(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 622 514**

(51) Int. CI.:

C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.04.2007 PCT/JP2007/057785**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2007 WO07114526**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2007 E 07741221 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.01.2017 EP 2003136**

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

(30) Prioridad:

06.04.2006 JP 2006105555
02.03.2007 JP 2007053094

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.07.2017

(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:

INOUE, TERUHIKO;
NAKAMURA, KAZUYOSHI;
HAGIHARA, MASAHIKO;
MIYATA, HIROYUKI;
WADA, YUKINORI y
YOKOTA, NAOYUKI

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

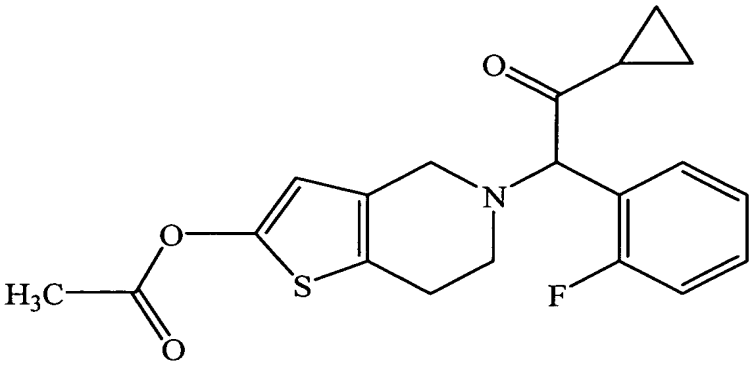
Procedimiento de producción de clorhidrato de prasugrel de alta pureza

Campo técnico

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

Antecedentes de la técnica

El compuesto que tiene la fórmula:



(I)

se conoce como prasugrel. El prasugrel y sales farmacológicamente aceptables del mismo son conocidos por tener una acción inhibidora de la agregación plaquetaria y son útiles como un principio activo de una medicina (particularmente, un agente antitrombótico o antiembólico) (documento JP06-41139 o JP2002-145883). Sin embargo, el uso de prasugrel o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como una medicina ha requerido una técnica para producir el prasugrel o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a una alta pureza.

El documento WO96/11203 describe un procedimiento para producir prasugrel o una sal farmacológicamente aceptable del mismo. Además, el documento JP2002-145883 describe un procedimiento para producir clorhidrato o maleato de prasugrel, que implica hacer reaccionar un ácido con prasugrel libre. Sin embargo, ninguno de esos documentos de patente describe un procedimiento para disminuir el subproducto OXTP.

Documento de patente 1: JP06-41139
Documento de patente 2: JP2002-145883
Documento de patente 3: WO96/11203

Divulgación de la invención

Problemas que han de ser resueltos por la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para producir clorhidrato de prasugrel de alta pureza reduciendo el contenido de subproductos tales como OXTP.

Medios para resolver los problemas

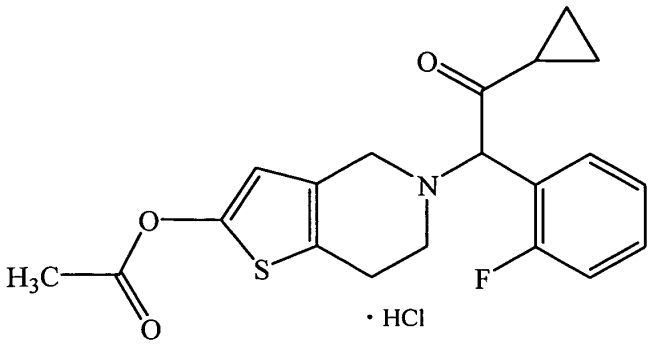
Como resultado de estudios intensivos sobre un procedimiento para producir prasugrel de alta pureza o el clorhidrato del mismo en el que el contenido de impurezas tales como el subproducto OXTP es reducido, los inventores del presente documento han descubierto que un ácido se puede hacer reaccionar con prasugrel libre que contiene OXTP para preparar una sal de adición de ácido para reducir el contenido del subproducto OXTP en el clorhidrato de prasugrel resultante para producir clorhidrato de prasugrel de alta pureza. Los inventores del presente documento también han descubierto que la recristalización de prasugrel libre que contiene OXTP puede reducir el contenido del subproducto OXTP en el prasugrel libre resultante para producir prasugrel libre de alta pureza. Por esto se ha logrado la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, el pico de OXTP (la sustancia con un tiempo de retención de 13,02 o 13,76 minutos en la figura 5 o la sustancia con un tiempo de retención de 12,78 o 13,41 minutos en la figura 6) en cromatografía líquida se redujo ampliamente en comparación con el pico de cada sustancia análoga en prasugrel y una sal de adición de ácido del mismo (por ejemplo, la sustancia análoga con un tiempo de retención de 26,81, 36,79, 38,84 o 52,49 minutos en la figura 5 o la sustancia análoga con un tiempo de retención de 26,13, 35,52, 37,45 o 50,37 minutos en la figura 6) en la cromatografía.

La presente invención proporciona un procedimiento para producir clorhidrato de prasugrel de alta pureza en el que el contenido de OXTP es reducido; y clorhidrato de prasugrel de alta pureza obtenido por el procedimiento de producción. Se divulga una composición farmacéutica (particularmente un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades causadas por trombos o émbolos) que contiene el prasugrel de alta pureza o una sal de adición de ácido del mismo (particularmente prasugrel libre o el clorhidrato del mismo) como un principio activo; el uso del prasugrel de alta pureza o una sal de adición de ácido del mismo (particularmente prasugrel libre o el clorhidrato del mismo) para el fin de producir una composición farmacéutica; y un procedimiento profiláctico o terapéutico para enfermedades (particularmente trombosis o embolia) que implica administrar a animales de sangre caliente (particularmente seres humanos) una composición farmacéutica que contiene una cantidad farmacológicamente efectiva de prasugrel de alta pureza o una sal de adición de ácido del mismo (particularmente, prasugrel libre o el clorhidrato del mismo).

La presente invención es como sigue:

(1) Un procedimiento para producir clorhidrato de prasugrel representado por la fórmula:



(Ia)

con un contenido reducido de OXTP que comprende:

preparar prasugrel libre representado por la fórmula (I) que contiene OXTP de una 2-sililoxi-5-(α-ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c]piridina;
disolver el prasugrel libre representado por la fórmula (I) en un solvente inerte; y añadir ácido clorhídrico opcionalmente gota a gota a la solución para la reacción; y

(2) Un procedimiento para producir clorhidrato de prasugrel como se describe en el punto (1), en el que el solvente inerte es acetona. En el presente documento se divulga:

(3) clorhidrato de prasugrel que contiene el 0,7 % o menos de OXTP, producido por un procedimiento de producción como se describe en el punto (1) o (2);
(4) clorhidrato de prasugrel que contiene el 0,2 % o menos de OXTP, producido por un procedimiento de producción como se describe en el punto (1) o (2);
(5) clorhidrato de prasugrel que contiene el 0,09 % o menos de OXTP, producido por un procedimiento de producción como se describe en el punto (1) o (2);
(6) clorhidrato de prasugrel que contiene el 0,07 % o menos de OXTP, producido por un procedimiento de producción como se describe en el punto (1) o (2);
(7) clorhidrato de prasugrel que contiene el 0,05 % o menos de OXTP, producido por un procedimiento de producción como se describe en el punto (1) o (2);
(8) clorhidrato de prasugrel caracterizado por contener el 0,7 % o menos de OXTP;
(9) clorhidrato de prasugrel caracterizado por contener el 0,2 % o menos de OXTP;
(10) clorhidrato de prasugrel caracterizado por contener el 0,09 % o menos de OXTP;
(11) clorhidrato de prasugrel caracterizado por contener el 0,7 % o menos de OXTP;
(12) clorhidrato de prasugrel caracterizado por contener el 0,05 % o menos de OXTP;
(13) un clorhidrato de prasugrel como se describe en uno cualquiera de los puntos (3) a (12) en el que el clorhidrato de prasugrel es un cristal que muestra picos principales en espacios (d) de 5,7, 4,4, 3,8, 3,5 y 3,3 ángstrom en difracción de rayos X en polvo obtenidos por irradiación con radiación Kα de cobre;
(14) un clorhidrato de prasugrel como se describe en uno cualquiera de los puntos (3) a (12) en el que el clorhidrato de prasugrel es un cristal que muestra picos principales en espacios (d) de 6,6, 6,1, 4,0, 3,5 y 3,4 ángstrom en difracción de rayos X en polvo obtenidos por irradiación con radiación Kα de cobre;
(15) una composición farmacéutica que comprende como un principio activo un clorhidrato de prasugrel como se describe en uno cualquiera de los puntos (3) a (14);
(16) un agente profiláctico o terapéutico para su uso en animales de sangre caliente para enfermedades causadas por trombos o émbolos, que comprende como un principio activo un clorhidrato de prasugrel como se describe en uno cualquiera de los puntos (3) a (14);
(17) un agente profiláctico o terapéutico para su uso en seres humanos para trombosis o embolia, que comprende como un principio activo un clorhidrato de prasugrel como se describe en uno cualquiera de los

puntos (3) a (14);
(18) un procedimiento para producir prasugrel libre con un contenido reducido de OXTP, que comprende recristalizar prasugrel libre que contiene OXTP;
(19) un procedimiento de producción como se describe en el punto (18), en el que la recristalización usa un éter o un nitrilo como un solvente;
(20) un procedimiento de producción como se describe en el punto (18), en el que la recristalización usa acetonitrilo como un solvente;
(21) prasugrel libre que contiene el 0,7 % o menos de OXTP, producido por un procedimiento de producción como se describe en uno cualquiera de los puntos (18) a (20);
(22) prasugrel libre que contiene el 0,2 % o menos de OXTP, producido por un procedimiento de producción como se describe en cualquiera de los puntos (18) a (20);
(23) prasugrel libre que contiene el 0,09 % o menos de OXTP, producido por un procedimiento de producción como se describe en cualquiera de los puntos (18) a (20);
(24) prasugrel libre que contiene el 0,05 % o menos de OXTP, producido por un procedimiento de producción como se describe en cualquiera de los puntos (18) a (20);
(25) prasugrel libre que contiene el 0,03 % o menos de OXTP, producido por un procedimiento de producción como se describe en cualquiera de los puntos (18) a (20);
(26) prasugrel libre caracterizado por contener el 0,7 % o menos de OXTP;
(27) prasugrel libre caracterizado por contener el 0,2 % o menos de OXTP;
(28) prasugrel libre caracterizado por contener el 0,09 % o menos de OXTP;
(29) prasugrel libre caracterizado por contener el 0,05 % o menos de OXTP;
(30) prasugrel libre caracterizado por contener el 0,03 % o menos de OXTP;
(31) prasugrel libre como se describe en uno cualquiera de los puntos (21) a (30), en el que el prasugrel libre es un cristal que muestra picos principales en espacios (d) de 6,7, 4,7, 4,6, 4,2 y 3,8 ángstrom en difracción de rayos X en polvo obtenidos por irradiación con radiación Kα de cobre;
(32) una composición farmacéutica que comprende como un principio activo prasugrel libre como se describe en uno cualquiera de los puntos (21) a (31);
(33) un agente profiláctico o terapéutico para su uso en animales de sangre caliente para enfermedades causadas por trombos o émbolos, que comprende como un principio activo prasugrel libre como se describe en cualquiera de los puntos (21) a (31);
(34) un agente profiláctico o terapéutico para su uso en seres humanos para trombosis o embolia, que comprende como un principio activo prasugrel libre como se describe en uno cualquiera de los puntos (21) a (31);
(35) un procedimiento para producir una sal de adición de ácido de prasugrel, caracterizado porque prasugrel libre como se describe en uno cualquiera de los puntos (21) a (31) se hace reaccionar con un ácido en un solvente inerte o en ausencia de un solvente;
(36) un procedimiento de producción como se describe en el punto (35) en el que la sal de adición de ácido es el clorhidrato, maleato o bencenosulfonato;
(37) una sal de adición de ácido de prasugrel producida por un procedimiento de producción como se describe en el punto (35) o (36);
(38) una composición farmacéutica que comprende una sal de adición de ácido como se describe en el punto (37) como un principio activo;
(39) un agente profiláctico o terapéutico para su uso en animales de sangre caliente para enfermedades causadas por trombos o émbolos, que comprende como un principio activo una sal de adición de ácido como se describe en el punto (37); y
(40) un agente profiláctico o terapéutico para su uso en seres humanos para trombosis o embolias, que comprende como un principio activo una sal de adición de ácido como se describe en el punto (37) como un principio activo.

De acuerdo con la presente descripción, la “sal de adición de ácido” puede ser, por ejemplo, una sal de ácido inorgánico tal como un sulfato, clorhidrato, nitrato o fosfato; o una sal de ácido orgánico tal como un trifluoroacetato, maleato, metanosulfonato, bencenosulfonato o p-toluenosulfonato. De acuerdo con la presente invención, esto es un clorhidrato.

El clorhidrato de prasugrel en la presente invención tiene un átomo de carbono asimétrico en la molécula; hay estereoisómeros que tienen configuraciones en R y S. Los estereoisómeros y un compuesto que contiene estos en cualquier proporción se abarcan ambos en la presente invención. Los estereoisómeros, por ejemplo, se pueden sintetizar usando compuestos de materia prima resueltos ópticamente o se pueden obtener sometiendo prasugrel sintetizado o una sal de adición de ácido del mismo a resolución óptica, si se desea, usando un procedimiento de resolución óptica o separación convencional.

El clorhidrato de prasugrel en la presente invención se puede dejar reposar al aire o recristalizar para absorber agua, teniendo así agua adsorbida o convirtiéndose en un hidrato.

Además, los solvatos del mismo que contienen cualquier cantidad de un solvente también se describen.

El prasugrel o una sal de adición de ácido del mismo o sus hidratos o solvatos descritos en el presente documento

pueden formar cristales (polimorfismo de cristal) que tienen una pluralidad de diferentes estructuras internas y propiedades fisicoquímicas, dependiendo de condiciones de reacción y cristalización. Los cristales y una mezcla de los mismos en cualquier proporción se describen. Los sólidos cristalinos y amorfos del mismo pueden estar presentes como una mezcla. Específicamente, el contenido de una forma de cristal específica es preferentemente del 50 % o más, más preferentemente del 80 % o más, aún más preferentemente del 90 % o más, de forma particularmente preferible del 95 % o más, lo más preferentemente del 97 % o más.

Un cristal se refiere a un sólido cuya estructura interior está tridimensionalmente compuesta de una repetición regular de átomos constituyentes (o un grupo de los mismos) y se distingue de un sólido amorfo que no tiene una estructura interna regular de este tipo. Se puede examinar si un sólido es o no un cristal por medio de un procedimiento cristalográficamente conocido (por ejemplo, cristalografía de rayos X en polvo o calorimetría de barrido diferencial). A modo de ejemplo, un sólido se somete a cristalografía de rayos X en polvo usando rayos X obtenidos por irradiación con radiación Kα de cobre. Se determina que un sólido es un cristal cuando se observan distintos picos en el patrón de difracción de rayos X, mientras que se determina que un sólido es amorfo cuando no se observan distintos picos. Se determina que un sólido es un cristal cuya cristalinidad es baja cuando los picos se pueden leer pero no son distintos (por ejemplo amplios). Un cristal cuya cristalinidad es baja se abarca dentro de un cristal.

En cristalografía de rayos X en polvo usando radiación Kα de cobre, una muestra es normalmente irradiada con radiación Kα de cobre (en la que radiaciones Kα1 y Kα2 no están separadas). Un patrón de difracción de rayos X se puede obtener analizando la difracción derivada de radiación Kα y también analizando solo la difracción derivada de radiación Kα1 extraída de la difracción derivada de la radiación Kα.

Un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con radiación Kα abarca un patrón de difracción de rayos X obtenido al analizar la difracción derivada de radiación Kα y un patrón de difracción de rayos X obtenido al analizar la difracción derivada de radiación Kα1, y es preferentemente un patrón de difracción de rayos X obtenido al analizar la difracción derivada de radiación Kα1.

El cristal A del clorhidrato de prasugrel preparado por un procedimiento de la presente descripción puede ser, por ejemplo, un cristal que muestra picos principales en espacios (d) de 5,7, 4,4, 3,8, 3,5 y 3,3 ángstrom en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con radiación Kα de cobre como se muestra en la figura 1.

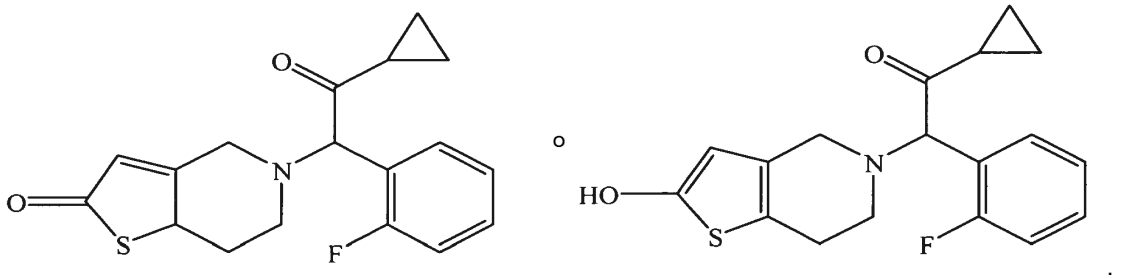
El cristal B1 del clorhidrato de prasugrel preparado por un procedimiento de la presente descripción puede ser, por ejemplo, un cristal que muestra picos principales en espacios (d) de 6,6, 6,1, 4,0, 3,5 y 3,4 ángstrom en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con radiación Kα de cobre como se muestra en la figura 2.

El cristal B2 del clorhidrato de prasugrel preparado por un procedimiento de la presente descripción puede ser, por ejemplo, un cristal que muestra picos principales en espacios (d) de 6,6, 6,1, 4,0, 3,5 y 3,4 ángstrom en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con radiación Kα de cobre como se muestra en la figura 3.

Un cristal del prasugrel libre puede ser, por ejemplo, un cristal que muestra picos principales en espacios (d) de 6,7, 4,7, 4,6, 4,2 y 3,8 ángstrom en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con radiación Kα de cobre como se muestra en la figura 4.

En los patrones de difracción de rayos X en polvo de las figuras 1 a 4 descritas más adelante, los ejes de las ordenadas representan intensidad de difracción (conteos/segundo (cps)) y los ejes horizontales representan el ángulo de difracción 2θ (grados). El espacio d (ángstrom) se puede calcular permitiendo que n = 1 en la ecuación: $2d \operatorname{sen}\theta = n\lambda$. En la ecuación, la longitud de onda λ de la radiación Kα es de 1,54 ángstrom y la longitud de onda λ de la radiación Kα1 es de 1,541 ángstrom. La identidad de formas del cristal debería ser cualificada refiriéndose al patrón del espectro completo, según sea necesario, aun cuando los espacios (d) sean ligeramente diferentes, debido a que la posición e intensidad relativa del mismo pueden cambiar de algún modo dependiendo de las condiciones de medición.

De acuerdo con la presente invención, “OXTP” es 5-(α-ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahidrotieno[3,2-c]piridina representada por la fórmula:



Hay tautómeros de ceto-enol para la OXTP de acuerdo con la presente invención. Además, hay un carbono asimétrico en la OXTP y existen isómeros ópticos basados en esto. Esos isómeros y una mezcla de los mismos también se incluyen dentro de la OXTP de acuerdo con la presente invención.

Efectos de la invención

De acuerdo con la presente invención se puede proporcionar clorhidrato de prasugrel de alta pureza en el que el contenido de impurezas tales como el subproducto OXTP es reducido.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Se puede producir prasugrel libre como material de partida para la presente invención mediante el procedimiento de producción descrito en el documento WO96/11203.

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

Procedimiento para producir clorhidrato de prasugrel de alta pureza a partir de prasugrel libre

Este procedimiento es un procedimiento que implica disolver prasugrel libre en un solvente inerte, añadir ácido clorhídrico opcionalmente gota a gota al mismo y, si es necesario, añadir un cristal de siembra para la reacción para producir clorhidrato de prasugrel de alta pureza.

En este procedimiento, la adición del ácido clorhídrico gota a gota opcionalmente se puede llevar a cabo añadiendo el ácido gota a gota o añadiendo el ácido en una vez o en dos a varias porciones divididas.

El solvente usado en este procedimiento no está particularmente limitado, siempre que disuelva el material de partida hasta un grado y no inhiba la reacción. El solvente puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, ciclohexano, heptano, 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 éter dimetílico de dietilenglicol; una cetona tal como acetona, metiletilcetona o dietilcetona; 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. Preferentemente, es un éter, una cetona, un éster, un ácido carboxílico o un nitrilo, más preferentemente tetrahidrofurano, dioxano, acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, ácido acético o acetonitrilo, de forma particularmente preferible tetrahidrofurano, dioxano, ácido acético o acetona; lo más preferentemente acetona.

La temperatura de reacción en el procedimiento varía dependiendo del reactivo, solvente o similar. Sin embargo, es normalmente de -20 ºC a 100 ºC, preferentemente de 0 ºC a 70 ºC, más preferentemente de 30 ºC a 60 ºC, lo más preferentemente de 40 ºC a 55 ºC.

El tiempo de reacción en el procedimiento varía dependiendo del reactivo, solvente, temperatura de reacción o similar. Sin embargo, es normalmente de 5 minutos a 10 horas, preferentemente de 10 minutos a 5 horas.

Un aspecto preferido del procedimiento es un procedimiento que implica disolver prasugrel libre en acetona, añadir gota a gota la mitad de la cantidad necesaria (normalmente, equimolar a la forma de tienopiridina) de ácido clorhídrico concentrado a la solución a de 0 ºC a 70 ºC (preferentemente de 35 ºC a 60 ºC) durante un periodo de 2 minutos a 10 minutos, añadir, si fuera necesario, un cristal de siembra para la reacción a la misma temperatura durante 30 minutos a 2 horas y añadir además gota a gota la cantidad necesaria restante de ácido clorhídrico concentrado durante un periodo de 30 minutos a 2 horas para la reacción a de 0 ºC a 70 ºC (preferentemente de 25 ºC a 55 ºC) durante 1 hora a 3 horas.

Después del final del procedimiento de reacción, el clorhidrato de prasugrel de la presente invención es recogido 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 del final de la reacción o destilando el solvente después del final de la reacción. El compuesto deseado obtenido puede ser, si es necesario, además purificado por un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía.

El clorhidrato de prasugrel de alta pureza obtenido en el procedimiento se puede medir para el contenido de OXTP usando el siguiente procedimiento.

El contenido de OXTP en el clorhidrato de prasugrel se mide por cromatografía líquida y se expresa en porcentaje por área (%) en términos del contenido de OXTP en prasugrel libre.

El contenido de OXTP en el clorhidrato de prasugrel de alta pureza de acuerdo con la presente invención es normalmente del 0,7 % o menos, preferentemente del 0,2 % o menos, más preferentemente del 0,09 % o menos, aún más preferentemente del 0,07 % o menos, de forma particularmente preferible del 0,05 % o menos.

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

La pureza del clorhidrato de prasugrel de alta pureza de acuerdo con la presente invención es normalmente del 95 % o más, preferentemente del 97 % o más, más preferentemente del 99 % o más.

También se describe un procedimiento para producir prasugrel libre de alta pureza a partir de prasugrel libre.

Este procedimiento es un procedimiento que implica disolver prasugrel libre en un solvente, seguido por recristalización para producir prasugrel libre de alta pureza.

El solvente usado en este procedimiento no está particularmente limitado, siempre que disuelva el material de partida hasta un grado y no inhiba la reacción. El solvente puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, ciclohexano, heptano, 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 éter dimetílico de dietilenglicol; una cetona tal como acetona, metiletilcetona o dietilcetona; 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. Preferentemente, es un éter, una cetona, un éster, un ácido carboxílico o un nitrilo, más preferentemente tetrahidrofurano, dioxano, acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, ácido acético o acetonitrilo, de forma particularmente preferible tetrahidrofurano, ácido acético, acetona o acetonitrilo, lo más preferentemente acetonitrilo.

La temperatura durante la recristalización es normalmente de 20 ºC a 80 ºC, preferentemente de 30 ºC a 70 ºC, más preferentemente de 30 ºC a 50 ºC. Después de la disolución, la solución se enfría lentamente. Es preferible que un mal solvente (preferentemente agua) se añada a esto a de -20 ºC a -10 ºC, que después se agita durante de 10 minutos a 3 horas. Un cristal de siembra también se puede añadir según sea necesario.

El prasugrel libre de alta pureza obtenido en el procedimiento se puede medir para el contenido de OXTP usando el siguiente procedimiento.

El contenido de OXTP en el prasugrel libre se puede medir como se describe para el procedimiento de medición del contenido de OXTP en el clorhidrato de prasugrel.

El contenido de OXTP en el prasugrel libre de alta pureza es normalmente del 0,7 % o menos, preferentemente del 0,2 % o menos, más preferentemente del 0,09 % o menos, aún más preferentemente del 0,05 % o menos, de forma particularmente preferible del 0,03 % o menos.

La pureza del prasugrel libre, es decir, el contenido de prasugrel, se puede medir como se describe para el contenido de OXTP.

La pureza del prasugrel libre de alta pureza es normalmente del 95 % o más, preferentemente del 97 % o más, más preferentemente del 99 % o más.

También se describe un procedimiento para producir sal de adición de ácido de prasugrel a partir de prasugrel libre de alta pureza.

Este procedimiento es un procedimiento que implica añadir prasugrel libre de alta pureza a un ácido en un solvente inerte o en ausencia de un solvente (preferentemente en un solvente inerte) o añadir un ácido opcionalmente gota a gota a prasugrel libre de alta pureza en un solvente inerte o en ausencia de un solvente (preferentemente en un solvente inerte) para producir una sal de adición de ácido de prasugrel.

El ácido usado en el procedimiento puede ser, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como un ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido nítrico o ácido fosfórico; o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Preferentemente, es un ácido clorhídrico, ácido maleico o ácido bencenosulfónico, más preferentemente ácido clorhídrico.

En este procedimiento, la adición del ácido opcionalmente gota a gota se puede llevar a cabo añadiendo el ácido gota a gota o añadiéndolo en una vez o en dos a varias porciones divididas.

El solvente inerte usado en este procedimiento no está particularmente limitado, siempre que disuelva el material de partida hasta un grado y no inhiba la reacción. El solvente puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, ciclohexano, heptano, 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 éter dimetílico de dietilenglicol; una cetona tal como acetona, metiletilcetona o dietilcetona; 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. Para el clorhidrato, este es preferentemente un éter, una cetona, un éster, un ácido carboxílico o un nitrilo, más preferentemente tetrahidrofurano, dioxano, acetona,

metiletilcetona, acetato de etilo, ácido acético o acetonitrilo, de forma particularmente preferible tetrahidrofurano, dioxano, ácido acético o acetona, lo más preferentemente acetona. Para el maleato, por otra parte, es preferentemente un éter, una cetona, un éster o un nitrilo, más preferentemente tetrahidrofurano, dioxano, acetona, metiletilcetona, acetato de etilo o acetonitrilo, de forma particularmente preferible tetrahidrofurano, dioxano o acetona, lo más preferentemente acetona.

La temperatura de reacción en el procedimiento varía dependiendo del reactivo, solvente o similar. Sin embargo, es normalmente de -20 ºC a 100 ºC, preferentemente de 0 ºC a 70 ºC, más preferentemente de 30 ºC a 60 ºC, lo más preferentemente de 40 ºC a 55 ºC.

El tiempo de reacción en el procedimiento varía dependiendo del reactivo, solvente, temperatura de reacción o similar. Sin embargo, es normalmente de 5 minutos a 10 horas, preferentemente de 10 minutos a 5 horas.

También se describe un procedimiento para producir maleato de prasugrel a partir de prasugrel libre de alta pureza que implica disolver ácido maleico en acetona y añadir prasugrel libre de alta pureza al mismo a de 0 ºC a 70 ºC para la reacción a la misma temperatura durante 1 hora a 3 horas.

También se describe un procedimiento para producir clorhidrato de prasugrel a partir de prasugrel libre de alta pureza que implica disolver prasugrel libre de alta pureza en acetona, añadir gota a gota la mitad de la cantidad necesaria (normalmente, equimolar a la forma de tienopiridina) de ácido clorhídrico concentrado a esto a de 0 ºC a 70 ºC (preferentemente de 35 ºC a 60 ºC) durante un periodo de 2 minutos a 10 minutos, añadir, si fuera necesario, un cristal de siembra para la reacción a la misma temperatura durante de 30 minutos a 2 horas y añadir además gota a gota la cantidad necesaria restante de ácido clorhídrico concentrado durante un periodo de 30 minutos a 2 horas para la reacción a de 0 ºC a 70 ºC (preferentemente de 25 ºC a 55 ºC) durante 1 hora a 3 horas.

Después del final del procedimiento de reacción, la sal de adición de ácido de prasugrel es recogida 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 del final de la reacción o destilando el solvente después del final de la reacción. El compuesto deseado obtenido puede ser, si es necesario, además purificado mediante un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía.

El clorhidrato de prasugrel de alta pureza obtenido en la presente invención es excelente en capacidad de absorción oral y en actividad de activación del metabolismo e inhibición de agregación plaquetaria, y es débil en toxicidad y además tiene una buena estabilidad en almacenamiento y manejo y, por ello, es útil como una medicina (preferentemente un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades causadas por trombos o émbolos (particularmente un agente terapéutico), más preferentemente un agente profiláctico o terapéutico para trombosis o embolias (particularmente un agente terapéutico)). Además, la medicina es preferentemente para su uso en animales de sangre caliente, más preferentemente para su uso en seres humanos.

Cuando se usa como agente terapéutico o profiláctico para enfermedades, el clorhidrato de prasugrel de alta pureza de acuerdo con la presente invención puede administrarse por vía oral como tal o en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, jarabes o administrarse por vía parental en forma de inyecciones, supositorios o similar en el que un excipiente, diluyente o similar farmacológicamente aceptable se mezcle según sea necesario.

Estas formulaciones se producen a través de procedimientos bien conocidos usando aditivos que incluyen un excipiente (que puede ser, por ejemplo, un excipiente orgánico (por ejemplo un derivado de sacárido tal como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o sorbitol; un derivado de almidón tal como almidón de maíz, almidón de patata, un almidón pregelatinizado o dextrina; un derivado de celulosa tal como celulosa cristalina; goma arábiga, dextrano; o pululano); o un excipiente inorgánico (por ejemplo ácido silícico anhidro ligero o un derivado de silicato tal como silicato de aluminio sintético, silicato de calcio o aluminometasilicato de magnesio; un fosfato tal como hidrogenofosfato de calcio; un carbonato tal como carbonato de calcio; o un sulfato tal como sulfato de calcio)), un lubricante (que puede ser, por ejemplo, ácido esteárico o un estearato de metal tal como estearato de calcio o estearato de magnesio; talco; una cera tal como cera de abeja o espermaceti; ácido bórico; ácido adípico; un sulfato tal como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico; benzoato de sodio; D,L-leucina; un laurilsulfato tal como laurilsulfato de sodio o laurilsulfato de magnesio; un ácido silícico tal como anhídrido silícico o hidrato de ácido silícico; o un derivado de almidón como se definió anteriormente), un aglutinante (que puede ser, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol o un compuesto similar a un excipiente como se definió antes), un disgregante (que puede ser, por ejemplo, un derivado de celulosa tal como hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio o carboximetilcelulosa de sodio entrelazada internamente; un almidón/celulosa químicamente modificado tal como almidón carboximetílico, almidón carboximetílico de sodio o polivinilpirrolidona entrelazada; o un derivado de almidón como se definió antes), un emulsionante (que puede ser, por ejemplo, una arcilla coloidal tal como bentonita o silicato de AlMg; un hidróxido de metal tal como hidróxido de magnesio o hidróxido de aluminio; un agente tensioactivo aniónico tal como laurilsulfato de sodio o estearato de calcio; un agente tensioactivo catiónico tal como cloruro de benzalconio; o un agente tensioactivo no iónico tal como un éter alquílico de polioxietileno, un éster de ácido graso de polioxietilensorbitán o un éster de ácido graso de sacarosa), un estabilizador (que puede ser, por ejemplo, un éster p-hidroxibenzoico tal como metilparabeno o propilparabeno; un alcohol tal como clorobutanol, alcohol bencílico o

alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; un fenol tal como fenol o cresol; timerosal; ácido deshidroacético; o ácido sórbico), un agente saborizante (tal como, por ejemplo, un edulcorante, acidulante o perfume comúnmente usado) y un diluyente.

La dosis del clorhidrato de prasugrel de alta pureza de acuerdo con la presente invención puede variar dependiendo de varias condiciones tales como la actividad del agente y los síntomas, la edad y el peso de un paciente. Para administración oral, las dosis del mismo pueden ser normalmente 0,01 mg/día/adulto (preferentemente 1 mg/día/adulto) como el límite inferior y 200 mg/día/adulto (preferentemente 100 mg/día/adulto) como el límite superior.

Ejemplos

La presente invención se describe a continuación con detalle adicional con referencia a los ejemplos, ejemplos de referencia y ejemplos de prueba. Sin embargo, no se pretende que la invención esté limitada a los mismos.

Ejemplo 1

Ejemplo de producción de clorhidrato de prasugrel de alta pureza a partir de prasugrel libre

A 8,00 g de 2-acetoxi-5-(α-ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina y 398 mg de arcilla activada se añadieron 43 g de acetona, y la mezcla resultante se agitó después a 32 ºC. La solución de reacción se filtró, el residuo se lavó con 4,41 g de acetona, y después 1,12 g de ácido clorhídrico concentrado al 36 % a 52 ºC se añadió gota a gota a la solución durante un periodo de un minuto. A la misma se añadieron como un cristal de siembra 238 mg de cristal B2 obtenido por el procedimiento descrito en el documento JP2002-145883 y la mezcla resultante 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 periodo de una hora, y la mezcla resultante se agitó después a 40 ºC durante 2 horas y adicionalmente a 30 ºC 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 ºC durante 5 horas para proporcionar 8,01 g del compuesto del título.

La cromatografía líquida del clorhidrato de prasugrel de alta pureza resultante se muestra en la figura 5.

Las condiciones de medición en la figura 5 son como sigue.

(Condiciones de medición) Detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda medida; 240 nm)
Columna analítica: Cadenza CD-C18, diámetro interno; 4,6 mm, longitud; 15 cm, tamaño de partícula; 3 µm
Columna de protección: ninguna
Temperatura de la columna: 40 ºC
Fase móvil: 0,01 mol/l de solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio : tetrahidrofurano : acetonitrilo = 13:5:2 (V/V/V)
Caudal: 1,0 ml/min.

Ejemplo de referencia 2

Ejemplo de producción de prasugrel libre de alta pureza a partir de prasugrel libre

A 7,00 g del compuesto (I) se añadieron 46,3 g de acetonitrilo y la mezcla resultante se agitó después a 40 ºC durante 10 minutos, seguido por enfriamiento de la solución de reacción a -15 ºC. A la misma se añadieron gota a gota 29,4 g de agua previamente enfriada a la misma temperatura durante un periodo de 35 minutos y la mezcla resultante se agitó después a la misma temperatura durante 30 minutos. El cristal precipitado se recogió por filtración, se lavó con 10,5 g de un solvente mixto de acetonitrilo-agua previamente enfriado y se secó bajo presión reducida a 45 ºC durante 5 horas para proporcionar 6,50 g del compuesto del título.

La cromatografía líquida de prasugrel libre de alta pureza resultante se muestra en la figura 6.

Las condiciones de medición en la figura 6 son como sigue.

(Condiciones de medición) Detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda medida; 240 nm)
Columna analítica: Cadenza CD-C18, diámetro interno; 4,6 mm, longitud; 15 cm, tamaño de partícula; 3 µm
Columna de protección: ninguna
Temperatura de la columna: 40 ºC
Fase móvil: 0,01 mol/l de solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio : tetrahidrofurano : acetonitrilo = 13:5:2 (V/V/V)
Caudal: 1,0 ml/min

Ejemplo de referencia 1

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

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

Una mezcla de 100 g de ciclopropil 2-fluorobencilcetona y 886 g de diclorometano se agitó mientras se enfriaba con hielo para proporcionar una solución mixta. En la solución mixta resultante se soplaron 3,98 g (0,1 equivalentes) de cloro gaseoso durante un periodo de 20 minutos mientras se mantenía la temperatura de la solución a 0 ºC y la mezcla resultante se agitó después durante 0,5 horas mientras se mantenía la temperatura de la solución a 0 ºC. Además, 39,8 g (1 equivalente) de cloro gaseoso se soplaron en la misma durante un periodo de 220 minutos mientras se mantenía la temperatura de la solución a 0 ºC, que se hizo reaccionar por agitación durante una hora mientras se mantenía la temperatura de la solución a 0 ºC.

Después del final de la reacción, 236 g de una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 3 % se añadieron gota a gota a la solución de reacción resultante bajo agitación mientras se mantenía la temperatura de la solución a no más de 15 ºC. Después de la adición gota a gota, la solución se agitó durante 10 minutos y después se sometió a operación de separación de líquidos. La capa orgánica resultante se lavó con 589 g de una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 8 % enfriada previamente y después con 168 g de agua enfriada previamente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 145 g del compuesto del título en una forma oleosa (contenido puro: 95,4 g, rendimiento: 80 %).

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

A una mezcla de 115 g de p-toluenosulfonato de 5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]piridina-2-ona, 60,7 g de terc-butildimetilclorosilano y 277 g de diclorometano se añadieron 40,7 g de trietilamina, y la mezcla resultante se agitó después a 25 ºC durante una hora para proporcionar una solución mixta. A la solución mixta se añadieron 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 hizo reaccionar agitando a 45 ºC durante una hora y adicionalmente a 52 ºC durante 5 horas.

Después del final de la reacción, a la solución de reacción resultante se añadió la cantidad completa de una solución de tampón fosfato preparada añadiendo agua destilada a 9,50 g de KH_2PO_4 y 0,95 g de $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ a un peso total de 358 g, que después se sometió a operación de separación de líquidos, seguido por sometimiento de la capa acuosa a retroextracción con 116 g de diclorometano. Las capas orgánicas resultantes se combinaron y se concentraron bajo presión reducida hasta que el residuo alcanzó un volumen de 218 ml. Al mismo se añadieron 476 g de acetonitrilo, y la mezcla resultante después se concentró bajo presión reducida hasta que el residuo alcanzó un volumen de 517 ml. Al residuo resultante se añadieron 238 g de acetonitrilo y la mezcla resultante se agitó después a 30 ºC durante 30 minutos. Subsecuentemente, 122 g de agua se añadieron a la misma y la mezcla resultante se agitó después a 0 ºC durante 3 horas. El cristal precipitado se recogió por filtración, se lavó con 69,0 g de acetonitrilo previamente enfriado y se secó bajo presión reducida para proporcionar 131 g de un material en bruto del compuesto del título.

A 40,0 g del material en bruto se añadieron 252 g de acetonitrilo, que se agitó a 50 ºC durante 10 minutos y después se enfrió a 30 ºC. Subsecuentemente, 40 g de agua se añadieron gota a gota al mismo a la misma temperatura durante un periodo de 30 minutos y la mezcla resultante después se enfrió a 0 ºC y se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. El cristal precipitado se recogió por filtración, se lavó con 30 g de acetonitrilo previamente enfriado y se secó bajo presión reducida para proporcionar 37,6 g del compuesto del título.

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

Una solución mixta de 6,20 g de anhídrido acético y 5,90 g de acetonitrilo se añadió gota a gota a la mezcla de 22,5 g de 2-(terc-butildimetilsililoxi)-5-(a-ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina obtenida en (2), 7,65 g de trietilamina, 62,0 mg de 4-dimetilaminopiridina y 113 g de acetonitrilo, y la reacción se llevó a cabo agitando a -15 ºC durante una hora.

Después del final de la reacción, 75,9 g de agua fría se añadieron a la solución de reacción resultante y la mezcla resultante se enfrió después a -10 ºC durante 30 minutos. El cristal precipitado se recogió por filtración, se lavó con una mezcla de 22,7 g de acetonitrilo enfriado previamente y 17,8 g de agua fría y se secó bajo presión reducida para proporcionar 16,4 g del compuesto del título.

Ejemplo de prueba 1

Preparación de impureza OXTP estándar

La OXTP se puede producir, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 20 de la patente japonesa abierta a inspección pública n.º 06-41139.

Procedimiento para medir el contenido de prasugrel y el contenido de OXTP en clorhidrato de prasugrel o prasugrel libre

El contenido de prasugrel en prasugrel libre o el clorhidrato del mismo se midió como se describe a continuación.

En una solución mixta de acetonitrilo-agua (7:3) se disolvieron 150 mg de prasugrel libre o el clorhidrato del mismo a

100 ml. 10 µl de la solución se sometieron a cromatografía líquida para medición en las siguientes condiciones.

Condiciones de medición (cromatografía líquida)

(Condiciones de medición) Detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda medida; 240 nm)
Columna analítica: Cadenza CD-C18, diámetro interno; 4,6 mm, longitud; 15 cm, tamaño de partícula; 3 µm
Columna de protección: ninguna
Temperatura de la columna: 40 ºC
Fase móvil: 0,01 mol/l de solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio : tetrahidrofurano : acetonitrilo = 13:5:2 (V/V/V))
Caudal: 1,0 ml/min

Tabla 1

Mediciones de contenidos de prasugrel y OXTP en clorhidrato de prasugrel o prasugrel libre

	Purezas en clorhidrato de prasugrel o prasugrel libre	
	Contenido de prasugrel (%)	Contenido de OXTP (%)
Material de partida del ejemplo 1 (prasugrel libre)	99,513	0,095
Producto del ejemplo 1 (clorhidrato de prasugrel)	99,690	0,032
Material de partida del ejemplo de referencia 2 (prasugrel libre)	99,513	0,095
Producto del ejemplo de referencia 2 (prasugrel libre)	99,711	0,014

El clorhidrato de prasugrel del ejemplo 1 producido por la reacción de prasugrel libre que contiene OXTP con ácido clorhídrico tenía un contenido reducido de OXTP, lo que indica que el clorhidrato de prasugrel de alta pureza se había producido de manera exitosa.

El prasugrel libre del ejemplo de referencia 2 producido por la recristalización de prasugrel libre que contiene OXTP tenía un contenido reducido adicional de OXTP, lo que indica que el prasugrel libre de alta pureza se había producido de manera exitosa.

Aplicabilidad industrial

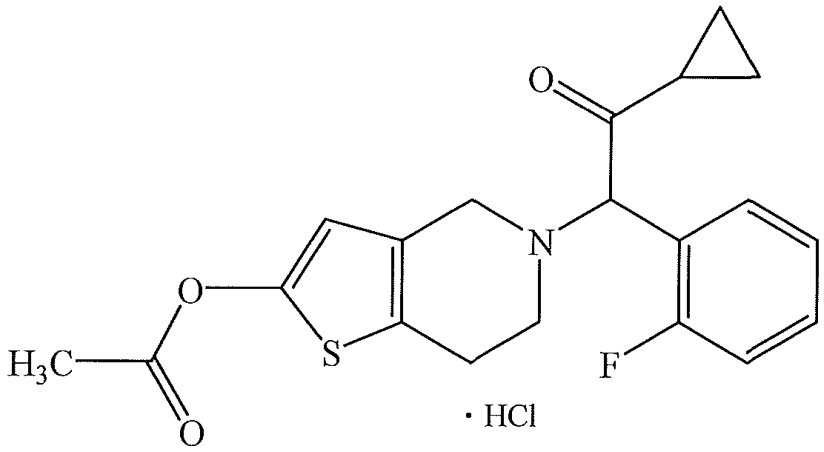
De acuerdo con la presente invención se obtiene clorhidrato de prasugrel de alta pureza con un contenido reducido de impurezas tales como el subproducto OXTP.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo para el cristal A de clorhidrato de prasugrel, obtenido por irradiación con radiación Kα de cobre (longitud de onda λ = 1,54 ángstrom). En el patrón de difracción de rayos X en polvo, el eje de ordenada representa la intensidad de difracción en conteos/segundo (cps) y el eje horizontal representa el ángulo de difracción 2θ en grados;
La figura 2 es un patrón de difracción de rayos X en polvo para el cristal B1 de clorhidrato de prasugrel, obtenido por irradiación con radiación Kα de cobre (longitud de onda λ = 1,54 ángstrom). En el patrón de difracción de rayos X en polvo, el eje de ordenada representa la intensidad de difracción en conteos/segundo (cps) y el eje horizontal representa el ángulo de difracción 2θ en grados;
La figura 3 es un patrón de difracción de rayos X en polvo para el cristal B2 de clorhidrato de prasugrel, obtenido por irradiación con radiación Kα de cobre (longitud de onda λ = 1,54 ángstrom). En el patrón de difracción de rayos X en polvo, el eje de ordenada representa la intensidad de difracción en conteos/segundo (cps) y el eje horizontal representa el ángulo de difracción 2θ en grados;
La figura 4 es un patrón de difracción de rayos X en polvo para un cristal de prasugrel libre, obtenido por irradiación con radiación Kα de cobre (longitud de onda λ = 1,54 ángstrom). En el patrón de difracción de rayos X en polvo, el eje de ordenada representa la intensidad de difracción en conteos/segundo (cps) y el eje horizontal representa el ángulo de difracción 2θ en grados;
La figura 5 es el resultado de la cromatografía líquida de clorhidrato de prasugrel obtenido en el ejemplo 1; y
La figura 6 es el resultado de la cromatografía líquida de prasugrel libre obtenido en el ejemplo de referencia 2.

REIVINDICACIONES

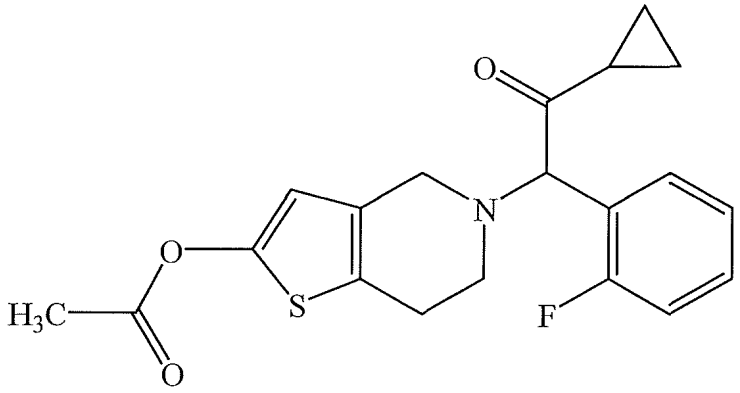
1. Un procedimiento de producción de clorhidrato de prasugrel representado por la fórmula:



(Ia)

con un contenido reducido de 5-(α-ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahidrotieno[3,2-c]piridina que comprende:

preparar prasugrel libre representado por la fórmula:

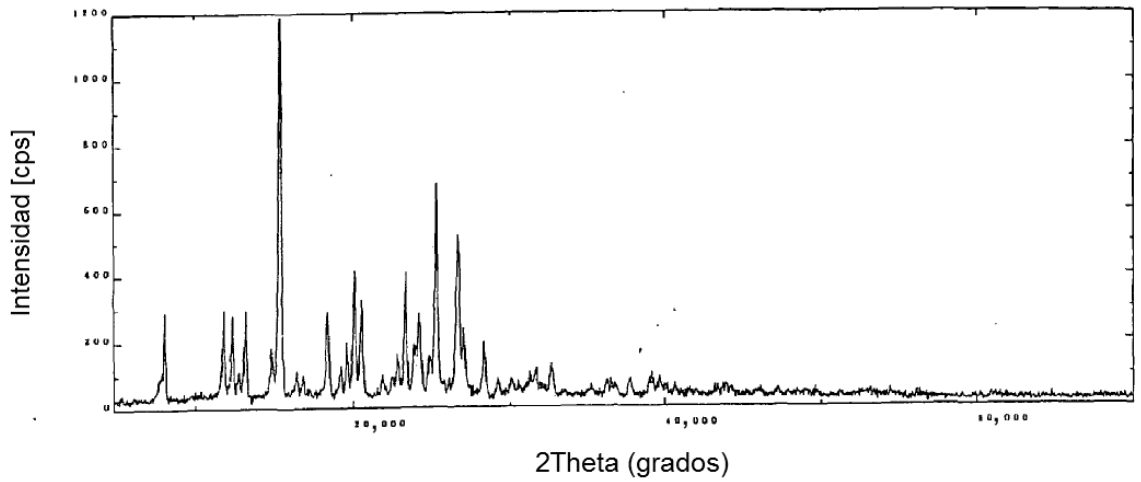


(I)

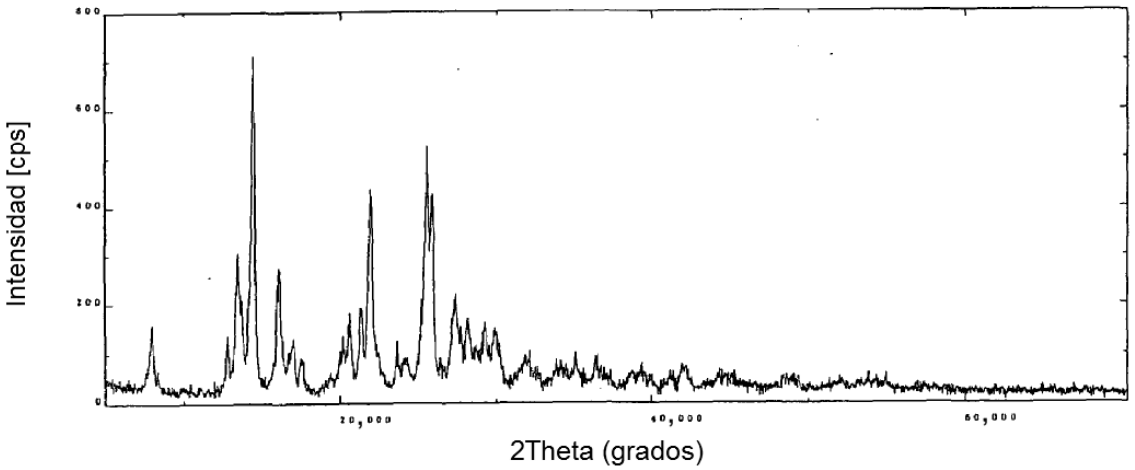
que contiene 5-(α-ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahidrotieno[3,2-c]piridina a partir de una 2-sililoxi-5-(α-ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c]piridina; disolver el prasugrel libre representado por la fórmula (I) en un solvente inerte; y añadir el ácido clorhídrico opcionalmente gota a gota a la solución para la reacción.

2. Un procedimiento de producción de clorhidrato de prasugrel de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el solvente inerte es acetona.

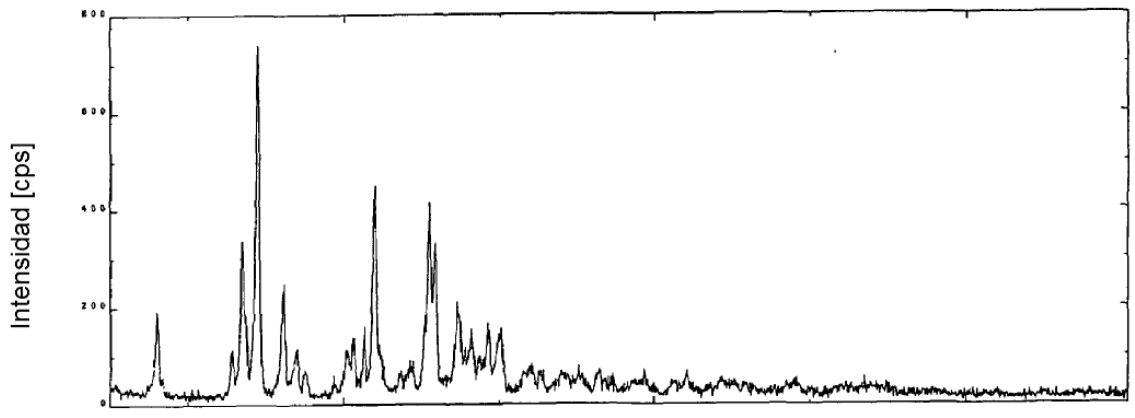
[Figura 1]



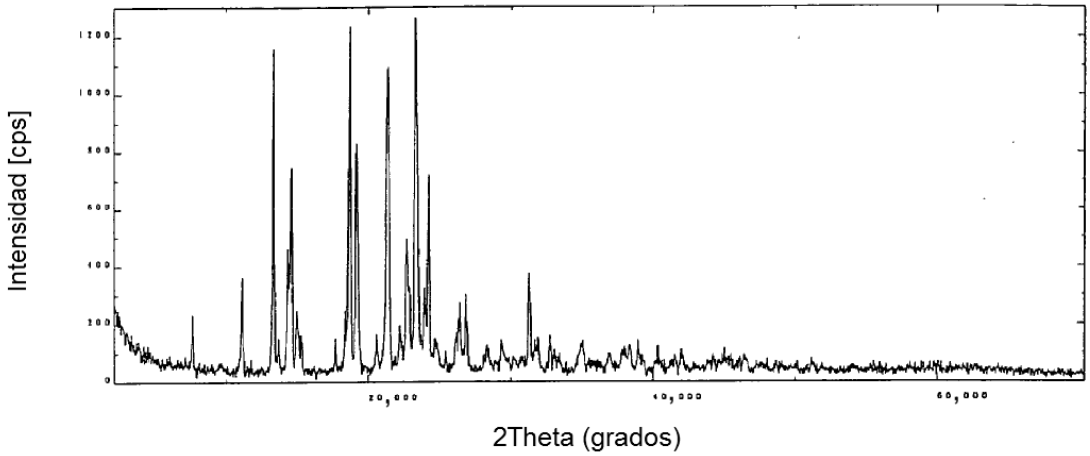
[Figura 2]



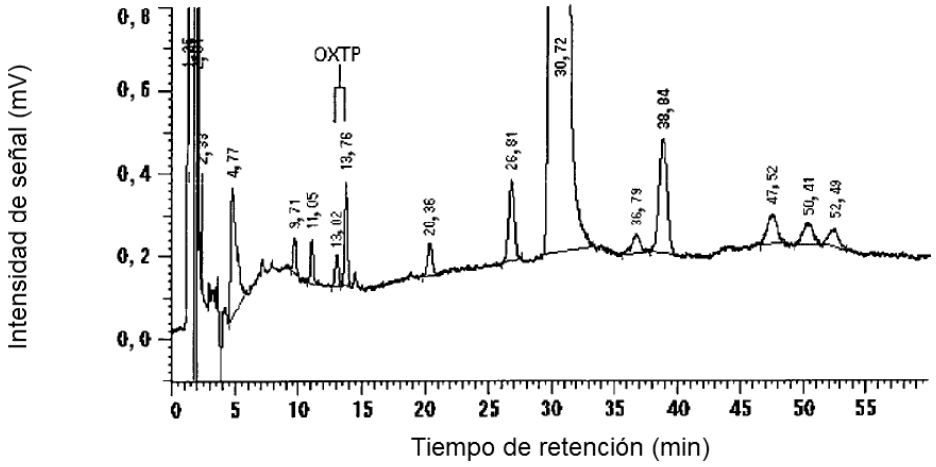
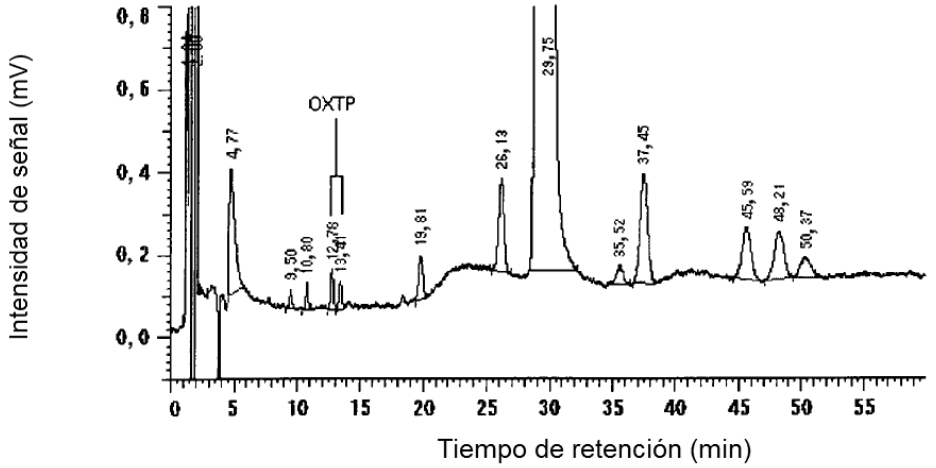
[Figura 3]



[Figura 4]



[Figura 5]



[Figura 6]