetonitrilo en un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 2 litros. La mezcla se enfrió hasta -5-0 °C. Además, se añadieron 102,5 g de 2-Fluoro-alfa-Ciclopropilcarbonil bencil bromuro al reactor y se mantuvo en agitación durante 10 minutos a -5-0 °C. A continuación, 84,8 ml de una solución de amoníaco metanólico (16% p/v) se añadió gota a gota a la mezcla durante un periodo de 2 horas y se mantuvo en agitación durante 1 hora. A continuación, 24,4 ml más de la solución de amoníaco metanólico se añadió gota a gota durante un periodo de 1 hora. Después, la mezcla se apagó en 1,556 l de agua y 20,55 ml de HCl concentrado. A continuación, el pH de la mezcla se ajustó a 7,0 con 102,7ml de una solución de bicarbonato sódico al 10% (p/v). La masa de reacción se extrajo con 1,027 l de etil acetato. La capa acuosa se extrajo con 513 ml de etil acetato. Las capas se separaron. Se mezclaron ambas capas etil acetato, se lavaron con 345ml solución salmuera y se secaron con 75 g de sulfato sódico. Finalmente, la capa de etil acetato se destiló bajo vacío a 50-55 °C para dar 125g del compuesto del título, en forma de un semi sólido de color marrón. Rendimiento: 95,00%. Pureza (HPLC): 88,6%

Ejemplo 5. Preparación de 5-[2-Ciclopropil-1-(2-fluoro-fenil)-2-oxo-etil]-5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-2-ona

[0089] Se mezclaron 143,4 g de clorhidrato de 5,6,7,7a-Tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-2-ona en un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 5 litros con 1434 ml de acetonitrilo. La mezcla se agitó durante 10 minutos y a continuación se enfrió hasta -5-0 °C. Además, se añadieron 175 g de 2-Fluoro-alfa-Ciclopropilcarbonil bencil bromuro al reactor y se mantuvo en agitación durante 10 minutos. A continuación, se añadieron gota a gota 145ml de una solución de amoníaco metanólico (16% p/v) a la mezcla durante un periodo de 2 horas y además se mezcló durante 2 horas. Se añadió gota a gota una cantidad adicional de 42 ml de la solución de amoníaco metanólico durante un periodo de 1 hora. Después, la mezcla se apagó en 2,65 l de agua y 35 ml HCl concentrado. Después de esto, se ajustó el pH de la mezcla a 7,0 con 175 ml de una solución de bicarbonato sódico 10% (p/v). La masa de reacción se extrajo con 1.75 l de tolueno. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 875 ml de tolueno. Ambas capas de tolueno se mezclaron y lavaron con 585 ml de la solución salmuera. Finalmente, el disolvente se destiló bajo vacío a 50-55 °C para dar 211 g del compuesto del título, en forma de un semi sólido de color marrón. Rendimiento: 93,60%. Pureza (HPLC): 82,70%.

Ejemplo 6. Preparación de 5-[2-Ciclopropil-1-(2-fluoro-fenil)-2-oxo-etil]-5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-2-ona

[0090] Se mezclaron 20,4 g de clorhidrato de 5,6,7,7a-Tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-2-ona con 205 ml de acetonitrilo en un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 1 litro. La mezcla se agitó durante 10 minutos y a

continuación se enfrió hasta -5-0 °C. Además, se añadieron 25 g de 2-Fluoro-alfa-Ciclopropilcarbonil bencil bromuro al reactor y se mantuvo en agitación durante 10 minutos. A continuación, se añadió gota a gota 25,4 ml de trietilamina a la mezcla y se mantuvo en agitación durante 1 hora. Después, la mezcla se apagó en 378 ml de agua y 5 ml de HCl concentrado. Después de esto, el pH de la mezcla se ajustó a 7,0 con 21 ml de una solución de bicarbonato sódico al 10% (p/v). La masa de reacción se extrajo con 250 ml de etil acetato, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 125 ml más de etil acetato. Ambas capas etil acetato se mezclaron, lavaron con 85 ml de solución salmuera y se secaron con 15 g de sulfato sódico. Finalmente, el disolvente se destiló bajo vacío a 50-55 °C para dar 30,5 g del compuesto del título, en forma de un semi sólido de color marrón. Rendimiento: 94,70%. Pureza (HPLC): 54,40%

Ejemplo 7. Preparación de 5-(2-Ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-2-ona

[0091] Se añadieron 12 g de carbonato sódico (113 mmol) y 9,7 g de clorhidrato de 5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-2-ona (50,6 mmol) a una solución de 13 g de 2-fluoro-alfa-Ciclopropilcarbonil bencil bromuro (50,6 mmol) en 40 mL de metil etil cetona a 25 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas a 25°C. El subproducto sólido se separó por filtración, y las aguas madres que contenían el compuesto 5-(2-Ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-2-ona se separó y se trató adicionalmente. El compuesto 5-(2-Ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-2-ona se aisló mediante eliminación del disolvente a presión reducida para dar 13,4 g del compuesto del título, en forma de un aceite marrón. Rendimiento 80 %. Pureza (HPLC) 84 %.

Ejemplo 8. Preparación de 5-(2-Ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)-4,5,6,7-tetrahidro tieno[3,2-c]piridin-2-il acetato (prasugel base).

[0092] Se añadieron 14,8 mL de trietilamina (100 mmol) y 10 mL de anhídrido acético (100 mmol) a una solución de 10 g de 5-(2-Ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-2-ona (30 mmol) en 50 mL de metilencloruro a 25°C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora a 25°C. Después, 100 mL de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % (p/v) se cargó a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 minutos. La capa orgánica se lavó con 100 mL de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % (p/v) y el disolvente orgánico se eliminó bajo presión reducida para obtener 10 g del compuesto del título, en forma de un aceite incoloro. Finalmente, se añadieron 30 mL de metanol al aceite incoloro y se agitó durante 1 hora a 25 °C. La suspensión resultante se enfrió hasta 0 °C y se agitó durante 1 hora. El sólido se filtró y se lavó con 10 mL de metanol frío y se secó a 40°C durante 16 horas proporcionando 5,9 g del compuesto del título. Rendimiento 54 %. Pureza (HPLC) 99 %.

Ejemplo 9. Preparación de 5-(2-Ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)-4,5,6,7-tetrahidro tieno[3,2-c]piridin-2-il acetato (prasugel base).

[0093] Se añadieron 14,8 mL de trietilamina (100 mmol) y 10 mL de anhídrido acético (100 mmol) a una solución de 10 g de 5-(2-Ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-2-ona (30 mmol) en 50 mL de tolueno a 25°C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora a 25 °C y se añadió además 100 mL de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % (p/v) a la mezcla y se agitó durante 15 minutos. La capa orgánica se lavó con 100 mL de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % (p/v) y el disolvente orgánico se eliminó bajo presión reducida para obtener 10 g del compuesto del título, en forma de aceite incoloro. Finalmente, se añadieron 30 mL de metanol al residuo oleoso y se agitó durante 1 hora a 25 °C. La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y se agitó durante 1 hora. El sólido se filtró y se lavó 10 mL de metanol frío y se secó a 40°C durante 16 horas para dar 5,8 g del compuesto del título. Rendimiento 53%. Pureza (HPLC) 99%.

Ejemplo 10. Preparación de 2-acetoxi-5-(alfa-Ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7 tetrahidrotieno [3,2-c] piridina (Prasugrel base)

[0094] Se mezclaron 349 ml de isopropenil acetato, 119,4 g de PTSA y 208 g de 5-[2-Ciclopropil-1-(2-fluoro-fenil)-2-oxo-etil]-5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-2-ona en un matraz de fondo redondo de 2 litros equipado con un condensador. La mezcla se calentó hasta 65-70 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 horas y media. Después, la masa de reacción se enfrió hasta 25-30 °C y se apagó con 2,1 l de agua fría. Además, se añadieron 160 g de carbonato sódico disuelto en 500 ml de agua para ajustar el pH de la masa de reacción a 6,5 - 7. La mezcla se extrajo con 2 l de etil acetato y las capas se separaron. La capa acuosa además se extrajo con 1 l de etil acetato y las capas se separaron. Subsiguientemente, ambas capas orgánicas obtenidas de las extracciones se mezclaron y lavaron con 1 l de solución salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica a continuación se secó con 100 g de sulfato sódico. El etil acetato se destiló bajo vacío a 45-50 °C y se añadieron 416ml de metanol a la mezcla seguido de agitación durante 30 minutos. El sólido obtenido se filtró y secó a 60-65 °C durante 30 minutos para dar 140 g del compuesto del título, en forma de un sólido de color crema. Rendimiento: 59,72%. Pureza (HPLC): 98,73%

Ejemplo 11. Preparación de 2-acetoxi-5-(alfa-Ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7 tetrahidrotieno [3,2-c] piridina (Prasugrel base)

[0095] Se mezclaron 349 ml de isopropenil acetato, 119,4g de PTSA y 208g de 5-[2-Ciclopropil-1-(2-fluoro-fenil)-2-oxo-etil]-5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-2-ona en un matraz de fondo redondo de 2 litros equipado con un condensador. La mezcla se calentó hasta 65-70 °C y se agitó a esta temperatura durante 3,5 horas. Después, la reacción se enfrió hasta 25-30 °C y se apagó con 2,1 l de agua fría. A continuación, se añadieron 160 g de carbonato sódico disueltos en 500 ml de agua para ajustar el pH de la masa de reacción a 6,5 – 7,2 l de tolueno se añadieron a la mezcla y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con 1 l de tolueno. Ambas capas orgánicas obtenidas de las extracciones anteriores se mezclaron y lavaron con 1 l de solución salmuera. Después, las capas se separaron y la capa de tolueno se concentró bajo vacío a 50-55 °C y se añadieron 416 ml de metanol a la mezcla y se mantuvo en agitación durante 30 minutos. Finalmente, el sólido se separó, se filtró y se lavó con 200 ml de metanol para dar 119,5 g del compuesto del título, en forma de un sólido color crema. Rendimiento: 51,00%. Pureza (HPLC): 98,73%

Ejemplo 12. Preparación de la sal de prasugrel maleato

[0096] Se mezclaron 9,8 g de ácido maleico y 120 ml de acetona en un reactor. La mezcla se agitó durante 15 minutos. A continuación, se añadieron 30 g de Prasugrel base al reactor y la solución se mantuvo en agitación durante 3h a 25-30 °C. Se formó un precipitado después de la agitación. Después, la mezcla se enfrió hasta 0-5 °C y se mantuvo en agitación durante 1h. La mezcla se filtró y el sólido obtenido se secó a 60-65 °C para dar 35 g de la sal de prasugrel maleato. Rendimiento: 89%. Pureza(HPLC): 99,16%.

Ejemplo 13. Preparación de la sal de prasugrel maleato

[0097] Se mezclaron 50,3g de ácido maleico y 620 ml de acetona en un matraz de fondo redondo de 1 litro. La mezcla se agitó durante 5 minutos. A continuación, se añadieron 155 g de 2-acetoxi-5-(alfa-ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7 tetrahidrotieno [3,2-c] piridina al reactor y la solución se mantuvo agitada durante 3h a 25-30 °C. Se formó un precipitado después de la agitación. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0-5 °C y se mantuvo en agitación durante 1h. La mezcla se filtró, se lavó con 310 ml de acetona y el sólido obtenido se secó a 60-65 °C para dar 182,56 g de la sal de prasugrel maleato. Rendimiento: 89,84%. Pureza(HPLC): 99,20%.

Ejemplo 14. Preparación de Prasugrel base puro

[0098] Se cargaron 180 g de prasugrel maleato, 1,8 l de agua y 1,8 l de etil acetato en un matraz de fondo redondo de 10 litros. El pH de la mezcla se ajustó a 6,8 mediante la adición de una solución de 38,92 g de carbonato sódico disuelto en 389 ml de agua. La mezcla se mantuvo en agitación durante 15 minutos. Las dos capas diferentes formadas se separaron. Después, la capa acuosa se extrajo con 360 ml de etil acetato y las capas se separaron. Subsiguientemente, ambas capas de etil acetato se combinaron y se lavaron con 370 ml de una solución acuosa de cloruro sódico al 20% p/v. La capa de etil acetato se secó a continuación sobre 50 g de sulfato sódico y el disolvente se destiló bajo vacío a 50-55 °C. Después de la destilación, se añadieron 540 ml de metil ciclohexano al residuo y se mantuvo en agitación durante 30 minutos. El sólido obtenido se filtró y se mezcló con 1,54 l de metanol calentado hasta 60–65 °C y se agitó durante 15 minutos. Después, la masa de reacción se enfrió hasta 25–30 °C y se mantuvo a la misma temperatura durante 1 hora. El sólido se filtró y se lavó con 255 ml de metanol. Finalmente, la mezcla se secó a 60-65 °C durante 5–6 horas bajo vacío para dar 94,0 g de prasugrel base puro. Rendimiento: 68,5%. Pureza (HPLC): 99,6%.

Ejemplo 15. Preparación de Prasugrel base puro

[0099] Se cargaron 180 g de prasugrel maleato, 1,8 l de agua y 1,8 l de tolueno en un matraz de fondo redondo de 10 litros. El pH de la mezcla se ajustó a 6,8 mediante la adición de una solución de 38,92 g de carbonato sódico disuelto en 389 ml de agua. La mezcla se mantuvo en agitación durante 15 minutos. Se separaron las dos capas diferentes formadas. Después, la capa acuosa se extrajo con 360 ml de tolueno. A continuación, ambas capas de tolueno se combinaron y se lavaron con 370 ml de una solución acuosa de cloruro sódico al 20% p/v. A continuación, el tolueno se destiló bajo vacío a 50-55 °C. Después de la destilación, se añadieron 540 ml de metil ciclohexano al residuo y se mantuvo en agitación durante 30 minutos. El sólido obtenido se filtró. Después, el sólido se mezcló con 1,54 l de metanol y se calentó hasta 60–65 °C y se agitó durante 15 minutos. A continuación, la masa de reacción se enfrió hasta 25–30 °C y se mantuvo a la misma temperatura durante 1 hora. El sólido se filtró y se lavó con 255 ml de metanol. Finalmente, la mezcla se secó a 60-65 °C durante 5–6 horas bajo vacío para dar 93,0g de prasugrel base puro. Rendimiento: 67,7%. Pureza (HPLC): 99,6%.

Ejemplo 16. Preparación de Prasugrel base puro

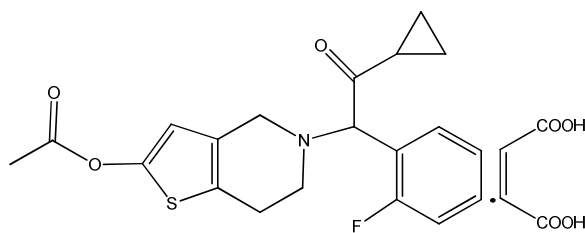
[0100] Se mezclaron 12 g de Prasugrel base con 120ml de metanol. La reacción se calentó hasta 65 °C y se agitó durante 30 minutos. Después, la mezcla se enfrió hasta 25-30 °C y se mantuvo en agitación durante 1hora. La masa de reacción se filtró y se secó a 60-65 °C para dar 7,8 g de prasugrel base puro. Rendimiento: 65%. Pureza (HPLC): 99,65%.

Ejemplo 17. Preparación de Prasugrel maleato puro

5 [0101] Se mezclaron 14,6 g de ácido maleico con 180ml de acetona en un matraz de fondo redondo de 1 litro y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadieron 45 g de prasugrel base puro al reactor y la mezcla se mantuvo en agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla se enfrió hasta 0 – 5 °C. A continuación, La masa de reacción se filtró y se lavó con 90 ml de acetona. El sólido obtenido se secó bajo vacío a 50-55 °C durante 6-8 horas para dar 52,9 g de prasugrel maleato puro. Rendimiento: 89,84%. Pureza (HPLC): 99,75%.

10 **Ejemplo 18. Preparación de clorhidrato de Prasugrel**

15 [0102] Se mezclaron 30 g de prasugrel base puro con 300ml de acetona y 10,66 ml de TMS-Cl. La mezcla se calentó hasta 45 °C y se añadieron 0,16 ml de agua. Después, la mezcla se enfrió hasta 0-5 °C y se agitó durante 1h. La mezcla se filtró. El sólido obtenido se secó a 60-65 °C durante 4 horas para dar 30,2 g de clorhidrato de prasugrel. Rendimiento: 91,72%. Pureza (HPLC): 99,80%.



(Ib)

y, opcionalmente, purificación del prasugrel maleato, obteniendo prasugrel base y, a continuación conversión del prasugrel base en otra sal farmacéuticamente aceptable;

5 o bien mediante

e) conversión de Prasugrel base de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable de prasugrel.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la etapa a) el rango de temperaturas de reacción es de 15 a 40°C, preferiblemente de 20 a 32 °C, más preferiblemente de 23 a 30 °C.

10

3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, donde en la etapa a) el disolvente polar prótico se selecciona entre alcoholes, alcoholes alcoxilados, alcoholes ariloxilados y polioles, preferiblemente metanol.

4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde en la etapa a) la relación molar de bromo líquido a compuesto de fórmula (V) es de 1 a 2, preferiblemente, de 1,1 a 1,5.

15

5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde en la etapa b) la base se selecciona entre hidróxidos de metal, carbonatos de metal y derivados de amoníaco, preferiblemente carbonato sódico o amoníaco metanólico.

20

6. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde en la etapa b) la reacción se lleva a cabo a un rango de temperatura de -10 a 75°C, y donde cuando la base es un derivado de amoníaco la reacción se lleva a cabo a un rango de temperatura de -5 a 0°C y cuando la base es carbonato de metal la reacción se lleva a cabo a un rango de temperatura de 15 a 30°C.

25

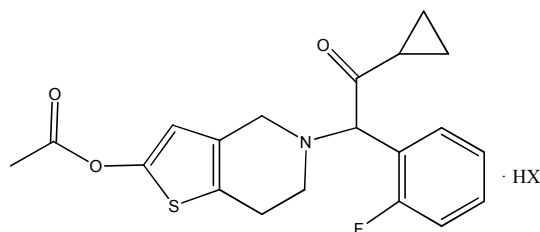
7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, donde en la etapa b) la reacción se lleva a cabo a $6 \leq \text{pH} \leq 8$, preferiblemente, a pH 7.

8. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde en la etapa c) el catalizador se selecciona entre PTSA, ácido metanosulfónico, trietilamina, ácido bencenosulfónico y ácido sulfúrico, preferiblemente PTSA o trietilamina.

30

9. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la sal farmacéuticamente aceptable de Prasugrel se prepara por conversión de Prasugrel base en la sal farmacéuticamente aceptable deseada de prasugrel HX

35



mediante la adición de una solución del ácido conjugado de la sal deseada en un disolvente polar.

10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, donde dicho ácido conjugado se selecciona entre el ácido conjugado de un ácido orgánico seleccionado entre ácido maleico, ácido oxálico, ácido cítrico y ácido tartárico y derivados de ácido sulfónico, preferiblemente un halogenuro de hidrógeno.

40

11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, donde el disolvente aprótico es acetona.

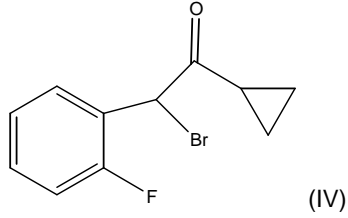
12. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde prasugrel maleato (Ib) se convierte en prasugrel base mediante la adición de una base y un disolvente polar aprótico.

45

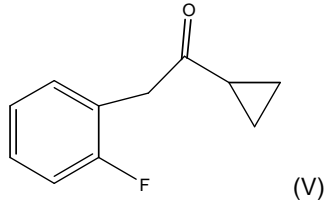
13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, donde el disolvente polar es acetona.

14. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el prasugrel maleato se obtiene con una pureza superior al 99,5%.

15. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IV)



que comprende a) brominación del compuesto de fórmula (V)



con bromo líquido en presencia de un disolvente polar prótico para dar el compuesto de fórmula (IV).

10