



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2123656 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.10.27
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.06.11
(86)	Europeisk søknadsnr	08712139.8
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.02.29
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2009.11.25
(30)	Prioritet	2007.03.02, JP, 2007053093
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Daiichi Sankyo Company, Limited, 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-kuTokyo 103-8426, JP-Japan Ube Industries, Ltd., 1978-96, Oaza Kogushi, Ube-shiYamaguchi 755-8633, JP-Japan
(72)	Oppfinner	MIYATA, Hiroyuki, Ube Industries, Ltd.1978-5, Oaza Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi 755-8633, JP-Japan WADA, Yukinori, Ube Industries, Ltd.1978-5, Oaza Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi 755-8633, JP-Japan YOKOTA, Naoyuki, Ube Industries, Ltd.1978-10, Oaza Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi 755-8633, JP-Japan
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av prasugrel hydroklorid med høy renhet
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A1- 1 298 132 WO-A1-96/11203 WO-A1-2007/114526 JP-A- 06 041 139 JP-A- 2002 145 883 JP-A- 2003 246 735 US-A- 5 874 581

FREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV PRASUGREL HYDROKLORID MED HØY RENHET

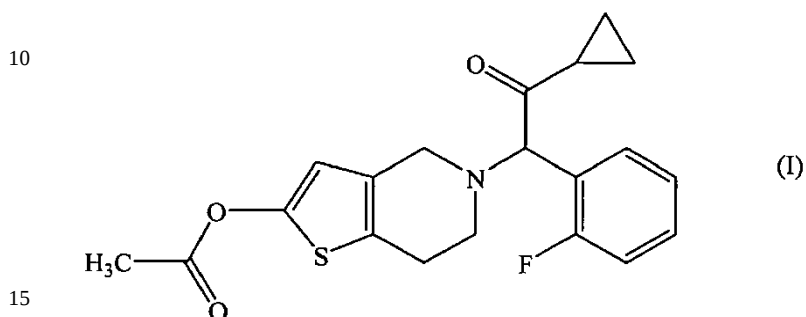
Beskrivelse

Oppfinnelsens tekniske område

- 5 **[0001]** Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for å fremstille prasugrel hydroklorid med høy renhet.

Bakgrunnsteknikk

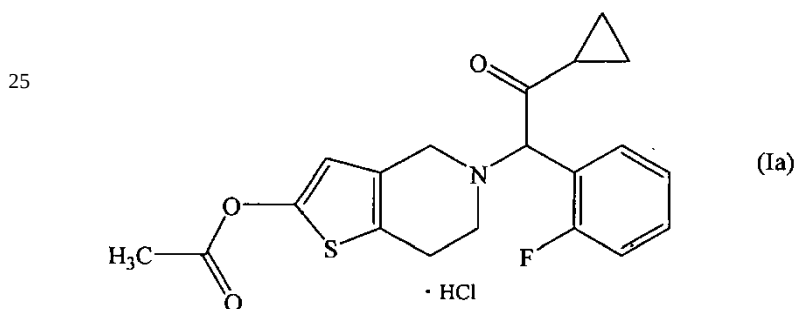
[0002] Forbindelsen med formelen:



er velkjent som prasugrel. Prasugrel og farmasøytisk godkjente salter derav er hver kjent å ha en plateaggregeringshemmende aktivitet og er nyttige som en aktiv ingrediens av et legemiddel (spesielt et antitrombotisk eller antiembolisk middel)

20 (Patentdokument 1 eller 2). Anvendelsen av prasugrel eller et farmasøytisk godkjent salt derav som et legemiddel har imidlertid krevd en teknikk for å fremstille prasugrel eller et farmasøytisk godkjent salt derav med høy renhet.

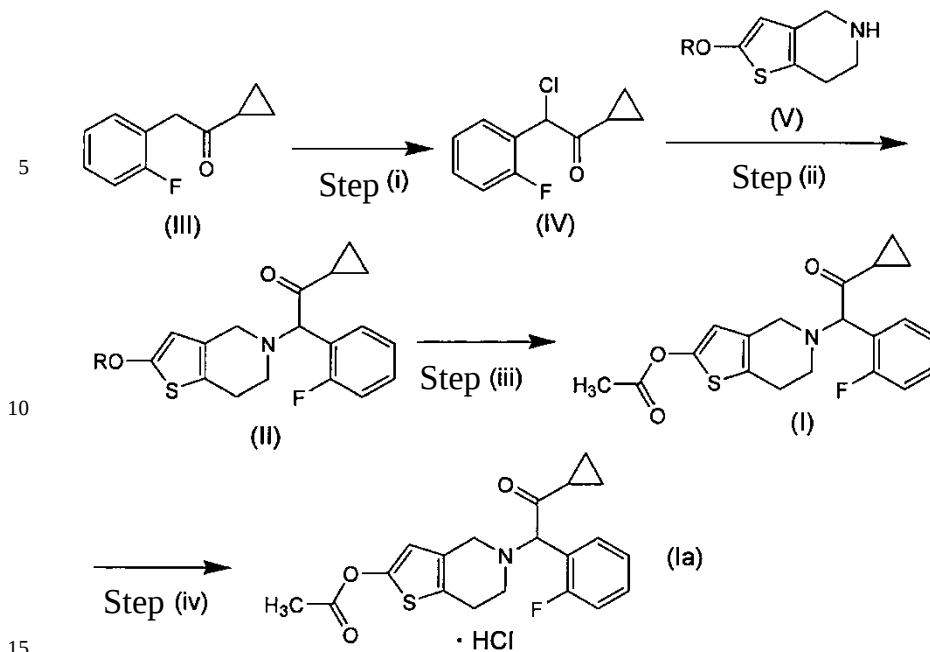
[0003] Prasugrel hydroklorid angitt av formelen:



kan bli fremstilt ved den følgende fremstillingsfremgangsmåten. Patentdokument 3

beskriver steg (i) til (iii), og patentdokument 2 beskriver steg (iv). Ingen av disse

patentdokumentene beskriver imidlertid biproduktet CATP.



[0004] I formelen angir R en beskyttende gruppe for hydroksylgruppen.

Patentdokument 1: Japansk patent Laid-Open nr. Hei 6-41139

Patentdokument 2: Japansk patent Laid-Open nr. 2002-145883

Patentdokument 3: Internasjonal publisasjon nr. WO96/11203

Beskrivelse av oppfinnelsen

Problemer med oppfinnelsen som må løses

[0005] De foreliggende oppfinnerne har funnet at storskalafremstillingen av prasugrel hydroklorid med fremgangsmåten over fører til at sluttproduktet blir kontaminert med biproduktet CATP som ikke tidligere har vært kjent.

[0006] Et formål med den foreliggende oppfinnelsen er å tilveiebringe en fremgangsmåte for å fremstille prasugrel hydroklorid med høy renhet og med et redusert innhold av biprodukter slik som CATP.

Midler for å løse problemene

[0007] Som et resultat av intensive studier på en fremgangsmåte for å fremstille prasugrel hydroklorid med høy renhet og med redusert innhold av urenheter slik som biproduktet CATP, har de foreliggende oppfinnerne funnet at reaksjonstemperaturen

kan bli kontrollert i kloreringssteget da steg (i) for fremstillingsfremgangsmåten over for å redusere innholdet av biproduktet CATP i prasugrel hydroklorid som den endelige ønskede forbindelsen. Derved har den foreliggende oppfinnelsen blitt utført.

[0008] For reaksjonsbetingelser i kloreringssteget som steg (i), beskriver International Publication nr. WO96/11203 i referanseeksempler 12-1 og 12-2 at et kloreringsmiddel ble "tilsatt dråpevis mens væsketemperaturen ble holdt til å være lavere enn 5 °C. Etter at væsketemperaturen gradvis ble økt til romtemperatur (20 °C), fikk blandingen reagere under røring i 1,5 timer". Slik har reaksjonstemperaturen etter tilsetningen, eventuelt dråpevis, for kloreringsmidlet tidligere vært ansett fortrukket å være romtemperatur eller høyere. Motsatt har den foreliggende oppfinnelsen muliggjort en reduksjon av innholdet av biproduktet CATP i den siste ønskede forbindelsen prasugrel hydroklorid ved å kontrollere ved lave verdier reaksjonstemperaturen etter tilsetningen, eventuelt dråpevis, av kloreringsmidlet samt temperaturen under tilsetningen, eventuelt dråpevis, av kloreringsmidlet.

[0009] Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en fremgangsmåte for å fremstille prasugrel hydroklorid, karakterisert ved å kontrollere reaksjonstemperaturen i steg (i) av fremstillingsstegene ovenfor (i) til (iv).

[0010] Den foreliggende oppfinnelsen er:

(1) En fremgangsmåte for å fremstille prasugrel hydroklorid, omfattende stegene:

(i) klorere forbindelse (III) ved å tilsette et kloreringsmiddel dertil i en løsning;

(ii) reagere resultatforbindelsen (IV) med forbindelse (V) eller et salt derav i en løsning i nærværet av en base;

(iii) acetylere resultantforbindelsen (II) ved å reagere et acetyleringsmiddel dermed i en løsning i nærværet av en base og en acyleringskatalysator; og

(iv) tilsette saltsyre til resultantforbindelsen (I) i en løsning, derved å produsere prasugrel hydroklorid

karakterisert ved at, i steg (i), er temperaturen under tilsetningen av kloreringsmidlet -20 °C til 5 °C og reaksjonstemperaturen etter tilsetningen av kloreringsmidlet er -20 °C til 5 °C;

(2) En fremgangsmåte som beskrevet i punkt (1), **karakterisert ved at**, i steg (i), er temperaturen under tilsetningen av kloreringsmidlet -10 C til 5 °C og reaksjonstemperaturen etter tilsetningen av kloreringsmidlet er -10 C til 5 °C;

(3) En fremgangsmåte som beskrevet i punkt (1), **karakterisert ved at**, i steg (i), er temperaturen under tilsetningen av kloreringsmidlet -5 °C til 5 °C og reaksjonstemperaturen etter tilsetningen av kloreringsmidlet er -5 °C til 5 °C;

(4) En fremgangsmåte som beskrevet i et hvilket som helst av punktene (1) til (3), karakterisert ved at kloreringsmidlet blir tilsatt dråpevis,

(5) En fremgangsmåte som beskrevet i et hvilket som helst av punktene (1) til (4), karakterisert ved at saltsyren blir tilsatt dråpevis;

(6) En fremgangsmåte som beskrevet i et hvilket som helst av punktene (1) til (5), karakterisert ved at temperaturen for etterbehandling etter avsluttet reaksjon i steg

5 (i) er -20 °C til 15 °C;

(7) En fremgangsmåte som beskrevet i et hvilket som helst av punktene (1) til (5), karakterisert ved at temperaturen for etterbehandling etter avsluttet reaksjon i steg

(i) er -10°C til 15 °C;

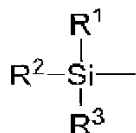
(8) En fremgangsmåte som beskrevet i et hvilket som helst av punktene (1) til (5), karakterisert ved at temperaturen for etterbehandling etter avsluttet reaksjon i steg

10 (i) er 0 °C til 15 °C;

(9) En fremgangsmåte som beskrevet i et hvilket som helst av punktene (1) til (5), hvori kloreringsmidlet er klorgass;

(10) En fremgangsmåte som beskrevet i et hvilket som helst av punktene (1) til (9), hvori R er en gruppe representert ved den generelle formelen;

15



20

hvor R^1 , R^2 og R^3 uavhengig representerer en alkylgruppe med 1 til 10 karboner eller en arylgruppe;

(11) En fremgangsmåte som beskrevet i punkt (10), hvori R^1 , R^2 og R^3 uavhengig representerer en alkylgruppe som har 1 til 5 karboner eller en fenylgruppe;

(12) En fremgangsmåte som beskrevet i et hvilket som helst av punktene (1) til (9), hvori R er en tertbutyldimetylsilylgruppe;

25

(13) En fremgangsmåte som beskrevet i et hvilket som helst av punktene (1) til (12) karakterisert ved at resultantforbindelsen (II) er rekrystallisert fra etere eller nitriler i steg (ii);

(14) En fremgangsmåte som beskrevet i et hvilket som helst av punktene (1) til (12) karakterisert ved at resultantforbindelsen (II) er rekrystallisert fra acetonitril i steg (ii);

30

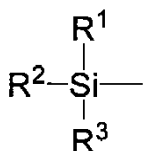
(15) En fremgangsmåte som beskrevet i et hvilket som helst av punktene (1) til (14), hvori acetyleringsmidlet er eddiksyreanhydrid;

(16) En fremgangsmåte som beskrevet i et hvilket som helst av punktene (1) til (15) karakterisert ved at resultantforbindelsen (1) oppnådd i steg (iii) blir anvendt i det neste steget (iv) uten rensing;

35

[0011] Ifølge den foreliggende oppfinnelsen, er den "beskyttende gruppen for en hydroksylgruppe" ikke spesielt begrenset gitt at den kan stabilt beskytte hydroksylgruppen i reaksjonen, og spesifikt viser til en beskyttende gruppe i stand til å

bli spaltet av et kjemisk steg, slik som hydrogenolyse, hydrolyse, elektrolyse og fotolyse. Den beskyttende gruppen kan f.eks. være en alifatisk acylgruppe inkludert en alkanoylgruppe slik som en formyl-, acetyl-, propionyl-, butyryl-, isobutyryl-, pentanyl-, pivalyl-, valeryl-, isovaleryl-, oktanyl-, nonanyl-, dekanyl-, 3-metylnonanyl-, 8-metylnonanyl-, 3-etyloktanyl-, 3,7-dimetyloktanyl-, undekanyl-, dodekanyl-, tridekanyl-, tetradekanyl-, pentadekanyl-, heksadekanyl-, 1-metylpentadekanyl-, 14-metylpentadekanyl-, 13,13-dimetyltetradekanyl-, heptadekanyl-, 15-metylheksadekanyl-, oktadekanyl-, 1-metylheptadekanyl-, nonadekanyl-, eikosanyl- eller henaikosanylgruppe, en alkylkarbonylgruppe substituert med en karboksygruppe, slik som en suksinyl-, glutaryl- eller adipylgruppe, en alkylkarbonylgruppe substituert med et halogenatom(er), slik som en kloracetyl-, dikloracetyl-, trikloracetyl- eller trifluoracetylgruppe, en mettet syklisk hydrokarbonkarbonylgruppe slik som en syklopropylkarbonyl-, syklobutylkarbonyl-, syklopentylkarbonyl-, sykloheksylkarbonyl-, sykloheptylkarbonyl- eller syklooktylkarbonylgruppe, en alkylkarbonylgruppe substituert med en lavere alkoksygruppe, slik som en metoksyacetylgruppe, eller en umettet alkylkarbonylgruppe slik som en (E)-2-metyl-2-butenylgruppe; en aromatisk acylgruppe inkludert en arylkarbonylgruppe slik som en benzyl-, α -naftyl-, β -naftyl-, pyridyl-, tienyl- eller furylgruppe, en halogenarylkarbonylgruppe slik som en 2-brombenzyl- eller 4-klorbenzylgruppe, en arylkarbonylgruppe substituert med en lavere alkylgruppe(r), slik som en 2,4,6-trimetylbenzyl- eller 4-toluyylgruppe, en lavere alkoksylert arylkarbonylgruppe slik som en 4-anisylgruppe, en arylkarbonylgruppe substituert med en karboksygruppe, slik som en 2-karboksybenzyl-, 3-karboksybenzyl- eller 4-karboksybenzylgruppe, en nitrert arylkarbonylgruppe slik som en 4-nitrobenzyl- eller 2-nitrobenzylgruppe, en arylkarbonylgruppe substituert med en lavere alkoksykarbonyl, slik som en 2-(metoksykarbonyl)benzylgruppe, eller en arylkarbonylgruppe substituert med en aryl, slik som en 4-fenylbenzylgruppe; en karbonyloksyalkylgruppe inkludert en oksodioksolenylmetylgruppe slik som en (5-metyl-2-okso-1,3-dioksolen-4-yl)metyl eller (5-fenyl-2-okso-1,3-dioksolen-4-yl)metylgruppe; et halvestersaltresidu av ravsyre; et estersaltresidu av fosforsyre; et esterformende residu slik som en aminosyre; en karbamylgruppe; en karbamylgruppe substituert med en eller to lavere alkylgrupper; en karbonyloksyalkyloksykarbonylgruppe slik som pivaloyloksymetyloksykarbonylgruppe; eller en silylgruppe slik som en trimetylsilyl-, trietylsilyl-, tripropylsilyl-, triisopropylsilyl-, tertbutyldimetylsilyl- eller tertbutyldifenylsilylgruppe. Blandt disse beskyttende gruppene er silylgrupper foretrukket; mer foretrukket er en gruppe representert av den generelle formelen:



hvor R^1 , R^2 og R^3 uavhengig representerer en alkylgruppe med 1 til 10 karboner eller en arylgruppe og er foretrukket uavhengig en alkylgruppe som har 1 til 5 karboner eller en fenylgruppe; og enda mer foretrukket er en tertbutyldimetylsilylgruppe.

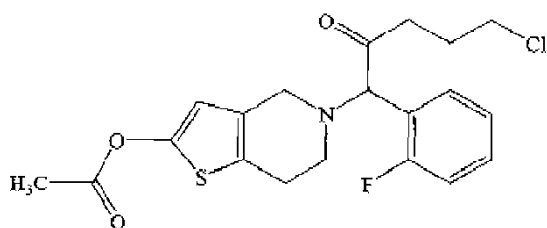
[0012] Ifølge den foreliggende oppfinnelsen, kan "alkylgruppen med 1 til 10 karboner" være en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 10 karboner, slik som, f.eks. en metylgruppe, en etylgruppe, en propylgruppe (inkludert en isomer derav), en butylgruppe (inkludert hver isomer derav), en pentylgruppe (inkludert hver isomer derav), en heksylgruppe (inkludert hver isomer derav), en heptylgruppe (inkludert hver isomer derav), en oktylgruppe (inkludert hver isomer derav), en nonylgruppe (inkludert hver isomer derav) eller en dekyllgruppe (inkludert hver isomer derav). Foretrukket er det en alkylgruppe med 1 til 5 karboner; mer foretrukket en metylgruppe, en etylgruppe, en propylgruppe (inkludert en isomer derav) eller en butylgruppe (inkludert hver isomer derav); og enda mer foretrukket en metylgruppe eller en tertbutylgruppe.

[0013] Ifølge den foreliggende oppfinnelsen er "arylgruppen" f.eks. en fenylgruppe, en tolylgruppe, en xylylgruppe, en bifenylgruppe, en naftylgruppe, en antrylgruppe, eller en fenantrylgruppe og er foretrukket en arylgruppe med 6 til 8 karboner, mer foretrukket en fenylgruppe.

[0014] Forbindelsen fremstilt med fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan ha et asymmetrisk karbon i molekylet; det kan være optiske isomerer (inkludert diastereomer) basert derpå, som også er omfattet av forbindelsene fremstilt med fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

[0015] Ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan et salt av forbindelsen (V) være f.eks. et mineralsyresalt slik som et hydroklorid eller sulfat; et organisk sulfonat slik som et p-toluensulfonat eller metansulfonat; eller et organisk karboksylat slik som et acetat eller propionat. Mineralsyresalter eller organiske sulfonater er foretrukket og et hydroklorid eller et p-toluensulfonat er mer foretrukket.

[0016] Ifølge den foreliggende oppfinnelsen, er "CATP" 2-acetoksy-5-[5-klor-1-(2-fluorfenyl)-2-oksopentyl]-4,5,6,7-tetrahydrotien[3,2-c]pyridin representert av formelen:



[0017] Det er et asymmetrisk karbon i CATP ifølge den foreliggende oppfinnelsen og optiske isomerer kan bli nærværende basert derpå; ethvert av isomerene og blandingene derav er også omfattet av CATP ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

Oppfinnelsens effekt

- 5 **[0006]** Ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan det bli tilveiebrakt en fremgangsmåte for å fremstille prasugrel hydroklorid med et redusert innhold av urenheter slik som biproduktet CATP. Spesielt muliggjør den foreliggende oppfinnelsen bi-roduktet CATP å bli svært redusert sammenlignet med andre strukturelle lignende biprodukter.

Kort beskrivelse av tegningene

- 10 **[0019]**
Figur 1 er en væskekromatografi av prasugrel hydrokloridet oppnådd i eksempel 1;
Figur 2 er en væskekromatografi av prasugrel hydrokloridet oppnådd i
eksempel 2; og
Figur 3 er en væskekromatografi av prasugrel hydrokloridet oppnådd i
15 referanseeksempel 1.

Beste fremgangsmåte for å utføre oppfinnelsen

- [0020]** Forbindelse (III) anvendt som startmaterialet i steg (i) ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan bli fremstilt med fremgangsmåten beskrevet i International Publication nr. WO96/11203.
- 20 **[0021]** Forbindelse (V) anvendt som startmaterialet i steg (ii) ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan bli fremstilt med fremgangsmåten beskrevet, f.eks. i International Publication nr. WO96/11203.
- [0022]** En fremgangsmåte som inneholder den foreliggende oppfinnelsen for å fremstille prasugrel hydroklorid med høy renhet er som følger.

25 **Steg (i)**

[0023] Dette steget er et steg som involverer kloreringsforbindelse (III) ved å tilsette et kloreringsmiddel eventuelt dråpevis dertil i en løsning for å fremstille forbindelse (IV).

- [0024]** Kloreringsmidlet anvendt i dette steget kan f.eks. være, klogass eller
30 sulfurylklorid og er foretrukket klogass.

[0025] Løsemidlet anvendt i dette steget er ikke spesielt begrenset gitt at det løser startmaterialet i noen grad og hemmer ikke reaksjonen. Løsemidlet kan f.eks. være et eterløsemiddel slik som tetrahydrofuran, dietyleter eller dioksan; et halogenert

løsemiddel slik som diklormetan eller 1,2-dikloretan; et aromatisk hydrokarbonløsemiddel slik som benzen, toluen eller xylen; et nitrilløsemiddel slik som acetonitril, propionitril eller benzonitril; eller et amidløsemiddel slik som dimetylformamid, dimetylacetamid eller dimetylimidazolidon. Halogenløsemidler er foretrukket og diklormetan er mer foretrukket.

[0026] Mengden av kloreringsmidlet anvendt i dette steget er normalt 0,5 til 3 mol, foretrukket 0,8 til 2 mol, mer foretrukket 0,9 til 1,5 mol basert på 1 mol av forbindelse (III).

[0027] Når kloreringsmidlet er tilsatt, eventuelt dråpevis, i dette steget, varierer temperaturen for reaksjonsløsningen avhengig av reagenset, løsemidlet eller lignende; den er imidlertid normalt -20 °C til 5 °C, foretrukket -10 °C til 5 °C, mer foretrukket -5 °C til 5 °C.

[0028] Tidspunktet for å tilsette kloreringsmidlet eventuelt dråpevis i dette steget varierer avhengig av typen og mengden av kloreringsmidlet. Det er imidlertid normalt 30 minutter til 24 timer, foretrukket 1 time til 12 timer, mer foretrukket 1 time til 6 timer.

[0029] Reaksjonstemperaturen etter tilsetningen eventuelt dråpevis av kloreringsmidlet i dette steget varierer avhengig av reagenset, løsemidlet eller lignende. Den er imidlertid normalt -20 °C til 5 °C, foretrukket -10 °C til 5 °C, mer foretrukket -5 °C til 5 °C.

[0030] Reaksjonstiden etter tilsetningen eventuelt dråpevis av kloreringsmidlet i dette steget varierer avhengig av reagenset, løsemidlet, reaksjonstemperaturen eller lignende. Den er imidlertid normalt 30 minutter til 12 timer, foretrukket 1 time til 6 timer, mer foretrukket 1 time til 3 timer.

[0031] Etter at reaksjonen er fullført i dette steg, kan forbindelse (IV) bli isolert ved en teknikk hovedsakelig anvendt i feltet for organisk syntetisk kjemi. Reaksjonsvæsken kan også bli direkte anvendt i neste steg (ii) uten isolasjon av forbindelse (IV).

[0032] Temperaturen for etterbehandling etter slutten av reaksjonen i dette steget er normalt -20 °C til 15 °C, foretrukket -10 °C til 15 °C, mer foretrukket 0 °C til 15 °C.

Steg (ii)

[0033] Dette steget er et steg som involverer å fremstille forbindelse (II) ved å reagere forbindelse (IV) med forbindelse (V) eller et salt derav i et løsemiddel i nærværet av en base.

[0034] Mengden av forbindelse (IV) i dette steget er normalt 0,5 til 3 mol, foretrukket 0,8 til 2 mol, mer foretrukket 0,9 til 1,2 mol basert på 1 mol av forbindelse (V).

[0035] Løsemidlet anvendt i dette steget er ikke spesielt begrenset gitt at det løser startmaterialet i noen grad og ikke hemmer reaksjonen. Løsemidlet kan f.eks. være et

eterløsemiddel slik som tetrahydrofuran, dietyleter eller dioksan; et halogenert løsemiddel slik som diklormetan eller 1,2-dikloreten; et aromatisk hydrokarbonløsemiddel slik som benzen, toluen eller xylen; et nitrilløsemiddel slik som acetonitril, propionitril eller benzonitril; eller et amidløsemiddel slik som dimetylformamid, dimetylacetamid eller dimetylimidazolidon. Eterløsemidler, halogenerte løsemidler, nitrilløsemidler eller amidløsemidler er foretrukket og tetrahydrofuran, diklormetan, acetonitril eller dimetylacetamid er mer foretrukket.

[0036] Basen anvendt i dette steget er ikke spesielt begrenset. Tertiære aminer er foretrukket, f.eks. trialkylmonoaminer slik som trietylamin, tributylamin eller diisopropyletylamin; eller trialkyldiaminer slik som diazabisyklooktan, diazabisykloundesen eller tetrametyletyldiamin, mer foretrukket trialkylmonoaminer, enda mer foretrukket trietylamin, tributylamin eller diisopropyletylamin.

[0037] Mengden av base anvendt i dette steget er normalt 0,5 til 3 mol, foretrukket 0,5 til 2 mol, mer foretrukket 0,7 til 1,5 mol basert på 1 mol av forbindelsen (V).

[0038] I dette steget, er en reaksjonsaktiverende effekt forventet ved å tillate et ammoniumsalt eller et kvartært ammoniumsalt å være tilstede i reaksjonssystemet.

[0039] Det reaksjonsaktiverende tilsetningsstoffet kan f.eks. være kvartære ammoniumsalter inkludert tetraalkylammoniumhalider som har alkylgrupper som har 1 til 20 karboner, slik som tetrametylammoniumklorid, tetrametylammoniumbromid, tetraetylammoniumklorid, tetraetylammoniumbromid, tetrabutylammoniumklorid eller tetrabutylammoniumbromid, eller trialkylmonobenzylammoniumhalider som har alkylgrupper som har 1 til 20 karboner, slik som trimetylbenzylammoniumklorid eller trietylbenzylammoniumklorid; alkalimetallbromider inkludert litiumbromid, natriumbromid, kaliumbromid, eller cesiumbromid; eller alkalimetalliodider inkludert litiumiodid, natriumiodid, kaliumiodid eller cesiumiodid. Tetraetylammoniumbromid, tetrabutylammoniumbromid eller natriumiodid er foretrukket.

[0040] Mengden av det reaksjonsaktiverende tilsetningsstoffet anvendt i dette steget er normalt 0,01 til 5 mol, foretrukket 0,1 til 2 mol, basert på 1 mol av forbindelse (VI) for de kvartære ammoniumssaltene og normalt 0,001 til 0,6 mol, foretrukket 0,01 til 0,5 mol, basert på 1 mol av forbindelse (VI) for alkalimetallbromidene eller alkalimetalliodidene.

[0041] Reaksjonstemperaturen i dette steget varierer avhengig av reagenset, løsemidlet eller lignende. Den er imidlertid normalt -20 °C til 100 °C, foretrukket -10 °C til 70 °C, mer foretrukket 0 °C til 60 °C.

[0042] Reaksjonstiden i dette steget varierer avhengig av reagenset, løsemidlet, reaksjonstemperaturen eller lignende. Den er imidlertid normalt 30 minutter til 24 timer, foretrukket 1 time til 12 timer, mer foretrukket 1 time til 10 timer.

[0043] Etter at reaksjonen er fullført i dette steget, kan forbindelse (II) bli isolert ved en teknikk hovedsakelig anvendt i feltet for organisk syntetisk kjemi. Reaksjonsvæsken

kan også bli direkte anvendt i neste steg (iii) uten isolasjon av forbindelse (II). Det er imidlertid foretrukket at forbindelse (II) er isolert og rensset ved rekrystallisering. Dette reduserer ytterligere innholdet av biproduktet CATP i prasugrel hydroklorid da det endelige produktet ifølge den foreliggende oppfinnelsen, som kan være forventet å tilveiebringe prasugrel hydroklorid med høyere renhet.

[0044] Løsemidlet anvendt i rekrystalliseringen av forbindelse (II) er ikke spesielt begrenset gitt at det løser forbindelse (II) i noen grad og ikke reagerer med forbindelse (II). Løsemidlet kan f.eks. være et eterløsemiddel slik som tetrahydrofuran, dietyleter eller dioksan; et halogenert løsemiddel slik som diklormetan eller 1,2-dikloretan; et aromatisk hydrokarbonløsemiddel slik som benzen, toluen eller xylen; et nitrilløsemiddel slik som acetonitril, propionitril eller benzonitril; eller et amidløsemiddel slik som dimetylformamid, dimetylacetamid eller dimetylimidazolidon. Eterløsemidler eller nitrilløsemidler er foretrukket og acetonitril er mer foretrukket.

[0045] Temperaturen under rekrystalliseringen er normalt 30 °C til 80 °C, foretrukket 40 °C til 70 °C, mer foretrukket 40 °C til 60 °C. Etter oppløsning blir løsningen gradvis kjølt. Det er foretrukket at et dårlig løsemiddel (foretrukket vann) blir tilsatt dertil ved 30 °C, som så blir kjølt til -5 °C til 10 °C og omrørt i 1 time til 6 timer. En krystallisator kan også, om nødvendig, bli tilsatt.

Steg (iii)

[0046] Dette steget er et steg som involverer acetyleringsforbindelse (II) ved å reagere et acetyleringsmiddel dermed i en løsning i nærværet av en base og en acyleringskatalysator for å fremstille forbindelse (I).

[0047] Acyleringskatalysatoren anvendt i dette steget kan være, f.eks. en 4-dialkylaminpyridin slik som 4-dimetylaminpyridin, 4-dietylaminpyridin eller 4-dipropylaminpyridin og er foretrukket 4-dimetylaminopyridin.

[0048] Mengden av acyleringskatalysator anvendt i dette steget er normalt 0,1 til 10 mol% basert på 1 mol av forbindelse (II) og kan bli anvendt i en overskuddsmengde.

[0049] Acyleringsmidlet anvendt i dette steget kan f.eks. være eddikanhydrid eller acetylchlorid og er foretrukket eddikanhydrid.

[0050] Mengden av eddikanhydrid anvendt i dette steget er normalt 1 til 10 mol, foretrukket 1 til 5 mol, basert på 1 mol av forbindelsen (II).

[0051] Løsemidlet anvendt i dette steget er ikke spesielt begrenset gitt at det løser startmaterialet i noen grad og hemmer ikke reaksjonen. Løsemidlet kan f.eks. være et eterløsemiddel slik som tetrahydrofuran, dietyleter eller dioksan; et halogenert løsemiddel slik som diklormetan eller 1,2-dikloretan; et aromatisk hydrokarbonløsemiddel slik som benzen, toluen eller xylen; et nitrilløsemiddel slik som acetonitril, propionitril eller benzonitril; eller et amidløsemiddel slik som dimetylformamid,

dimetylacetamid eller dimetylimidazolidon. Eterløsemidler, halogenerte løsemidler, nitrilløsemidler eller amidløsemidler er foretrukket og tetrahydrofuran, diklormetan, acetonitril eller dimetylacetamid er mer foretrukket.

[0052] Basen anvendt i dette steget er ikke spesielt begrenset. Tertiære aminer er foretrukket, f.eks. et trialkylmonoamin slik som trietylamin, tributylamin eller diisopropyletylamin, eller et trialkyldiamin slik som diazabisyklooktan, diazabisykloundesen eller tetrametyletyldiamin, mer foretrukket et trialkylmonoamin, enda mer foretrukket trietylamin.

[0053] Mengden av basen anvendt i dette steget er normalt 1 til 10 mol, foretrukket 1 til 5 mol, basert på 1 mol av forbindelse (II).

[0054] Reaksjonstemperaturen i dette steget varierer avhengig av reagenset, løsemidlet eller lignende. Den er imidlertid normalt -50 °C til -50 °C, foretrukket -30 °C til 30 °C, mer foretrukket -20 °C til 20 °C.

[0055] Reaksjonstiden i dette steget varierer avhengig av reagenset, løsemidlet, reaksjonstemperaturen eller lignende. Den er imidlertid normalt 30 minutter til 24 timer, foretrukket 1 time til 12 timer, mer foretrukket 1 time til 6 timer.

[0056] Etter at reaksjonen i dette steget er fullført, kan forbindelse (I) bli isolert ved en teknikk hovedsakelig anvendt i feltet for organisk syntetisk kjemi. Reaksjonsvæsken kan også bli direkte anvendt i neste steg (iv) uten isolasjon av forbindelse (I).

Steg (iv)

[0057] Dette steget er et steg som involverer å fremstille prasugrel hydroklorid ved å tilsette saltsyre eventuelt dråpevis til forbindelse (I) i en løsning.

[0058] I dette steget, kan tilsetningen av saltsyren, eventuelt dråpevis, bli utført ved å tilsette syren dråpevis eller å tilsette alt samtidig eller i to til flere delte porsjoner.

[0059] Løsemidlet anvendt i dette steget er ikke spesielt begrenset gitt at det løser startmaterialet i noen grad og hemmer ikke reaksjonen. Løsemidlet kan for eksempel være et alifatisk hydrokarbon slik som heksan, sykloheksan, heptan eller ligroin, eller petroleumseter; et aromatisk hydrokarbon slik som benzen, toluen eller xylen; et halogenert hydrokarbon slik som diklormetan, kloroform, karbontetraklorid, 1,2-dikloretan, klorbenzen eller diklorbenzen; en eter slik som dietyleter, diisopropyleter, tetrahydrofuran, dioksan, dimetoksyetan eller dietylenglykoldimetyleter; et keton slik som aceton, metyletylketon eller dietylketon; en ester slik som etylacetat, propylacetat eller butylacetat; en karboksylsyre slik som eddiksyre eller propionsyre; eller et nitril slik som acetonitril eller propionitril. Etere, ketoner, estere, karboksylsyrer eller nitriler er foretrukket; tetrahydrofuran, dioksan, aceton, metyletylketon, etylacetat, eddiksyre eller acetonitril er mer foretrukket; tetrahydrofuran, dioksan, eddiksyre eller aceton er enda mer foretrukket; og aceton er mest foretrukket.

[0060] Reaksjonstemperaturen i dette steget varierer avhengig av reagenset, løsemidlet eller lignende. Den er imidlertid normalt -20 °C til 100 °C, foretrukket 0 °C til 70 °C, mer foretrukket 30 °C til 60 °C, mest foretrukket 40 °C til 55 °C.

[0061] Reaksjonstiden i dette steget varierer avhengig av reagenset, løsemidlet, reaksjonstemperaturen eller lignende. Den er imidlertid normalt 5 minutter til 10 timer, foretrukket 10 minutter til 5 timer.

[0062] En foretrukket utførelsesform av steget er en fremgangsmåte som involverer å løse forbindelse (I) i aceton, dråpevis tilsetning av halve den nødvendige mengden (normalt er den nødvendige mengden ekvimolar til tienopyridinformen) av konsentrert saltsyre til en løsning ved 0 °C til 70 °C (foretrukket 35 °C til 60 °C) over en periode på 2 minutter til 10 minutter, tilsette en krystallisator etter behov, fulgt av reaksjon ved den samme temperaturen i 30 minutter til 2 timer, og videre dråpevis tilsetning av den gjenværende nødvendige mengden konsentrert saltsyre over en periode på 30 minutter til 2 timer, fulgt av reaksjon ved 0 °C til 70 °C (foretrukket 25 °C til 55 °C) i 1 time til 3 timer.

[0063] Etter fullføring av reaksjonen i dette steget, blir prasugrel hydroklorid ifølge den foreliggende oppfinnelsen samlet fra reaksjonsblandingen ifølge en konvensjonell fremgangsmåte. Den ønskede forbindelsen blir f.eks. oppnådd ved å samle det utskilte krystallet av filtreringen etter fullførelsen av reaksjonen eller å destillere bort løsemidlet etter fullførelsen av reaksjonen. Den ønskede, oppnådde forbindelsen kan, om nødvendig, bli ytterligere rensset ved en konvensjonell fremgangsmåte, f.eks. rekrystallisering, represipitering eller kromatografi.

[0064] Prasugrel hydroklorid fremstilt med fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan bli tillatt å stå i luften eller rekrystallisert til å absorbere vann, derved å ha et adsorbert vann eller å få et hydrat; den vannholdige forbindelsen er også omfattet av et prasugrel hydroklorid fremstilt med fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelsen. I tillegg er et solvat derav som inneholder enhver mengde av et løsemiddel også omfattet av en prasugrel hydroklorid fremstilt med fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

[0065] Innholdet av CATP i prasugrel hydroklorid blir målt med væskechromatografi og uttrykt i prosentandel av område (%) hva gjelder innholdet av CATP i fritt prasugrel.

[0066] Innholdet av CATP i prasugrel hydrokloridet med høy renhet fremstilt med fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelsen er normalt 0,3 % eller mindre, foretrukket 0,1 % eller mindre, mer foretrukket 0,04 % eller mindre, enda mer foretrukket 0,03 % eller mindre, spesielt foretrukket 0,02 % eller mindre.

[0067] Renheten av prasugrel hydrokloridet, som er prasugrelinnholdet, kan bli målt som beskrevet for CATP-innholdet.

[0068] Renheten av et prasugrelhydroklorid med høy renhet fremstilt med fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelsen er normalt 95 % eller mer, foretrukket 97 % eller mer, mer foretrukket 99 % eller mer.

[0069] Prasugrel hydroklorid med høy renhet oppnådd med fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelsen er utmerket i oral absorberbarhet og metabolisme-aktivering og plateaggregasjonshemmingsaktivitet og svak i toksisitet og har videre god holdbarhet og håndteringsstabilitet, og er derfor nyttig som et legemiddel (foretrukket et profylaktisk eller terapeutisk middel for sykdommer forårsaket av trombe eller emboli (spesielt et terapeutisk middel), mer foretrukket et profylaktisk eller terapeutisk middel for tromboser eller embolier (spesielt et terapeutisk middel)). I tillegg er legemidlet foretrukket for anvendelse hos varmblodige dyr, mer foretrukket for anvendelse hos mennesker.

[0070] Når anvendt som et terapeutisk eller profylaktisk middel for sykdommene, kan prasugrel hydrokloride med høy renhet fremstilt med fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelsen bli administrert per se eller i en egnet blanding med en farmasøytisk godkjent eksipiens, fortynningsvæske eller lignende oralt i formen av tabletter, kapsler, granula, puddere, sirup eller lignende eller parenteralt i formen av injeksjoner, stikkpiller eller lignende.

[0071] Disse formuleringene blir fremstilt med velkjente fremgangsmåter ved å anvende tilsetningsstoffer inkludert fyllere (som f.eks. kan være organiske fyllere (f.eks. sukkerderivater slik som laktose, sukrose, glukose, mannitol eller sorbitol; stivelsederivater slik som maisstivelse, potetstivelse, α -stivelse eller dekstrin; cellulosederivater slik som krystallinsk cellulose; arabisk gummi; dekstran; eller pullulan); eller uorganiske fyllere (f.eks. silikatderivater slik som lys anhydrøs kiselsyre, syntetisk aluminiumsilikat, kalsiumsilikat eller magnesiummetasilikataluminat; fosfater slik som kalsiumhydrogenfosfat; karbonater slik som kalsiumkarbonat; eller sulfater slik som kalsiumsulfat.)), smøremidler (som f.eks. kan være stearinsyre; stearinsyremetallsalter slik som kalsiumstearat eller magnesiumstearat; talkum; vokser slik som bivoks eller spermasett; borsyre; adipinsyre; sulfater slik som natriumsulfat; glykol; fumarsyre; natriumbenzoat; D,L-leucin; laurylsulfater slik som natriumlaurylsulfat eller magnesiumlaurylsulfat; silikater slik som kiselanhydrid eller hydrert silikat; eller et stivelsesderivat som definert over), bindemidler (som f.eks. kan være hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, polyvinylpyrrolidon, makrogol eller forbindelser lik en eksipient som definert over), oppløsningsmidler (som f.eks. kan være cellulosederivater slik som lavsubstituert hydroksypropylcellulose, karboksymetylcellulosekalsium eller internt krysskoblet karboksymetylcellulosenatrium; kjemisk modifiserte stivelser/celluloser slik som karboksymetylstivelse, natriumkarboksymetylstivelse eller krysskoblet polyvinylpyrrolidon; eller et stivelsesderivat som definert over),

emulgatorer (som f.eks. kan være kolloidal leire slik som bentonitt eller veegum; metallhydroksider slik som magnesiumhydroksid eller aluminiumhydroksid; anioniske surfaktanter slik som natriumlaurylsulfat eller kalsiumstearat; kationiske surfaktanter slik som benzalkoniumklorid; eller ikkeioniske surfaktanter slik som polyoksyetylen-alkyleter, polyoksyetylensorbitan fettsyreester eller en sukkrorefettsyreester), stabilisatorer (som f.eks. kan være parahydroksybenzoestere slik som metylparaben eller propylparaben; alkoholer slik som klorbutanol, benzylalkohol eller fenyletylalkohol; benzalkoniumklorid; fenoler slik som fenol eller kresol; timerosal; dehydroeddiksyre; eller sorbinsyre), korrigenter (som f.eks. kan være vanlig anvendte søtningsmidler, surningsmidler eller smaksstoffer), og fortynningsvæsker.

[0072] Mengden anvendelse derav kan variere avhengig av symptomer, alder og lignende og det kan bli administrert til et voksent menneske en til syv ganger i døgnet oralt ved en lav grense på 0,1 mg (foretrukket 1 mg) per dose og en øvre grense på 1000 mg (foretrukket 500 mg) per dose eller intravenøst ved en nedre grense på 0,01 mg (foretrukket 0,1 mg) per dose og en øvre grense på 500 mg (foretrukket 250 mg) per dose, avhengig av symptomene. Da blir mengden anvendt per dose i en person på 60 kg 0,0017 mg/kg (foretrukket 0,017 mg/kg) som en nedre grense og 17 mg/kg (foretrukket 8,3 mg/kg) som en øvre grense for oral administrasjon og 0,00017 mg/kg (foretrukket 0,0017 mg/kg) som en nedre grense og 8,3 mg/kg (foretrukket 4,2 mg/kg) som en øvre grense for intravenøs administrasjon.

Eksempler

[0073] Den foreliggende oppfinnelsen er beskrevet nedenfor i ytterligere detalj med referanse til eksempler, referanseeksempler og et testeksempel. Oppfinnelsen er imidlertid ikke tiltenkt å være begrenset dertil.

Eksempel 1

(1) 2-Fluor- α -syklopropylkarbonylbenzylklorid (steg (i))

[0074] En blanding av 100 g syklopropyl 2-fluorbenzylketon og 886 g diklormetan ble omrørt under kjøling med is for å tilveiebringe en blandet løsning. Inn i den resulterende blandede løsningen ble blåst 3,98 g (0,1 ekvivalent) med klorgass over en periode på 20 minutter mens løsningstemperaturen ble holdt til å ikke være høyere enn 5 °C, som så ble omrørt i 0,5 time ved den samme temperaturen. Ytterligere 39,8 g (1 ekvivalent) med klorgass ble blåst derinn over et tidsrom på 220 minutter ved den samme temperaturen, som ble reagert ved omrøring i en time ved den samme temperaturen.

[0075] Etter fullføring av reaksjonen, ble 236 g av en 3 % natriumtiosulfat vandig løsning tilsatt den resulterte reaksjonsløsningen dråpevis under omrøring mens løsningstemperaturen ble holdt til ikke å være høyere enn 15 °C. Etter den dråpevis tilsetningen, ble løsningen omrørt i 10 minutter og så utsatt for en væskesepareringsoperasjon. Det resulterende organiske laget ble vasket fortløpende med 589 g av en
5 forhåndskjølt 8 % vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og 168 g av forhåndskjølt vann og så konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe 145 g av tittelforbindelsen (rent innhold: 95,4 g, utbytte: 80 %) i en oljet form. Under disse operasjonene ble løsningstemperaturen holdt på 0 °C til 15 °C.

10 **(2) 2-(tertbutyldimetylsilyloksy)-5-(α -syklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydro-tien[3,2-c]pyridin (steg (ii))**

[0076] Til en blanding av 115 g 5,6,7,7a-tetrahydro-4H-tien[3,2-c]pyridin-2-one p-toluensulfonat, 60,7 g tertbutyldimetylklorasilan og 277 g diklormetan ble 40,7 g trietylamin tilsatt, som så ble omrørt ved 25 °C i en time for å tilveiebringe en blandet
15 løsning. Til den blandede løsningen ble tilsatt 78,1 g 2-fluor- α -syklopropylkarbonylbenzylklorid oppnådd i (1), 70,8 g trietylamin og 1,57 g natriumiodid, som så ble reagert ved omrøring ved 45 °C i en time og videre ved 52 °C i 5 timer.

[0077] Etter fullføring av reaksjonen, ble til den resulterende reaksjonsløsning tilsatt en total mengde av fosfatbufferløsningen fremstilt ved å tilsette destillert vann til 9,50
20 g KH_2PO_4 og 0,95 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ i en total vekt på 358 g, som så ble utsatt for væskesepareringsoperasjon, fulgt av å utsette det vandige laget til tilbakeekstraksjon med 116 g diklormetan. De resulterende organiske lagene ble kombinert og konsentrert under redusert trykk til residuet nådde et volum på 218 ml. Dertil ble tilsatt 476 g acetonitril, og den resulterende blandingen ble så konsentrert under redusert trykk til
25 residuet nådde et volum på 517 ml. Til det resulterende residuet ble tilsatt 238 g acetonitril, som så ble omrørt ved 30 °C i 30 minutter. Deretter ble 122 g vann tilsatt dertil, som så ble omrørt ved 0 °C i 3 timer. Det presipiterte krystallet ble samlet ved filtrering, vasket med 69,0 g forhåndskjølt acetonitril, og tørket under redusert trykk for å tilveiebringe 131 g av tittelforbindelsen.

30 **(3) 2-Acetoksy-5-(α -syklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydro-tien[3,2-c]pyridin (steg (iii))**

[0078] Til en blanding av 15,0 g 2-(tertbutyldimetylsilyloksy)-5-(α -syklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydro-tien[3,2-c]pyridin oppnådd i (2),
35 5,10 g trietylamin, 41,3 mg 4-dimetylaminpyridin og 75 g acetonitril ble tilsatt dråpevis 3,90 g av en acetonitrilløsning i hvilken 4,13 g eddikanhydrid ble løst og den resulterende blandingen ble reagert ved omrøring ved 0 °C i en time.

[0079] Etter fullføring av reaksjonen ble 50,6 g kaldt vann tilsatt den resulterende reaksjonsløsningen, som så ble omrørt ved -15 °C i 30 minutter. Det presipiterte krystallet ble samlet ved filtrering, vasket med en blandet løsning av 15,1 g acetonitril og 11,9 g vann og så tørket under redusert trykk for å tilveiebringe 10,8 g av tittelforbindelsen.

Smeltepunkt: 122 til 124 °C.

(4) 2-Acetoksy-5-(α -syklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotien[3,2-c]pyridinhydroklorid (steg (iv))

[0080] Til 8,00 g 2-acetoksy-5-(α -syklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotien[3,2-c]pyridin oppnådd i (3) og 398 mg aktivert leire ble 43 g aceton tilsatt, og den resulterende blandingen ble så omrørt ved 32 °C. Reaksjonsløsningen ble filtrert, residuet ble vasket med 4,41 g aceton og så ble 1,12 g 36 % konsentrert saltsyre tilsatt løsningen dråpevis ved 52 °C over et tidsrom på ett minutt. Dertil ble tilsatt som en krystallisator 238 mg krystall B2 oppnådd med fremgangsmåten beskrevet i japansk patent Laid-Open nr. 2002-145883, som så ble omrørt ved den samme temperaturen i en time. I tillegg ble 1,07 g 36 % konsentrert saltsyre tilsatt dråpevis dertil over et tidsrom på en time, som så ble omrørt ved 40 °C i 2 timer og videre ved 30 °C i 1 time. Det presipiterte krystallet ble samlet ved filtrering, vasket med 15,8 g aceton og tørket under redusert trykk ved 50 °C i 5 timer for å tilveiebringe 8,03 g av tittelforbindelsen. Smeltepunkt: 194 til 197 °C.

Eksempel 2

(1) 2-(tertbutyldimetylsilyloksy)-5-(α -syklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotien[3,2-c]pyridin (steg (ii))

[0081] Til 40,0 g av forbindelsen (II) ikke utsatt for en rekrystalliseringsoperasjon, oppnådd i eksempel 1-(2) ble 252 g acetonitril tilsatt, som så ble omrørt ved 50 °C i 10 minutter og kjølt til 30 °C. Deretter ble 40 g vann tilsatt dråpevis dertil ved den samme temperaturen over et tidsrom på 30 minutter, som så ble kjølt til 0 °C og omrørt ved den samme temperaturen i 3 timer. Det presipiterte krystallet ble samlet ved filtrering, vasket med 30 g forhåndskjølt acetonitril, og tørket under redusert trykk for å tilveiebringe 37,6 g av tittelforbindelsen.

(2) 2-Acetoksy-5-(α -syklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotien[3,2-c]pyridin (steg (iii))

[0082] Ved å anvende 22,5 g 2-(tertbutyldimetylsilyloksy)-5-(α -syklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotien[3,2-c]pyridin oppnådd i (1), ble reaksjons- og

etterbehandling utført ifølge eksempel 1 (3) for å tilveiebringe 16,4 g av tittelforbindelsen.

Smeltepunkt: 122 til 124 °C.

(3) 2-Acetoksy-5-(α -syklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotien[3,2-c]pyridinhydroklorid (steg (iv))

[0082] Ved å anvende 8,00 g 2-acetoksy-5-(α -syklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotien[3,2-c]pyridin oppnådd i (2), ble reaksjons- og etterbehandling utført ifølge eksempel 1 (4) for å tilveiebringe 8,01 g av tittelforbindelsen.

Smeltepunkt: 192 til 196 °C.

Referanseeksempel 1

(1) 2-Fluor- α -syklopropylkarbonylbenzylklorid (steg (i))

[0084] En blanding av 100 g syklopropyl 2-fluorbenzylketon og 886 g diklormetan ble omrørt under kjøling med is for å tilveiebringe en blandet løsning. Inn i den resulterende blandede løsningen ble blåst 3,98 g (0,1 ekvivalent) klogass over en periode på 20 minutter mens løsningstemperaturen ble holdt til å ikke være høyere enn 5 °C, som så ble omrørt i 0,5 time ved den samme temperaturen. I tillegg ble 39,8 g (1 ekvivalent) med klogass blåst derinn ved den samme temperaturen over et tidsrom på 220 minutter, løsningstemperaturen ble så gradvis økt til 20 °C, fulgt av omrøring i en time for reaksjon.

[0085] Etter fullføring av reaksjonen ble 500 ml forhåndskjølt vann tilsatt dråpevis til den resulterende reaksjonsløsningen under omrøring, som så ble omrørt ved i 10 minutter og utsatt for en væskesepareringsoperasjon. Det resulterende organiske laget ble vasket fortløpende med 833 ml mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og 333 ml vann og så konsentrert under redusert trykk for å gi 129 g tittelforbindelse (rent innhold: 96,1 g, utbytte: 81 %) i en oljet form.

(2) 2-Acetoksy-5-(α -syklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotien[3,2-c]pyridinhydroklorid (steg (ii) til (iv))

[0086] Ved å anvende 105 g (rent innhold: 78,3 g) 2-fluor- α -syklopropylkarbonylbenzylklorid oppnådd i (1), ble reaksjons- og etterbehandling utført ifølge hvert av eksemplene 1 (2) til (4) for å gi 8,10 g av tittelforbindelsen.

Smeltepunkt: 194 til 196 °C.

Referanseeksempel 2: (Fremstilling av urenhet CATP-standard)

(1) 5-klor-1-(2-fluorfenyl)pentan-2-one

[0087] Til 5,00 g syklopropyl 2-fluorbenzylketon ble 25 ml 36 % konsentrert saltsyre tilsatt, som så ble omrørt ved 100 °C i 2,5 timer. Etter fullføringen av reaksjonen, ble reaksjonsløsningen kjølt, til hvilken 50 ml vann og 50 ml diklormetan så ble tilsatt for
 5 væske-separeringsoperasjonen. Det resulterende organiske laget ble vasket med 50 ml av en mett vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, tørket med anhydrøst magnesiumsulfat og så konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe 6,70 g av tittelforbindelsen i en oljet form.

(2) 1,5-diklor-1-(2-fluorfenyl)pentan-2-one

[0088] Til 9,44 g 5-klor-1-(2-fluorfenyl)pentan-2-one oppnådd som beskrevet i (1) ble 63 ml diklormetan tilsatt, i hvilken 119 ml klogass så ble blåst over et tidsrom på et minutt mens løsningsstemperaturen ble holdt ved 15 °C, fulgt av omrøring ved den samme temperaturen i 0,5 time. I tillegg ble 1,19 l klogass blåst derinn ved den samme temperaturen over et tidsrom på 10 minutter, som så ble omrørt ved den samme
 15 temperaturen i 1,5 time for reaksjon.

[0089] Etter fullføring av reaksjonen ble 22 ml av en vandig 3 % natriumsulfitløsning tilsatt den resulterende reaksjonsløsningen for væske-separeringsoperasjonen. Det resulterende organiske laget ble deretter vasket med 56 ml av en 8 % vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og 16 ml vann, tørket med anhydrøst magnesiumsulfat, og så konsentrert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble utsatt for
 20 destillering under redusert trykk for å tilveiebringe 3,80 g av en fraksjon som inneholder den ønskede forbindelsen (100 °C til 105 °C/48 Pa). I tillegg ble fraksjonen rensset med silikagel kolonnekromatografi (elueringsløsning: n-heksan/etylacetat = 19/1 (vekt/vekt)) for å tilveiebringe 1,21 g av tittelforbindelsen.

(3) 2-acetoksy-5-(5-klor-1-(2-fluorfenyl)-2-oksopentyl)-4,5,6,7-tetrahydrotien [3,2-cl]pyridin

[0090] Ved å anvende 1,21 g 1,5-diklor-1-(2-fluorfenyl)pentan-2-one oppnådd i (2), ble reaksjons- og etterbehandling utført ifølge eksemplene 1 (2) og (3) for å tilveiebringe 1,71 g av et råmateriale som inneholder tittelforbindelsen. I tillegg ble
 30 materialet rensset med silikagel kolonnekromatografi (elueringsløsning: n-heksan/etylacetat = 5/1 (vekt/vekt)) for å tilveiebringe 0,77 g av tittelforbindelsen. Massespektrum (CI, m/z): 410 [M+H]⁺.

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,97-2,05 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,66-2,76 (m, 3H), 2,79 (t, J=5,4 Hz, 2H), 2,85-2,90 (m, 1H), 3,43-3,59 (m, 4H), 4,74 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H).
 35

Testeksempel 1

(Fremgangsmåte for å måle innhold av prasugrel og CATP i prasugrel hydroklorid)

[0091] Innholdet av prasugrel og CATP i prasugrel hydroklorid ble målt som beskrevet under.

[0092] I en blandet acetonitril-vann-løsning (7:3) ble 150 mg prasugrel hydroklorid løst til 100 ml. Under de følgende forhold ble 10 µl av løsningen utsatt for væskechromatografi for måling.

Målebetingelser (væskechromatografi)

Detektor: ultrafiolett absorpsjonsmeter (påvisningsbølglengde: 240 nm)

Analytisk kolonne: Cadenza CD-C18, indre diameter; 4,6 mm, lengde; 15 cm, partikkelstørrelse; 3 µm

Guard kolonne: ingen

Kolonnetemperatur: 40 °C

Mobil fase: 0,01 mol/l vandig

kaliumdihydrogenfosfatløsning:tetrahydrofuran:acetonitril = 13:5:2 (vekt/vekt/vekt)

Flytrate: 1,0 ml/min.

Tabell 1

(Innhold av CATP i prasugrel hydroklorid)

Innhold (%) av CATP i prasugrel hydroklorid	
Eksempel 1	0,031
Eksempel 2	0,014
Referanseeksempel 1	0,042

[0093] Innholdet av prasugrel og CATP er uttrykt i prosentandel av område (%) målt ved å anvende væskechromatografien ovenfor. Resultatene av væskechromatografien av prasugrel hydroklorid oppnådd i eksemplene 1 og 2 og referanseeksempel 1 er henholdsvis vist i figur 1, 2 og 3.

[0094] Innholdet av CATP i sluttproduktet prasugrel hydroklorid var tydelig lavere i eksempel 1 og 2, i hvilke tilsetningen av klorgass og reaksjonen deretter i steg (i) ble utført ved lav temperatur, enn i referanseeksempel 1 i hvilket reaksjonen etter tilsetning av klorgass ble utført ved romtemperatur. Innholdet av CATP i sluttproduktet prasugrel hydroklorid ble også redusert mer i eksempel 2, i hvilket 2-(tertbutyldimetylsilyloksy)-5-(α-syklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotien[3,2-c]pyridin oppnådd i steg (ii) ble rensset ved rekrystallisering, enn i eksempel 1 i hvilket rekrystalliseringen ikke ble utført.

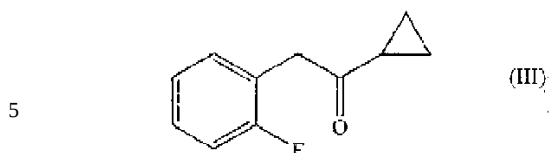
Industriell anvendelighet

[0095] Ifølge den foreliggende oppfinnelsen er en fremgangsmåte for å fremstille prasugrel hydroklorid ned høy renhet med et redusert innhold av urenheter slik som biproduktet CATP.

Patentkrav

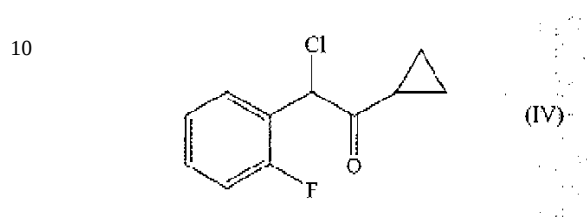
1. Fremgangsmåte for å fremstille prasugrel hydroklorid, omfattende stegene:

(i) klorering av en forbindelse representert ved formelen:

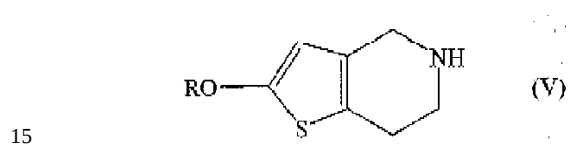


ved å tilsette et kloreringsmiddel dertil i en løsning;

(ii) reagere den resulterende forbindelsen representert ved formelen:

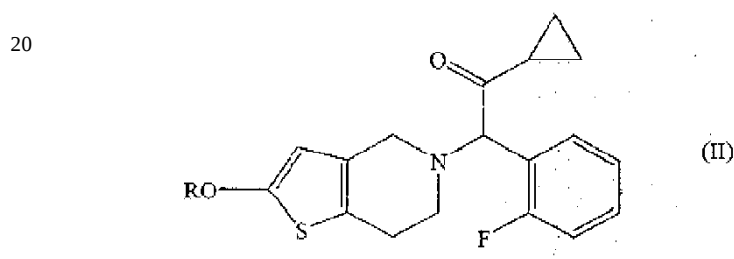


med en forbindelse representert ved den generelle formelen:



hvor R representerer en beskyttende gruppe for en hydroksylgruppe, eller et salt derav i en løsning i nærværet av en base;

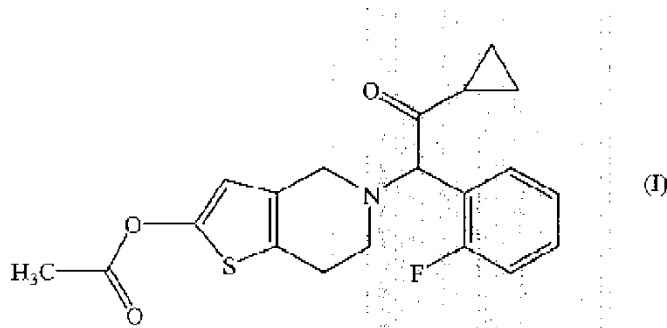
(iii) acetylere den resulterende forbindelsen representert ved den generelle formelen:



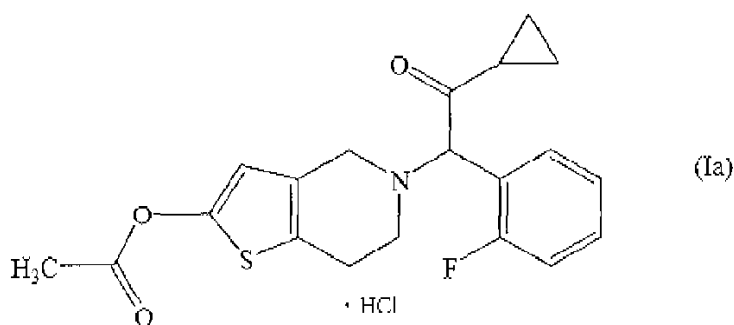
hvor R har den samme mening som over,

ved å reagere er acetyleringsmiddel dermed i en løsning i nærværet av en base og en acyleringskatalysator, og

(iv) tilsette saltsyre til den resulterende forbindelsen representert ved formelen:



i en løsning, dermed å fremstille prasugrel hydroklorid representert ved formelen:



15 **karakterisert ved at**, i steg (i), er temperaturen under tilsetningen av kloreringsmidlet -20 °C til 5 °C og reaksjonstemperaturen etter tilsetningen av kloreringsmidlet er -20 °C til 5 °C.

20 **2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at**, i steg (i) er temperaturen under tilsetningen av kloreringsmidlet -10 °C til 5 °C og reaksjonstemperaturen etter tilsetningen av kloreringsmidlet er -10 °C til 5 °C.

25 **3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at**, i steg (i) er temperaturen under tilsetningen av kloreringsmidlet -5 °C til 5 °C og reaksjonstemperaturen etter tilsetningen av kloreringsmidlet er -5 °C til 5 °C.

4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, karakterisert ved at kloreringsmidlet blir tilsatt dråpevis.

5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, **karakterisert ved at** saltsyren blir tilsatt dråpevis.

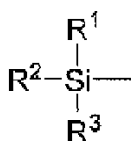
6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, **karakterisert ved at** temperaturen for etterbehandling etter avsluttet reaksjon i steg (i) er -20 °C til 15 °C.

7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, **karakterisert ved at** temperaturen for etterbehandling etter avsluttet reaksjon i steg (i) er -10 °C til 15 °C.

8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, **karakterisert ved at** temperaturen for etterbehandling etter avsluttet reaksjon i steg (i) er 0 °C til 15 °C.

9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori kloreringsmidlet er klorgass.

10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori R er en gruppe representert ved den generelle formelen:



hvor R^1 , R^2 og R^3 uavhengig representerer en alkylgruppe med 1 til 10 karboner eller en arylgruppe.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvori R^1 , R^2 og R^3 uavhengig representerer en alkylgruppe som har 1 til 5 karboner eller en fenylgruppe.

12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori R er en tertbutyldimetylsilylgruppe.

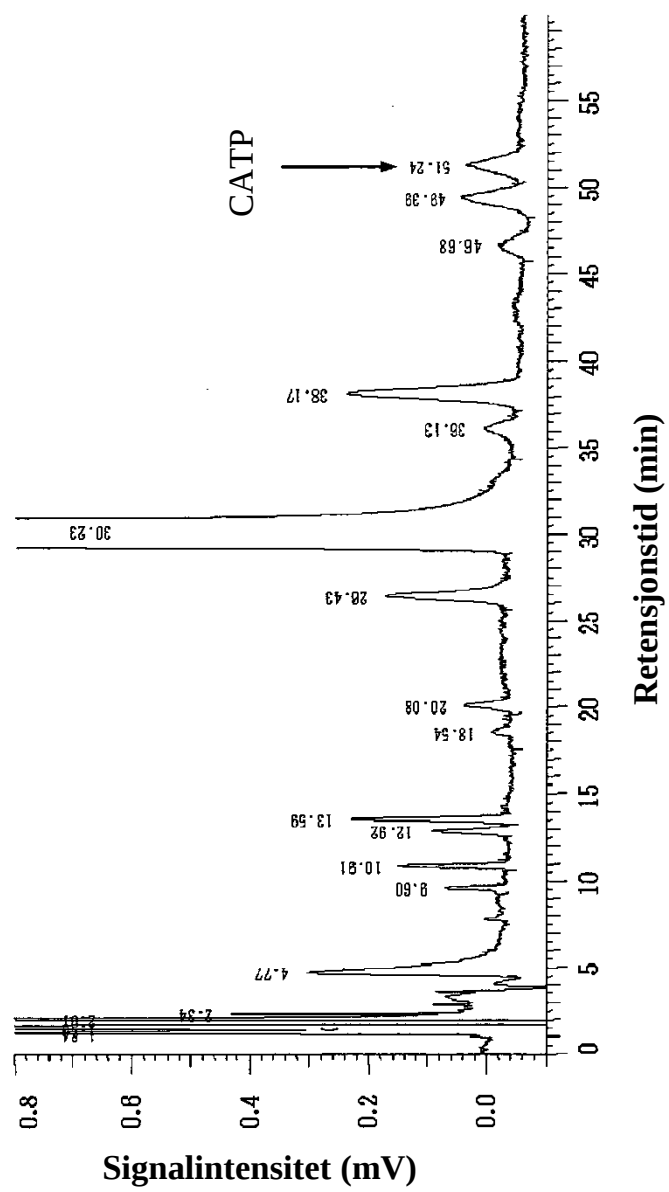
13. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 **karakterisert ved at** resultantforbindelsen representert ved den generelle formelen (II) blir rekrystallisert fra etere eller nitriler i steg (ii),

14. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 **karakterisert ved at** resultantforbindelsen representert ved den generelle formelen (II) blir rekrystallisert fra acetonitril i steg (ii),

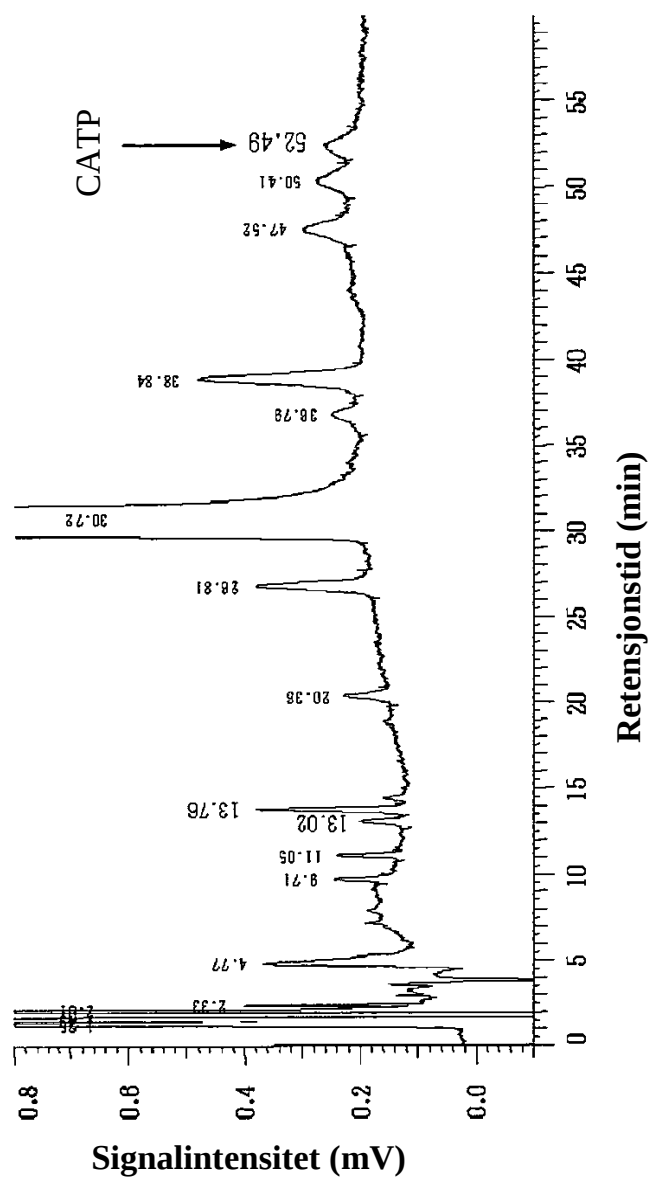
15. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori acetyleringsmidlet er eddikanhydrid.

16. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15 **karakterisert ved at**
5 resultantforbindelsen representert ved formelen (I) oppnådd i steg (iii) blir anvendt i det neste steget (iv) uten rensing.

[Figur 1]



[Figur 2]



[Figur 3]

