



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-106319

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

METODO PARA PRODUCIR PRASUGREL DE ALTA PUREZA O UNA SAL
ACIDA DE ADICION DEL MISMO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED y UBE INDUSTRIES, LTD.

DOMICILIO

TOKYO , JAPON y YAMAGUCHI, JAPON, Respectivamente

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-106319- -00000-0000

Fecha: 2008-10-06 16:09:33

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 95

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.

☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED y UBE INDUSTRIES, LTD.**
sociedades constituidas y existentes bajo las leyes de Japón.

Dirección: 3-5-1, Nihonbashi Honcho,
Chuo-ku,
Tokyo 103-8426,
Japón

y

1978-96, Oaza Kogushi,
Ube-shi,
Yamaguchi 755-8633,
Japón
Respectivamente

Domicilio: Tokyo,
Japón

y

Yamaguchi,
Japón
Respectivamente

IDENTIFICACIÓN

C.C.☐

C.E.☐

NIT☐

Otro☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.☒

C.E.☐

NIT☐

Otro☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Teruhiko INOUE**
2-7-5-, Showa-cho,
Ube-shi,
Yamaguchi 755-0011,
Japón

3. **Masahiko HAGIHARA**
1978-5, Oaza Kogushi,
Ube-shi,
Yamaguchi 755-8633,
Japón

5. **Yukinori WADA**
1978-5, Oaza Kogushi,
Ube-shi,
Yamaguchi 755-8633,
Japón

2. **Kazuyoshi NAKAMURA**
2967, Oaza Nishitakatamari,
Sanyoonoda-shi,
Yamaguchi 756-0057,
Japón

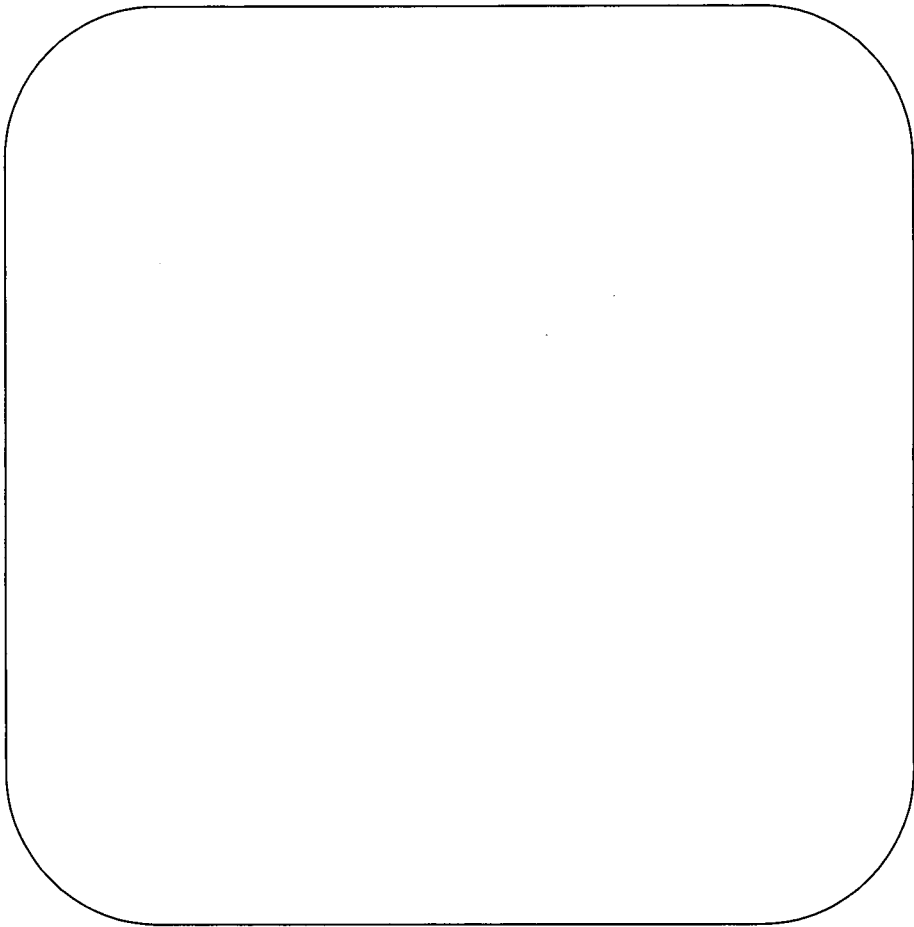
4. **Hiroyuki MIYATA**
1978-5, Oaza Kogushi,
Ube-shi,
Yamaguchi 755-8633,
Japón

6. **Naoyuki YOKOTA**
1978-10, Oaza Kogushi,
Ube-shi,
Yamaguchi 755-8633,
Japón

5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/JP2007/057785</u> Fecha: <u>6 de abril de 2007</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/114526 A1</u> Fecha: <u>11 de octubre de 2007</u>		
6	Título (54) <u>METODO PARA PRODUCIR PRASUGREL DE ALTA PUREZA O UNA SAL ACIDA DE ADICION DEL MISMO</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 495/004</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>JP</u> <u>JP</u>	(32) Fecha <u>6 de abril de 2006</u> <u>2 de marzo de 2007</u>
			(31) Número de Solicitud <u>2006-105555</u> <u>2007-053094</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>08-75,295</u> Fecha: <u>22 de septiembre de 2008</u>		
10	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.oo. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☒ Poderes, si fuere el caso. ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones. ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso. ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. ☐ Arte final 12x12 ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS		

11

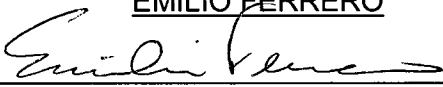
FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/114526 A1

Descripción:

Páginas 20 en el idioma original

Páginas 35 en español

Reivindicaciones: Número (s) 40

Figuras: Número (s) 6

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 43 N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

192

Representación, Ratificación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation, Ratification and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER-OF- ATTORNEY

00957
6766

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

UBE INDUSTRIES LTD.

domiciliado (s) en/of 1978-96, O-Aza Kogushi,
Ube-shi, Yamaguchi 755-8633, Japan

por presente ratificamos la Solicitud de patente
No. 03.053.775

presentada por EMILIO FERRERO
como agente oficioso ante La Superintendencia de
Industria y Comercio
en Bogotá, Colombia
el 25 de junio de 2003

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes

hereby ratify the patent application No. 03.053.775

filed without a Power of Attorney by EMILIO FERRERO

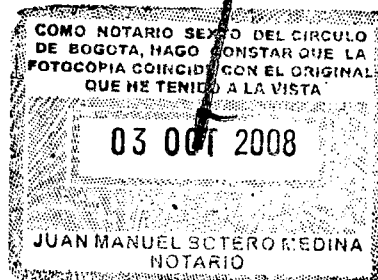
before the Superintendency of Industry and
Commerce

in Bogotá, Colombia

on June 25, 2003

and do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72- 35, Bogotá, Colombia, in due compliance with the terms of Paragraph 1st. of Article 543 of the Commercial Code, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment



asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

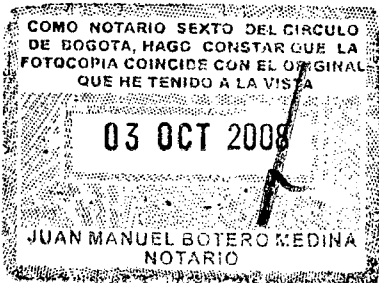
en/in Yamaguchi, Japan

por/by Kazumasa Tsunemi

Kazumasa Tsunemi

Firma President

Signature



AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____
de la compañía _____
sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de _____
que la dirección de dicha compañía es _____
y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.
Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado en _____
El _____

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of _____
is authentic, that the signatory currently acts in the position of _____
of the company _____
a company currently existing and organized under the laws of _____
that the address is _____
and that the signatory has the power to grant this document.
The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.
Given and signed in _____
On _____

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document

2. has been signed by

3. acting in the capacity of

4. bears the seal/stamp of

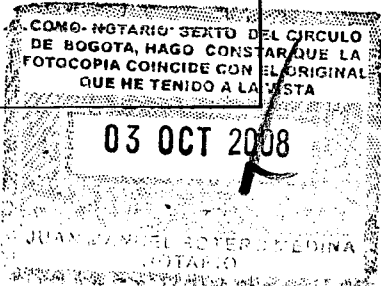
Certified

5. at 6. the

7. by

8. No.

9. Seal/stamp 10. Signature



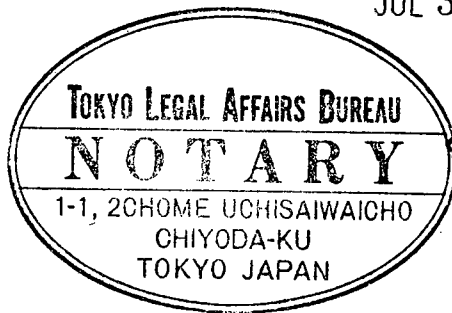
NOTARIAL CERTIFICATE

Registration No. 118 /

This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Kazumasa Tsunemi, President of UBE INDUSTRIES LTD.,

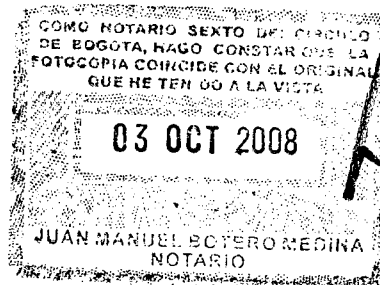
a corporation existing and organized under the laws of Japan, who has
produced sufficient proof of his power to execute the said instrument
on behalf of the above-mentioned corporation.

JUL 30 2003



Ryoji Imai
RYOJI IMAI
NOTARY

NO. 1-1, 2-CHOME UCHISAIWAICHO
CHIYODAKU TOKYO JAPAN



平成15年登簿第 号
認 証

囑託人宇部興産株式会社代表取締役常見和正の代理人城野喬は、本公証人に対し、囑託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。

よって、これを認証する。
平成15年 7 月 30 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 霞ヶ関公証役場
東京法務局所属

公 証 人
Notary

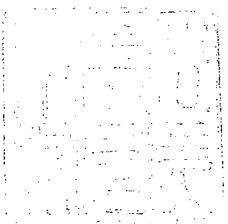
今井良児
RYOJI IMAI



証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。
平成15年 7 月 30 日

東京法務局長 寶金敏明



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by RYOJI IMAI

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of RYOJI IMAI

Certified

5. at Tokyo

6. JUL 30 2003

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 03- N0009778

9. Seal/stamp:

10. Signature

For the Minister for Foreign Affairs

03 OCT 2008

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

TRADUCCIÓN OFICIAL NÚMERO 124/2003 REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 Y DEBIDAMENTE INSCRITO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA, DE LOS SELLOS Y AUTENTICACIONES QUE APARECEN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN, RATIFICACIÓN Y PODER OTORGADO POR UBE INDUSTRIES, DOMICILIADA EN 1978-96, O-Aza Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi 755-8633, Japón, POR EL CUAL RATIFICAN LA SOLICITUD DE PATENTE NO. 03.053.775 PRESENTADA POR EL DOCTOR EMILIO FERRERO ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DE BOGOTÁ, COLOMBIA EL DIA 25 DE JUNIO DEL 2000, QUE IGUALMENTE OTORGA PODER A LOS DOCTORES EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA 23555 Y GERMÁN CAVELIER, TPA 832. Dado y firmado en Yamaguchi, Japón. Firmado: Kazumasa Tsunemi. Firmado: presidente. REGISTRO 1181

CERTIFICADO NOTARIAL

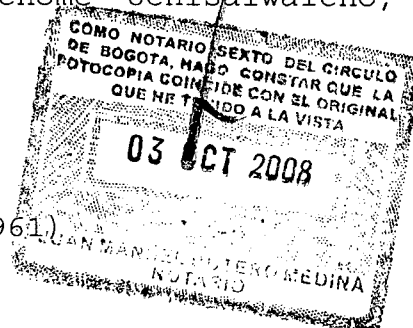
Por el presente se certifica que la firma en el documento precedente corresponde a la firma genuina y auténtica de Kázumasa Tsunemi, presidente de UBE INDUSTRIES LTD, una empresa existente y organizada bajo las leyes de Japón, quien presentó evidencia suficiente de su poder para firmar dicho instrumento a nombre de la empresa arriba mencionada.

Sello: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TOKIO. NOTARIO. 1-1, 2CHOME UCHISAIWAICHO, CHIYODA-KU, TOKIO, JAPÓN

Firmado: Ryoji Imai, notario. No 1-1, 2-chome Uchisaiwaicho, Chiyodaku, Tokio, Japón.

APOSTILLA:

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)



1. País: Japón

Este documento público

2. ha sido firmado por RYOJI IMAI

3. quien actúa en su calidad de notario de la Oficina de
Asuntos Jurídicos de Tokio

4. lleva el sello de RYOJI IMAI

CERTIFICADO

5. en Tokio

6. el 30 de julio de 2003

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. 03-No. 009778

9. Sello:

MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES, JAPÓN

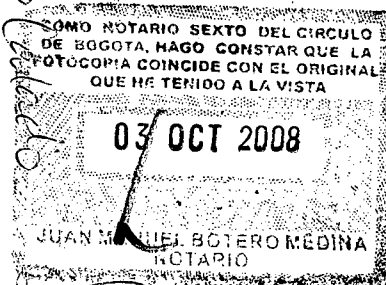
10. Firma: Shinichi HAGIWARA, a nombre del Ministro de Asuntos
Exteriores.

COLO-13808-841-001-2

WPCL002G ID 4800

Bogotá, 5 de septiembre de 2003.

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - INGLÉS
Res. 541 Febrero de 1997



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
[Handwritten signature: Eduardo Catado Segura]

SANTAFE DE BOGOTA, [Handwritten date: 05-11-06]

[Circular stamp with a large handwritten 'M' over it]

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

03 OCT 2008

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Jesús

CAVELIER

179

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER**REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY**

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

domiciliado (s) en/of 3-5-1, Nihonbashi Honcho,

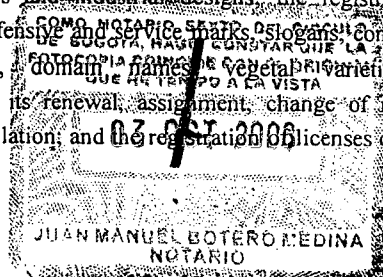
Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

Yo, I presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando por la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio,

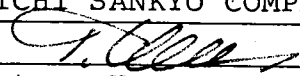
in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

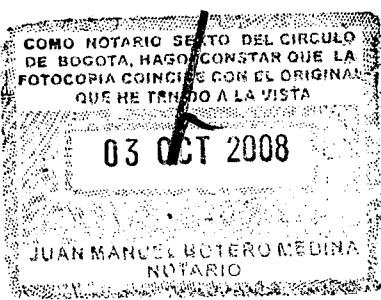
In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetable varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of



cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;
b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this May 11, 2007
en/in Tokyo, Japan
por/by DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
By: 
Firma Tsutomu Une Signature
Member of the Board and
Senior Executive Officer



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____
de la compañía DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
_____,
sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Japón
_____,
que la dirección de dicha compañía es 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokio 103-8426, Japón
_____,
y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en _____

El _____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of _____
Tsutomu Une

is authentic, that the signatory currently acts in the position of _____
Member of the Board and Senior Executive Officer

of the company DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
_____,
a company currently existing and organized under the laws of _____
Japan
_____,
that the address is 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan
_____,
and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in _____

On _____

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document

2. has been signed by

3. acting in the capacity of

4. bears the seal/stamp of

Certified

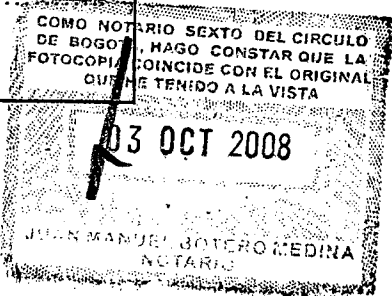
5. at 6. the

7. by

8. No.

9. Seal/stamp 10. Signature

.....

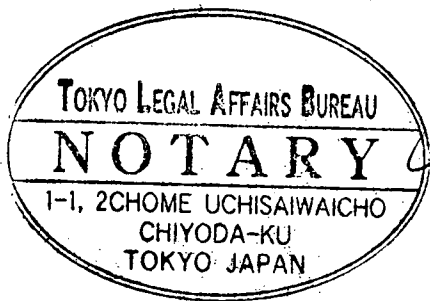


NOTARIAL CERTIFICATE

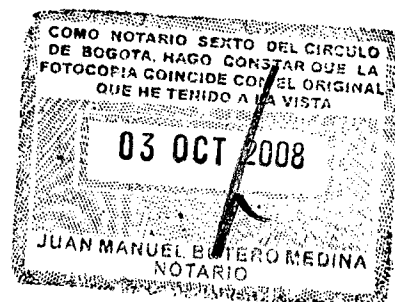
Registration No 897

This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Tsutomu Une, Member of the Board and Senior Executive Officer of
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,
a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

MAY 14 2007

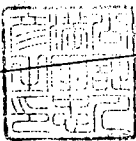


Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY



平成19年登簿第 897 号
認 証

嘱託人第一三共株式会社取締役采孟の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。
平成19年 5 月 14 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目1番1号
東京法務局所属

公 証 人
Notary

満田忠彦

TADAHIKO MITSUDA

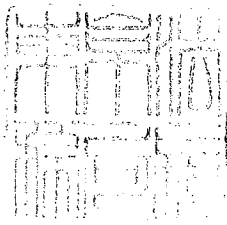
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成19年 5 月 14 日

東京法務局長

戸田信久



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document

2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA
Certified

5. at Tokyo

6. MAY 14 2007

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 07- NO 001649

9. Seal/stamp:

10. Signature
Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs03 OCT 2008
JUAN MANUEL ROTERO MEDINA
NOTARIO

Libro de registro 2007 No.897

CERTIFICADO

Takashi Siroco, delegado del solicitante, el Gerente de Saiichi Sankyo Co.Ltd
Tsutomu Une, manifesto ante el suscrito que dicho señor reconoce la firma
que aparece en el documento adjunto.

Por lo tanto certifico que esta firma es autentica.

Mayo 14, 2007, en el despacho notarial
2-1-1, Uchisaiwai-Cho, Chiyoda-Ku, Tokio.
Notario adscrito al Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio
Tadahiko Mitsuda (firma y sello oficial)

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2007 AGO 21 A 10:47
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

CERTIFICACION

Certifico que la firma que aparece arriba es del notario adscrito al Departamento de
Asuntos Juridicos de Tokio, y su sello estampado en el documento tambien es legitimo.

Mayo 14, 2007
Director del Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio
Nobuhisa Toda -sello oficial-

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
45606
Tsutomu Une
BOGOTA D.C.

La presente traduccion oficial se ha efectuado bajo amparo de APOSTILLE
No. 001649 del Ministerio de Asuntos Extranjeros del Japon con fecha Mayo
14, 2007, y esta firmado por Kazutoyo Oyabe.

Traducción Oficial
Japon
Tsutomu Une
Resolución
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAY QUE CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
03/06/2008
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

TRADUCCIÓN OFICIAL 186/2007 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL DE ACUERDO CON EL CUAL **DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED.**, EMPRESA DOMICILIADA EN 3-5-1, NIHONBASHI HONCHO, CHUO-KU, TOKIO 103-8426, JAPÓN OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA 23555 Y A DANIEL PEÑA, TPA 65620.

EXPEDIDO Y FIRMADO HOY 11 DE MAYO DE 2007 EN TOKIO, JAPÓN POR DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.

FIRMADO: TSUTOME UNE, MIEMBRO DE LA JUNTA Y EJECUTIVO PRINCIPAL CERTIFICACIÓN NOTARIAL EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, PARA CERTIFICAR LA COMPARECENCIA DE TSUTOMU UNE, COMO MIEMBRO DE LA JUNTA Y EJECUTIVO PRINCIPAL DE LA EMPRESA DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED, UNA EMPRESA ACTUALMENTE EXISTENTE Y CONSTITUIDA DE ACUERDO CON LAS LEYES DE JAPÓN, CON DOMICILIO EN 3-5-1. NIHONBASI HONCHO, CHUO-KU, TOKIO, 103-8426, JAPÓN.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

REGISTRO 897

Por la presente certifico que la firma en el documento precedente es la firma genuina y auténtica de TSUTOMU UNE, miembro de la junta y ejecutivo principal de DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, una sociedad constituida y organizada de acuerdo con las leyes de Japón, que ha presentado prueba suficiente de facultad para firmar dicho documento a nombre de dicha sociedad.

Firmado: Tadahiko Mitsuda, notario

SELLO: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TOKIO, NOTARIO. 1-1. 2CHOME UCHISAIWAICHO CHIYODA-KU TOKIO, JAPÓN.

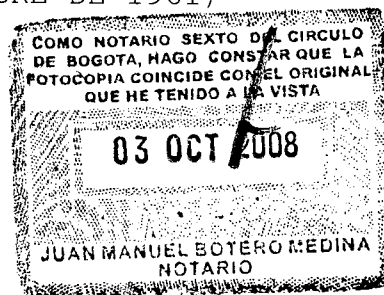
APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por TADAHIKO MITSUDA



- 3. quien actúa en su calidad de notario de la Oficina de asuntos jurídicos de Tokio
- 4. y lleva el sello/estampilla de TADAHIKO MITSUDA

CERTIFICADO

- 5. en Tokio,
- 6. el 14 de mayo de 2007
- 7. por el Ministerio de Asuntos Exteriores
- 8. 07-no.001649
- 9. Sello: MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES, JAPÓN
- 10. Firma: KAZUTOYO OYABE a nombre del Ministro de Asuntos Exteriores.

COLO- 15869-845-001-8

WPCL002G ID 9090

Bogotá, 13 de agosto de 2007.

Edna de Calado
BOGOTÁ D.C.

2007 AGO 21 A 10:47
Jefe de LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

645605
Edna de Calado
COPIA DE LA FOTOCOPIA EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO



(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007 年 10 月 11 日 (11.10.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/114526 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 495/04 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2007/057785
- (22) 国際出願日: 2007 年 4 月 6 日 (06.04.2007)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2006-105555 2006 年 4 月 6 日 (06.04.2006) JP
特願2007-053094 2007 年 3 月 2 日 (02.03.2007) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一三共株式会社 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 Tokyo (JP). 宇部興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 井上 輝比古 (INOUE, Teruhiko). 中村 和良 (NAKAMURA, Kazuyoshi). 萩原 昌彦 (HAGIHARA, Masahiko). 宮田 博之 (MIYATA, Hiroyuki). 和田 幸周 (WADA, Yukinori). 横田 尚之 (YOKOTA, Naoyuki).
- (74) 代理人: 石橋 公樹, 外 (ISHIBASHI, Kouki et al.); 〒1340081 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING HIGH-PURITY PRASUGREL AND ACID ADDITION SALT THEREOF

(54) 発明の名称: 高純度のプラスグレル及びその酸付加塩の製造方法

(57) Abstract: Prasugrel hydrochloride reduced in OXTP content. A process for producing prasugrel hydrochloride reduced in OXTP content is provided which comprises dissolving OXTP-containing prasugrel in a free form in an inert solvent and dropwise or otherwise adding hydrochloric acid thereto to react them.

(57) 要約: 本発明は、OXTP含量を低減したプラスグレル塩酸塩等を提供することにある。OXTPを含有するプラスグレルフリー体を不活性溶媒に溶解させ、塩酸を滴下若しくは添加して反応させることによる、OXTP含量を低減したプラスグレル塩酸塩の製造方法。

WO 2007/114526 A1

明 細 書

高純度のプラスグレル及びその酸付加塩の製造方法

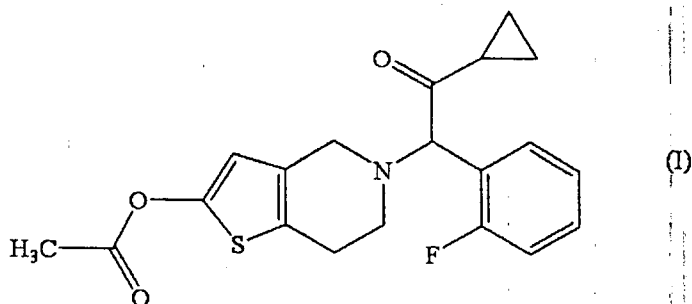
技術分野

[0001] 本発明は、高純度のプラスグレル及びその酸付加塩の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 下記式

[0003] [化1]



[0004] を有する化合物はプラスグレルとして公知であり、プラスグレル及びその薬理上許容される塩は、血小板凝集抑制作用を有することが知られており、医薬（特に、抗血栓剤又は抗塞栓剤）の有効成分として有用である（特開平6-41139号公報又は特開2002-145883号公報）。しかし、プラスグレル又はその薬理上許容される塩を医薬として使用するためには、プラスグレル又はその薬理上許容される塩を高濃度で製造する技術が必要であった。

[0005] 国際公開番号WO96/11203号パンフレットには、プラスグレル及びその薬理上許容される塩の製造方法が記載されている。また、特開2002-145883号公報には、プラスグレルフリー体に酸を反応させることによるプラスグレル塩酸塩及びマレイン酸塩の製造方法が記載されている。しかしながら、副生成物OXTTPを低減する方法については、いずれの公報にも記載されていない。

特許文献1: 特開平6-41139号公報

特許文献2: 特開2002-145883号公報

特許文献3: 国際公開番号WO96/11203号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0006] 本発明の課題は、OXTPのような副生成物の含量を低減し、高純度のプラスグレル及びその酸付加塩の製造方法を提供することである。

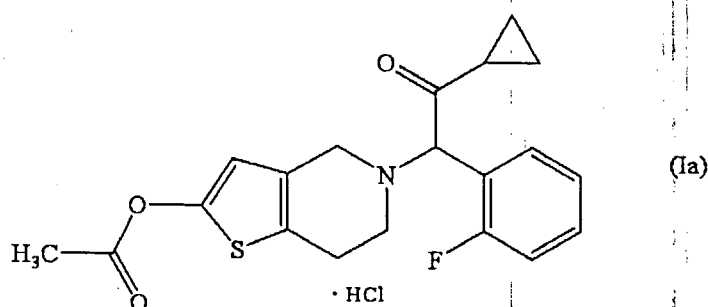
課題を解決するための手段

- [0007] 本発明者らは、副生成物OXTP等の不純物含量を低減した高純度のプラスグレル及びその塩酸塩の製造方法について鋭意研究を重ねた結果、OXTPを含有するプラスグレルフリー体に酸を反応させて酸付加塩にすることにより、得られたプラスグレル塩酸塩における副生成物OXTPの含量を低減させ、高純度のプラスグレル塩酸塩を製造することができることを見出した。また、本発明者らは、OXTPを含有するプラスグレルフリー体を再結晶することにより、得られたプラスグレルフリー体における副生成物OXTPの含量を低減させ、高純度のプラスグレルフリー体を製造することができることを見出し、本発明を完成した。
- [0008] 本発明により、プラスグレル及びその酸付加塩中の類縁物質（例えば、図5における保持時間26.81、36.79、38.84又は52.49分の類縁物質、或は、図6における保持時間26.13、35.52、37.45又は50.37分の類縁物質）の液体クロマトグラフィーのピークに比べて、OXTP（図5における保持時間13.02及び13.76分の物質、或は、図6における保持時間12.78及び13.41分の物質）のピークが大きく低減された。
- [0009] 本発明は、OXTP含量を低減した高純度のプラスグレル及びその酸付加塩（特に、フリー体又は塩酸塩）の製造方法、当該製造方法により得られる高純度のプラスグレル及びその酸付加塩（特に、フリー体又は塩酸塩）、高純度のプラスグレル及びその酸付加塩（特に、フリー体又は塩酸塩）を有効成分として含有する医薬組成物（特に、血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防薬又は治療薬）、前記医薬組成物を製造するための高純度のプラスグレル及びその酸付加塩（特に、フリー体又は塩酸塩）の使用、高純度のプラスグレル及びその酸付加塩（特に、フリー体又は塩酸塩）の薬理学的に有効な量を含有する前記医薬組成物を温血動物（特に、ヒト）に投与する疾病（特に、血栓症又は塞栓症）の予防又は治療方法を提供する。

- [0010] 本発明は、

(1) OXTPを含有するプラスグレルフリー体を不活性溶媒に溶解させ、塩酸を滴下若しくは添加して反応させることによる、OXTP含量を低減した式

[0011] [化2]



[0012] で表されるプラスグレル塩酸塩の製造方法、

- (2) 不活性溶媒がアセトンである(1)に記載の塩酸塩の製造方法、
- (3) (1)又は(2)に記載の製造方法により製造された、0.7%以下のOXTPを含有するプラスグレル塩酸塩、
- (4) (1)又は(2)に記載の製造方法により製造された、0.2%以下のOXTPを含有するプラスグレル塩酸塩、
- (5) (1)又は(2)に記載の製造方法により製造された、0.09%以下のOXTPを含有するプラスグレル塩酸塩、
- (6) (1)又は(2)に記載の製造方法により製造された、0.07%以下のOXTPを含有するプラスグレル塩酸塩、
- (7) (1)又は(2)に記載の製造方法により製造された、0.05%以下のOXTPを含有するプラスグレル塩酸塩、
- (8) 0.7%以下のOXTPを含有することを特徴とするプラスグレル塩酸塩、
- (9) 0.2%以下のOXTPを含有することを特徴とするプラスグレル塩酸塩、
- (10) 0.09%以下のOXTPを含有することを特徴とするプラスグレル塩酸塩、
- (11) 0.07%以下のOXTPを含有することを特徴とするプラスグレル塩酸塩、
- (12) 0.05%以下のOXTPを含有することを特徴とするプラスグレル塩酸塩、
- (13) プラスグレル塩酸塩が、銅のK α 線の照射で得られる粉末X線回折において、面間隔 $d=5.7, 4.4, 3.8, 3.5$ 及び 3.3 オングストロームに主要なピークを示す結晶である、(3)乃至(12)のいずれか1項に記載のプラスグレル塩酸塩、

(14) プラスグレル塩酸塩が、銅の $K\alpha$ 線の照射で得られる粉末X線回折において、面間隔 $d=6.6, 6.1, 4.0, 3.5$ 及び 3.4 オングストロームに主要なピークを示す結晶である、(3)乃至(12)のいずれか1項に記載のプラスグレル塩酸塩、

(15) (3)乃至(14)のいずれか1項に記載のプラスグレル塩酸塩を有効成分として含有する医薬組成物、

(16) (3)乃至(14)のいずれか1項に記載のプラスグレル塩酸塩を有効成分として含有する、温血動物用の血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防薬又は治療薬、

(17) (3)乃至(14)のいずれか1項に記載のプラスグレル塩酸塩を有効成分として含有する、ヒト用の血栓症又は塞栓症の予防薬又は治療薬、

(18) OXTPを含有するプラスグレルフリー体を再結晶させることによる、OXTP含量を低減したプラスグレルフリー体の製造方法、

(19) 再結晶に用いる溶媒がエーテル類又はニトリル類である、(18)に記載の製造方法、

(20) 再結晶に用いる溶媒がアセトニトリルである、(18)に記載の製造方法、

(21) (18)乃至(20)のいずれか1項に記載の製造方法により製造された、 0.7% 以下のOXTPを含有するプラスグレルフリー体、

(22) (18)乃至(20)のいずれか1項に記載の製造方法により製造された、 0.2% 以下のOXTPを含有するプラスグレルフリー体、

(23) (18)乃至(20)のいずれか1項に記載の製造方法により製造された、 0.09% 以下のOXTPを含有するプラスグレルフリー体、

(24) (18)乃至(20)のいずれか1項に記載の製造方法により製造された、 0.05% 以下のOXTPを含有するプラスグレルフリー体、

(25) (18)乃至(20)のいずれか1項に記載の製造方法により製造された、 0.03% 以下のOXTPを含有するプラスグレルフリー体、

(26) 0.7% 以下のOXTPを含有することを特徴とするプラスグレルフリー体、

(27) 0.2% 以下のOXTPを含有することを特徴とするプラスグレルフリー体、

(28) 0.09% 以下のOXTPを含有することを特徴とするプラスグレルフリー体、

- (29) 0.05%以下のOXTPを含有することを特徴とするプラスグレルフリー体、
- (30) 0.03%以下のOXTPを含有することを特徴とするプラスグレルフリー体、
- (31) プラスグレルフリー体が、銅のK α 線の照射で得られる粉末X線回折において、面間隔 $d=6.7, 4.7, 4.6, 4.2$ 及び 3.8 オングストロームに主要なピークを示す結晶である、(21)乃至(30)のいずれか1項に記載のプラスグレルフリー体、
- (32) (21)乃至(31)のいずれか1項に記載のプラスグレルフリー体を有効成分として含有する医薬組成物、
- (33) (21)乃至(31)のいずれか1項に記載のプラスグレルフリー体を有効成分として含有する、温血動物用の血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防薬又は治療薬、
- (34) (21)乃至(31)のいずれか1項に記載のプラスグレルフリー体を有効成分として含有する、ヒト用の血栓症又は塞栓症の予防薬又は治療薬、
- (35) (21)乃至(31)のいずれか1項に記載のプラスグレルフリー体を、不活性溶媒中又は溶媒不存在下、酸と反応させることを特徴とする、プラスグレル酸付加塩の製造方法、
- (36) 酸付加塩が塩酸塩、マレイン酸塩又はベンゼンスルホン酸塩である、(35)に記載の製造方法、
- (37) (35)又は(36)に記載の製造方法により製造されたプラスグレル酸付加塩、
- (38) (37)に記載の酸付加塩を有効成分として含有する医薬組成物、
- (39) (37)に記載の酸付加塩を有効成分として含有する、温血動物用の血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防薬又は治療薬、並びに、
- (40) (37)に記載の酸付加塩を有効成分として含有する、ヒト用の血栓症又は塞栓症の予防薬又は治療薬である。

[0013] 本発明において、「酸付加塩」は、例えば、硫酸塩、塩酸塩、硝酸塩若しくはリン酸塩のような無機酸塩；又は、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩若しくはp-トルエンスルホン酸塩のような有機酸塩であり得、好適には、塩酸塩、マレイン酸塩又はベンゼンスルホン酸塩であり、より好適には、塩酸塩である。

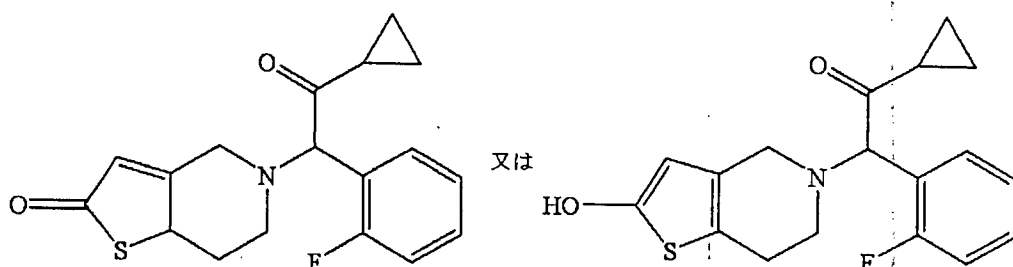
- [0014] 本発明のプラスグレル又はその酸付加塩は、分子内に不斉炭素原子を有し、R配位、S配位である立体異性体が存在するが、その各々、或はそれらの任意の割合の化合物のいずれも本発明に包含される。そのような立体異性体は、例えば、光学分割された原料化合物を用いて合成するか又は合成したプラスグレル又はその酸付加塩を、所望により通常の光学分割又は分離法を用いて光学分割することができる。
- [0015] 本発明のプラスグレル又はその酸付加塩は、大気中に放置したり、又は再結晶することにより、水分を吸収し、吸着水がついたり、水和物になる場合があるが、そのような水を含む化合物も本発明に包含される。更に任意の量の溶媒を含有する溶媒和物も本発明に包含される。
- [0016] 本発明において、プラスグレル若しくはその酸付加塩又はそれらの水和物若しくは溶媒和物は、反応条件及び結晶条件により、複数の異なる内部構造及び物理化学的性質を有する結晶(結晶多形)を生成することがあり得、その各々の結晶又は任意の割合のそれらの混合物は本発明に包含される。また、結晶状の固体及びアモルファス状(無定形)の固体が混在する場合があるが、任意の割合のそれらの混合物は本発明に包含される。すなわち、本発明の特定の結晶形の含有率は、好適には、50%以上であり、より好適には、80%以上であり、更により好適には、90%以上であり、特に好適には、95%以上であり、最も好適には、97%以上である。
- [0017] 本発明において、結晶とは、その内部構造が三次元的に構成原子(またはその集団)の規則正しい繰返しからなる固体を示し、そのような規則正しい内部構造を有さないアモルファス状の固体とは区別される。ある固体が結晶であるか否かは、結晶学的に周知の方法(例えば、粉末X線結晶解析、示差走査熱量分析等)で調べることができる。例えば、ある固体について銅の $K\alpha$ 線の照射で得られるX線による粉末X線結晶解析を行い、そのX線回折図において明確なピークが観測される場合には、その固体は結晶であると決定され、明確なピークが観測されない場合にはその固体はアモルファス状であると決定される。当該ピークを読み取ることはできるがピークが明確でない(例えば、ブロードである)場合には、その固体は結晶化度の低い結晶であると決定され、そのような結晶化度の低い結晶は本発明の結晶に包含される。
- [0018] 銅の $K\alpha$ 線を使用した粉末結晶解析においては、通常、銅の $K\alpha$ 線($K\alpha 1$ 線及び

K α 2線が分離されていないもの)が試料に照射される。X線回折図は、K α 線に由来する回折を解析して得ることができ、また、K α 線に由来する回折から取り出されたK α 1線に由来する回折のみを解析して得ることもできる。本発明において、K α 線の照射で得られる粉末X線回折図は、K α 線に由来する回折を解析して得られるX線回折図、及び、K α 1線に由来する回折を解析して得られるX線回折図を包含し、好適には、K α 1線に由来する回折を解析して得られるX線回折図である。

- [0019] 本発明のプラスゲレル塩酸塩のA結晶は、例えば、図1に示されるような、銅のK α 線の照射で得られる粉末X線回折図において、面間隔dが、5. 7、4. 4、3. 8、3. 5及び3. 3オングストロームに主要なピークを示す結晶であり得る。
- [0020] 本発明のプラスゲレル塩酸塩のB1結晶は、例えば、図2に示されるような、銅のK α 線の照射で得られる粉末X線回折図において、面間隔dが、6. 6、6. 1、4. 0、3. 5及び3. 4オングストロームに主要なピークを示す結晶であり得る。
- [0021] 本発明のプラスゲレル塩酸塩のB2結晶は、例えば、図3に示されるような、銅のK α 線の照射で得られる粉末X線回折図において、面間隔dが、6. 6、6. 1、4. 0、3. 5及び3. 4オングストロームに主要なピークを示す結晶であり得る。
- [0022] 本発明のプラスゲレルフリー体の結晶は、例えば、図4に示されるような、銅のK α 線の照射で得られる粉末X線回折図において、面間隔dが、6. 7、4. 7、4. 6、4. 2及び3. 8オングストロームに主要なピークを示す結晶であり得る。
- [0023] 以下の図1乃至図4の粉末X線回折図において、縦軸には回折強度[カウント/秒(cps)]を示し、横軸には回折角度2 θ (度)を示す。また、面間隔d(オングストローム)は、式 $2d\sin\theta = n\lambda$ において $n=1$ として算出することができる。上記式において、K α 線の波長 λ は、1. 54オングストロームであり、K α 1線の波長 λ は、1. 541オングストロームである。面間隔dは、測定条件等によりその位置及び相対強度が多少変化し得るものであるため、面間隔dがわずかに異なる場合であっても、適宜スペクトル全体のパターンを参照して結晶形の同一性は認定されるべきである。

[0024] 本発明において、「OXTF」は、式

[0025] [化3]



- [0026] で表される、5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジンである。本発明におけるOXTPには、ケト-エノール型の互変異性体が存在し、更に不斉炭素が存在し、それに基づく光学異性体が存在するが、それらの異性体及びそれらの混合物も本発明におけるOXTPに包含される。

発明の効果

- [0027] 本発明によれば、副生成物OXTP等の不純物含量を低減した高純度プラスグレル及び酸付加塩(特に、フリー体又は塩酸塩)を提供することが可能となる。

図面の簡単な説明

- [0028] [図1]図1は、プラスグレル塩酸塩のA結晶について、銅のK α 線(波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折パターンである。尚、粉末X線回折パターンのたて軸は回折強度をカウント/秒(cps)単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値で示す。

[図2]図2は、プラスグレル塩酸塩のB1結晶について、銅のK α 線(波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折パターンである。尚、粉末X線回折パターンのたて軸は回折強度をカウント/秒(cps)単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値で示す。

[図3]図3は、プラスグレル塩酸塩のB2結晶について、銅のK α 線(波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折パターンである。尚、粉末X線回折パターンのたて軸は回折強度をカウント/秒(cps)単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値で示す。

[図4]図4は、プラスグレルフリー体の結晶について、銅のK α 線(波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折パターンである。尚、粉末X線回折パ

ターンのたて軸は回折強度をカウント/秒(cps)単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値で示す。

[図5]図5は、実施例1で得られたプラスグレル塩酸塩の液体クロマトグラフィーの結果を示す。

[図6]図6は、実施例2で得られたプラスグレルフリー体の液体クロマトグラフィーの結果を示す。

発明を実施するための最良の形態

[0029] 本発明の出発物質であるプラスグレルフリー体は、国際公開番号WO96/11203号パンフレットに記載の製造方法にて製造できる。

[0030] 本発明を実施して、高純度のプラスグレル塩酸塩、フリー体及び酸付加塩を製造する方法は次の通りである。

[0031] (プラスグレルフリー体から高純度のプラスグレル塩酸塩の製造工程)

本工程は、プラスグレルフリー体を不活性溶媒に溶解させ、塩酸を滴下若しくは添加して、必要であれば種晶を添加して、反応させることによる、高純度のプラスグレル塩酸塩を製造する工程である。

[0032] 本工程における塩酸の滴下若しくは添加は、一度に又は二乃至数度に分けて滴下若しくは添加することができる。

[0033] 本工程に使用される溶媒は、出発物質をある程度溶解し反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン若しくは石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエン若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン若しくはジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;アセトン、メチルエチルケトン若しくはジエチルケトンのようなケトン類;酢酸エチル、酢酸プロピル若しくは酢酸ブチルのようなエステル類;酢酸若しくはプロピオン酸のようなカルボン酸類;又は、アセトニトリル若しくはプロピオニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、エーテル類、ケトン類、エステル類、カルボン酸類又はニトリル類であり、更に

好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、酢酸又はアセトニトリルであり、特に好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸又はアセトンであり、最も好適には、アセトンである。

[0034] 本工程の反応温度は、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常 -20°C 乃至 10°C であり、好適には 0°C 乃至 70°C であり、更に好適には、 30°C 乃至 60°C であり、最も好適には、 40°C 乃至 55°C である。

[0035] 本工程の反応時間は、試薬、溶媒又は反応温度等によって変化するが、通常5分間乃至10時間であり、好適には10分間乃至5時間である。

[0036] 本工程における好適な態様は、プラスグレルフリー体をアセトンに溶解させ、 0°C 乃至 70°C (好適には、 35°C 乃至 60°C) で、濃塩酸の必要量 (通常、チエノピリジン体に対して、等モル) の半分を2分間乃至10分間かけて滴下し、必要に応じて、種晶を添加し、同温度で、30分間乃至2時間反応させ、更に、濃塩酸の残りの必要量を30分間乃至2時間かけて滴下し、 0°C 乃至 70°C (好適には、 25°C 乃至 55°C) で、1時間乃至3時間反応させる方法である。

[0037] 本工程の反応終了後、本発明のプラスグレル塩酸塩は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、析出した結晶を濾取するか、又は、反応終了後、溶媒を留去することにより目的化合物が得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって、更に精製することができる。

[0038] 本工程で得られた高純度のプラスグレル塩酸塩は、次の方法によりOXTP含量を測定することができる。

[0039] プラスグレル塩酸塩中のOXTP含量は、プラスグレルフリー体中のOXTP含量に換算して液体クロマトグラフ法の測定による面積百分率(%)で表される。

[0040] 本発明における高純度のプラスグレル塩酸塩中のOXTP含量は、通常、0.7%以下であり、好適には、0.2%以下であり、より好適には、0.09%以下であり、更により好適には、0.07%以下であり、特に好適には、0.05%以下である。

[0041] プラスグレル塩酸塩の純度、すなわちプラスグレル含量は、OXTP含量と同様に測定することができる。

- [0042] 本発明における高純度のプラスグレル塩酸塩の純度は、通常、95%以上であり、好適には、97%以上であり、より好適には、99%以上である。
- [0043] (プラスグレルフリー体から高純度のプラスグレルフリー体の製造工程)
本工程は、プラスグレルフリー体を溶媒に溶解させ、再結晶させることにより、高純度のプラスグレルフリー体を製造する工程である。
- [0044] 本工程に使用される溶媒は、出発物質をある程度溶解し反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン又はジエチルケトンのようなケトン類；酢酸エチル、酢酸プロピル又は酢酸ブチルのようなエステル類；酢酸又はプロピオン酸のようなカルボン酸類；或いは、アセトニトリル又はプロピオニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、エーテル類、ケトン類、エステル類、カルボン酸類又はニトリル類であり、更に好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、酢酸又はアセトニトリルであり、特に好適には、テトラヒドロフラン、酢酸、アセトン又はアセトニトリルであり、最も好適には、アセトニトリルである。
- [0045] 再結晶時の溶解温度は、通常、20℃乃至80℃であり、好適には、30℃乃至70℃であり、より好適には30℃乃至50℃である。溶解後、溶液を徐々に冷却するが、-20℃乃至-10℃で貧溶媒(好適には、水)を添加し、10分間乃至3時間攪拌することが好ましい。又、必要に応じて種晶を添加してもよい。
- [0046] 本工程で得られた高純度のプラスグレルフリー体は、次の方法によりOXTP含量を測定することができる。
- [0047] プラスグレルフリー体中のOXTPの含量は、前述のプラスグレル塩酸塩中のOXTPの含量の測定方法と同様にして測定することができる。
- [0048] 本発明における高純度のプラスグレルフリー体中のOXTP含量は、通常、0.7%

以下であり、好適には、0.2%以下であり、より好適には、0.09%以下であり、更に
より好適には、0.05%以下であり、特に好適には、0.03%以下である。

[0049] プラスグレルフリー体の純度、すなわちプラスグレル含量は、OXTTP含量と同様に
測定することができる。

[0050] 本発明における高純度のプラスグレルフリー体の純度は、通常、95%以上であり、
好適には、97%以上であり、より好適には、99%以上である。

[0051] (高純度のプラスグレルフリー体からプラスグレル酸付加塩の製造工程)

本工程は、高純度のプラスグレルフリー体を、不活性溶媒中若しくは溶媒不存在下
(好適には、不活性溶媒中)、酸に加えるか、又は、酸を、不活性溶媒中若しくは溶
媒不存在下(好適には、不活性溶媒中)、高純度のプラスグレルフリー体に滴下若し
くは添加することによりプラスグレル酸付加塩を製造する工程である。

[0052] 本工程における酸は、例えば、硫酸、塩酸、硝酸若しくはリン酸のような無機酸；又
は、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸若しくはp-
トルエンスルホン酸のような有機酸であり得、好適には、塩酸、マレイン酸又はベンゼ
ンスルホン酸であり、より好適には、塩酸である。

[0053] 本工程における酸の滴下若しくは添加は、一度に又は二乃至数度に分けて滴下
若しくは添加することができる。

[0054] 本工程に使用される不活性溶媒は、出発物質をある程度溶解し反応を阻害しない
ものであれば特に限定はなく、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイ
ン若しくは石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン若しくはキシ
レンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジ
クロロエタン、クロロベンゼン若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類
；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメ
キシエタン若しくはジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセト
ン、メチルエチルケトン若しくはジエチルケトンのようなケトン類；酢酸エチル、酢酸ブ
ロピル若しくは酢酸ブチルのようなエステル類；酢酸若しくはプロピオン酸のようなカ
ルボン酸類；又は、アセトニトリル若しくはプロピオニトリルのようなニトリル類であり得、
塩酸塩の場合、好適には、エーテル類、ケトン類、エステル類、カルボン酸類又はニ

トリル類であり、更に好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、酢酸又はアセトニトリルであり、特に好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸又はアセトンであり、最も好適には、アセトンである。他方、マレイン酸塩の場合、好適には、エーテル類、ケトン類、エステル類又はニトリル類であり、更に好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル又はアセトニトリルであり、特に好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサン又はアセトンであり、最も好適には、アセトンである。

- [0055] 本工程の反応温度は、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常 -20°C 乃至 10°C であり、好適には 0°C 乃至 70°C であり、更に好適には、 30°C 乃至 60°C であり、最も好適には、 40°C 乃至 55°C である。
- [0056] 本工程の反応時間は、試薬、溶媒又は反応温度等によって変化するが、通常5分間乃至10時間であり、好適には10分間乃至5時間である。
- [0057] 高純度のプラスグレルフリー体からマレイン酸塩の製造方法において、好適な態様は、マレイン酸をアセトンに溶解させ、 0°C 乃至 70°C で、高純度のプラスグレルフリー体を添加して、同温度で、1時間乃至3時間反応させる方法である。
- [0058] 高純度のプラスグレルフリー体から塩酸塩の製造方法において、好適な態様は、高純度のプラスグレルフリー体をアセトンに溶解させ、 0°C 乃至 70°C (好適には、 35°C 乃至 60°C) で、濃塩酸の必要量 (通常、チエノピリジン体に対して、等モル) の半分を2分間乃至10分間かけて滴下し、必要に応じて、種晶を添加し、同温度で、30分間乃至2時間反応させ、更に、濃塩酸の残りの必要量を30分間乃至2時間かけて滴下し、 0°C 乃至 70°C (好適には、 25°C 乃至 55°C) で、1時間乃至3時間反応させる方法である。
- [0059] 本工程の反応終了後、本発明のプラスグレル酸付加塩は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、析出した結晶を濾取するか、又は、反応終了後、溶媒を留去することにより目的化合物が得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって、更に精製することができる。
- [0060] 本発明で得られた高純度のプラスグレル又はその酸付加塩は、優れた経口吸収性

、代謝活性化及び血小板凝集抑制作用を有し、毒性が弱く、更に、優れた保存及び取扱安定性を有するため、医薬[好適には、血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防薬又は治療薬(特に、治療薬)、更に好適には、血栓症又は塞栓症の予防薬又は治療薬(特に治療薬)]として有用である。また、上記医薬は、好適には、温血動物用であり、更に好適には、ヒト用である。

- [0061] 本発明の高純度のプラスグレル又はその酸付加塩を、上記疾患の治療薬又は予防薬として使用する場合には、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。
- [0062] これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール若しくはソルビトールのような糖誘導体;トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α 澱粉若しくはデキストリンのような澱粉誘導体;結晶セルロースのようなセルロース誘導体;アラビアゴム;デキストラン;又は、プルランのような有機系賦形剤;或いは、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム若しくはメタ珪酸アルミン酸マグネシウムののような珪酸塩誘導体;リン酸水素カルシウムのようなリン酸塩;炭酸カルシウムのような炭酸塩;又は硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤であり得る。)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸マグネシウムののようなステアリン酸金属塩;タルク;ビーズワックス若しくはゲイ蠟のようなワックス類;硼酸;アジピン酸;硫酸ナトリウムののような硫酸塩;グリコール;フマル酸;安息香酸ナトリウム;D, L-ロイシン;ラウリル硫酸ナトリウム若しくはラウリル硫酸マグネシウムののようなラウリル硫酸塩;無水珪酸若しくは珪酸水和物のような珪酸類;又は、上記澱粉誘導体であり得る。)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール又は前記賦形剤と同様の化合物であり得る。)、崩壊剤(例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム若しくは内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムののようなセルロース誘導体;カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム若しくは架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾された澱粉・セルロース類;又は、上記澱粉誘導体であり得る。)、乳化剤(例

えば、ベントナイト若しくはビーガムのようなコロイド性粘土;水酸化マグネシウム若しくは水酸化アルミニウムのような金属水酸化物;ラウリル硫酸ナトリウム若しくはステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤;塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤;又は、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル若しくはショ糖脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤であり得る。)、安定剤(例えば、メチルパラベン若しくはプロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類;クロロブタノール、ベンジルアルコール若しくはフェニルエチルアルコールのようなアルコール類;塩化ベンザルコニウム;フェノール若しくはクレゾールのようなフェノール類;チメロサール;デヒドロ酢酸;又は、ソルビン酸であり得る。)、矯味矯臭剤(例えば、通常使用される、甘味料、酸味料又は香料等を挙げることができる。)、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

- [0063] 本発明の高純度のプラスグレル又はその酸付加塩の投与量は、薬剤の活性、患者の症状、年齢又は体重等の種々の条件により変化し得る。その投与量は、経口投与の場合には、各々、通常は成人に対して1日、下限として0.01mg(好適には、1mg)であり、上限として200mg(好適には、100mg)を投与することができる。

実施例

- [0064] 以下、本発明を実施例、参考例及び試験例を挙げて更に詳細に説明するが、本発明はこれらに制限されるものではない。

- [0065] 実施例1

(プラスグレルフリー体から高純度のプラスグレル塩酸塩の製造例)

2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン8.00g及び活性白土398mgにアセトン43gを加え、32℃で攪拌した。反応溶液を濾過し、アセトン4.41gで洗浄後、52℃で36%濃塩酸1.12gを1分間かけて滴下し、特開2002-145883公報に記載の方法で得られたB2結晶238mgを種晶として加え、同温度で1時間攪拌した。更に36%濃塩酸1.07gを1時間かけて滴下し、40℃で2時間、さらに30℃で1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、アセトン15.8gで洗浄した後、減圧下、50℃で5時間乾燥させ、標記化合物8.01gを得た。

[0066] 得られた高純度のプラスグレル塩酸塩の液体クロマトグラフィーの結果を図5に示す。

[0067] 図5中の測定条件は次の通りである。

(測定条件) 検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 240nm)

分析カラム: Cadenza CD-C18、内径: 4.6mm、長さ: 15cm、粒径: 3 μ m

ガードカラム: なし

カラム温度: 40°C

移動相: 0.01mol/Lリン酸二水素カリウム水溶液: テトラヒドロフラン: アセトニトリル = 13:5:2 (V/V/V)

流量: 1.0mL/min。

[0068] 実施例2

(プラスグレルフリー体から高純度のプラスグレルフリー体の製造例)

化合物(I) 7.00gにアセトニトリル46.3gを加え40°Cで10分間攪拌し、反応液を-15°Cに冷却した。同温度で予め冷却した水29.4gを35分間かけて滴下し、同温度で30分間攪拌した。析出結晶を濾取し、予め冷却したアセトニトリル-水混合溶媒10.5gで洗浄した後、減圧下45°Cで5時間乾燥させ標記化合物6.50gを得た。

[0069] 得られた高純度のプラスグレルフリー体の液体クロマトグラフィーの結果を図6に示す。

[0070] 図6中の測定条件は次の通りである。

(測定条件) 検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 240nm)

分析カラム: Cadenza CD-C18、内径: 4.6mm、長さ: 15cm、粒径: 3 μ m

ガードカラム: なし

カラム温度: 40°C

移動相: 0.01mol/Lリン酸二水素カリウム水溶液: テトラヒドロフラン: アセトニトリル = 13:5:2 (V/V/V)

流量: 1.0mL/min。

[0071] 参考例1

2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,

5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン

(1) 2-フルオロ- α -シクロプロピルカルボニルベンジルクロライド

シクロプロピル 2-フルオロベンジルケトン100gとジクロロメタン886gとの混合物を氷で冷却しながら、攪拌して混合溶液を得た。得られた混合溶液に、液温を0℃に保ちながら、塩素ガス3.98g(0.1当量)を20分間かけて吹き込み、液温を0℃に保ちながら0.5時間攪拌した。更に、液温を0℃に保ちながら、塩素ガス39.8g(1当量)を220分間かけて吹き込み、液温を0℃に保ちながら1時間攪拌して反応させた。

[0072] 反応終了後、得られた反応液に、攪拌しながら、3%チオ硫酸ナトリウム水溶液236gを液温が15℃を超えないように保ちながら滴下した。滴下後10分間攪拌した後、分液操作を行った。得られた有機層を、予め冷却した8%炭酸水素ナトリウム水溶液589g及び予め冷却した水168gで順次洗浄した後、減圧濃縮を行ってオイル状の標記化合物145g(純分95.4g、収率80%)を得た。

[0073] (2) 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン

5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-オン・p-トルエンスルホン酸塩115g、tert-ブチルジメチルクロルシラン60.7g及びジクロロメタン277gの混合物にトリエチルアミン40.7gを加えて25℃で1時間攪拌して、混合溶液を得た。得られた混合溶液に、(1)で得られた2-フルオロ- α -シクロプロピルカルボニルベンジルクロライド78.1g、トリエチルアミン70.8g及びヨウ化ナトリウム1.57gを加えて、45℃で1時間攪拌し、さらに52℃で5時間攪拌して反応させた。

[0074] 反応終了後得られた反応溶液に、 KH_2PO_4 9.50g及び $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 0.95gに総重量が358gになるよう蒸留水を加えて調製したリン酸緩衝液全量を加えた後、分液操作を行い、水層をジクロロメタン116gで逆抽出した。得られた有機層を併せ、残渣が218mLになるまで減圧濃縮し、476gのアセトニトリルを加えて、残渣が517mLになるまで減圧濃縮した。得られた残渣にアセトニトリル238gを加え、30℃で30分間攪拌し、次いで水122gを加え、0℃で3時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、予め冷却したアセトニトリル69.0gで洗浄後、減圧乾燥を行って、標記化合物の粗体131gを得た。

[0075] この粗体40.0gに、アセトニトリル252gを加えて50℃で10分間攪拌した後、30℃に冷却した。次いで、同温度で水40gを30分間かけて滴下した後、0℃に冷却し、同温度で3時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、予め冷却したアセトニトリル30gで洗浄した後、減圧乾燥を行って、標記化合物37.6gを得た。

[0076] (3)2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン
(2)で得られた2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン22.5g、トリエチルアミン7.65g、4-ジメチルアミノピリジン62.0mg及びアセトニトリル113gの混合物に、無水酢酸6.20gとアセトニトリル5.90gの混合溶液を滴下し、-15℃で1時間攪拌して反応させた。

[0077] 反応終了後、得られた反応溶液に冷水75.9gを加え、-10℃で30分間攪拌した。析出した結晶を濾取し、予め冷却したアセトニトリル22.7g及び冷水17.8gの混合液で洗浄後、減圧乾燥を行って、標記化合物16.4gを得た。

[0078] 試験例1

(不純物OXTP標品の製造)

OXTPは、例えば、特開平6-41139号公報の実施例20に記載の方法により製造することができる。

(プラスグレル塩酸塩若しくはフリー体中のプラスグレル含量及びOXTP含量の測定方法)

プラスグレルフリー体又はその塩酸塩中のプラスグレル含量は次のようにして測定した。

[0079] プラスグレルフリー体又はその塩酸塩150mgをアセトニトリル-水混合液(7:3)に溶かし100mLとした。この溶液10 μ Lにつき以下の条件で液体クロマトグラフ法により測定した。

[0080] 測定条件(液体クロマトグラフ法)

(測定条件)検出器:紫外吸光光度計(測定波長;240nm)

分析カラム:Cadenza CD-C18、内径;4.6mm、長さ;15cm、粒径;3 μ m

ガードカラム:なし

カラム温度:40℃

移動相:0.01mol/Lリン酸二水素カリウム水溶液:テトラヒドロフラン:アセトニトリル=13:5:2(V/V/V)

流量:1.0mL/min。

[0081] 表1

(プラスゲレル塩酸塩若しくはフリー体中のプラスゲレル含量及びOXTP含量の測定値)

プラスゲレル塩酸塩若しくはフリー体中の純度		
	プラスゲレル含量(%)	OXTP含量(%)
実施例1の出発物質 (プラスゲレルフリー体)	99.513	0.095
実施例1の生成物 (プラスゲレル塩酸塩)	99.690	0.032
実施例2の原料 (プラスゲレルフリー体)	99.513	0.095
実施例2の生成物 (プラスゲレルフリー体)	99.711	0.014

OXTPを含有するプラスゲレルフリー体を塩酸と反応させて製造した実施例1のプラスゲレル塩酸塩は、OXTP含量が低減され、高純度のプラスゲレル塩酸塩を製造することができた。また、OXTPを含有するプラスゲレルフリー体を再結晶して製造した実施例2のプラスゲレルフリー体は、OXTP含量が更に低減され、高純度のプラスゲレルフリー体を製造することができた。

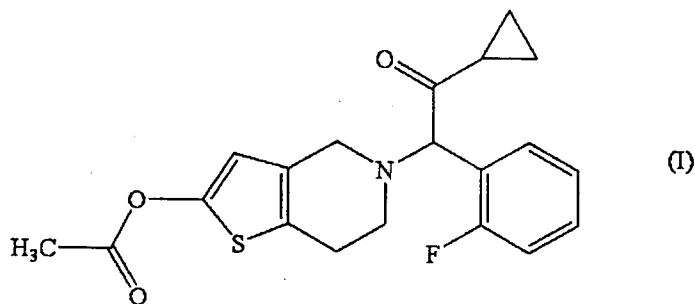
産業上の利用可能性

[0082] 本発明により、副生成物CATP等の不純物含量を低減した高純度のプラスゲレル及びその酸付加塩(特に塩酸塩)並びにその製造方法が得られる。

請求の範囲

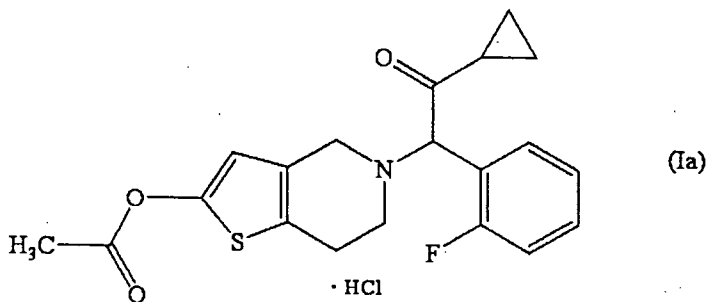
[1] OXTPを含有する式

[化1]



で表されるプラスグレルフリー体を不活性溶媒に溶解させ、塩酸を滴下若しくは添加して反応させることによる、OXTP含量を低減した式

[化2]



で表されるプラスグレル塩酸塩の製造方法。

- [2] 不活性溶媒がアセトンである請求項1に記載の塩酸塩の製造方法。
- [3] 請求項1又は2に記載の製造方法により製造された、0.7%以下のOXTPを含有するプラスグレル塩酸塩。
- [4] 請求項1又は2に記載の製造方法により製造された、0.2%以下のOXTPを含有するプラスグレル塩酸塩。
- [5] 請求項1又は2に記載の製造方法により製造された、0.09%以下のOXTPを含有するプラスグレル塩酸塩。
- [6] 請求項1又は2に記載の製造方法により製造された、0.07%以下のOXTPを含有するプラスグレル塩酸塩。
- [7] 請求項1又は2に記載の製造方法により製造された、0.05%以下のOXTPを含有

するプラスグレル塩酸塩。

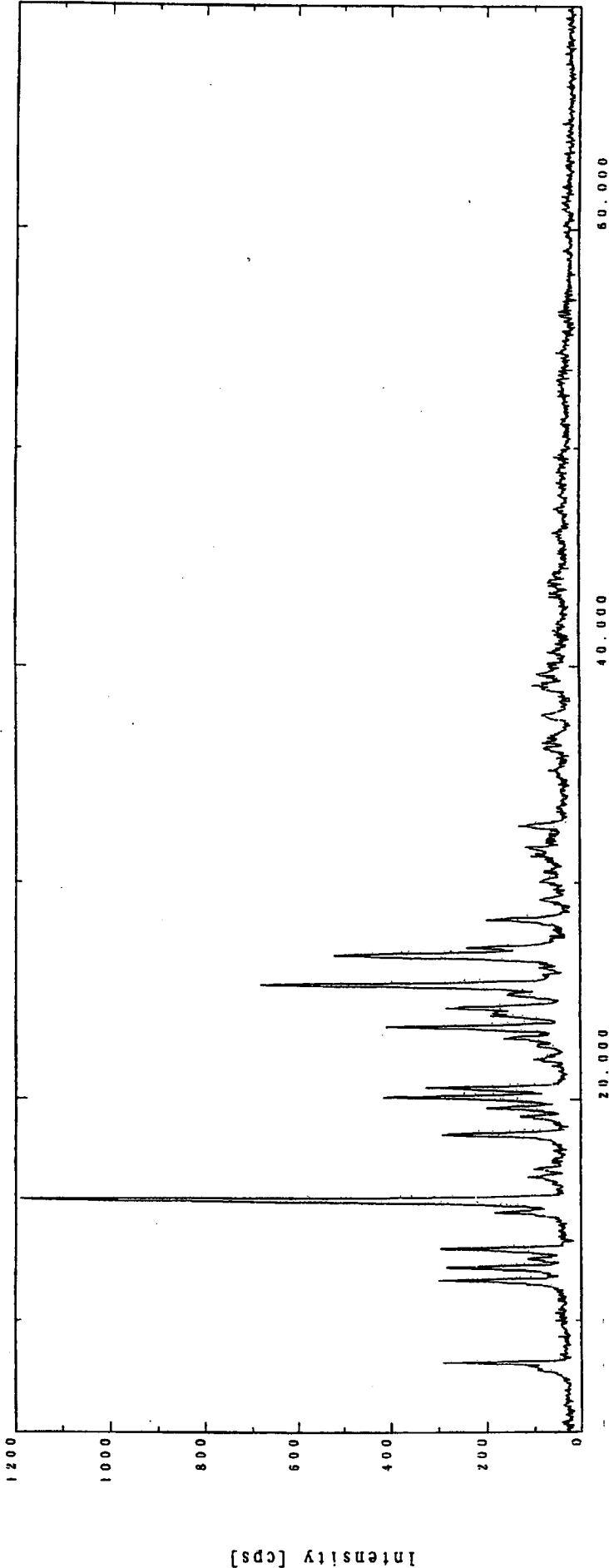
- [8] 0.7%以下のOXTPを含有することを特徴とするプラスグレル塩酸塩。
- [9] 0.2%以下のOXTPを含有することを特徴とするプラスグレル塩酸塩。
- [10] 0.09%以下のOXTPを含有することを特徴とするプラスグレル塩酸塩。
- [11] 0.07%以下のOXTPを含有することを特徴とするプラスグレル塩酸塩。
- [12] 0.05%以下のOXTPを含有することを特徴とするプラスグレル塩酸塩。
- [13] プラスグレル塩酸塩が、銅のK α 線の照射で得られる粉末X線回折において、面間隔 $d=5.7, 4.4, 3.8, 3.5$ 及び 3.3 オングストロームに主要なピークを示す結晶である、請求項3乃至12のいずれか1項に記載のプラスグレル塩酸塩。
- [14] プラスグレル塩酸塩が、銅のK α 線の照射で得られる粉末X線回折において、面間隔 $d=6.6, 6.1, 4.0, 3.5$ 及び 3.4 オングストロームに主要なピークを示す結晶である、請求項3乃至12のいずれか1項に記載のプラスグレル塩酸塩。
- [15] 請求項3乃至14のいずれか1項に記載のプラスグレル塩酸塩を有効成分として含有する医薬組成物。
- [16] 請求項3乃至14のいずれか1項に記載のプラスグレル塩酸塩を有効成分として含有する、温血動物用の血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防薬又は治療薬。
- [17] 請求項3乃至14のいずれか1項に記載のプラスグレル塩酸塩を有効成分として含有する、ヒト用の血栓症又は塞栓症の予防薬又は治療薬。
- [18] OXTPを含有するプラスグレルフリー体を再結晶させることによる、OXTP含量を低減したプラスグレルフリー体の製造方法。
- [19] 再結晶に用いる溶媒がエーテル類又はニトリル類である、請求項18に記載の製造方法。
- [20] 再結晶に用いる溶媒がアセトニトリルである、請求項18に記載の製造方法。
- [21] 請求項18乃至20のいずれか1項に記載の製造方法により製造された、0.7%以下のOXTPを含有するプラスグレルフリー体。
- [22] 請求項18乃至20のいずれか1項に記載の製造方法により製造された、0.2%以下のOXTPを含有するプラスグレルフリー体。

- [23] 請求項18乃至20のいずれか1項に記載の製造方法により製造された、0.09%以下のOXTPを含有するプラスグレルフリー体。
- [24] 請求項18乃至20のいずれか1項に記載の製造方法により製造された、0.05%以下のOXTPを含有するプラスグレルフリー体。
- [25] 請求項18乃至20のいずれか1項に記載の製造方法により製造された、0.03%以下のOXTPを含有するプラスグレルフリー体。
- [26] 0.7%以下のOXTPを含有することを特徴とするプラスグレルフリー体。
- [27] 0.2%以下のOXTPを含有することを特徴とするプラスグレルフリー体。
- [28] 0.09%以下のOXTPを含有することを特徴とするプラスグレルフリー体。
- [29] 0.05%以下のOXTPを含有することを特徴とするプラスグレルフリー体。
- [30] 0.03%以下のOXTPを含有することを特徴とするプラスグレルフリー体。
- [31] プラスグレルフリー体が、銅の $K\alpha$ 線の照射で得られる粉末X線回折において、面間隔 $d=6.7, 4.7, 4.6, 4.2$ 及び 3.8 オングストロームに主要なピークを示す結晶である、請求項21乃至30のいずれか1項に記載のプラスグレルフリー体。
- [32] 請求項21乃至31のいずれか1項に記載のプラスグレルフリー体を有効成分として含有する医薬組成物。
- [33] 請求項21乃至31のいずれか1項に記載のプラスグレルフリー体を有効成分として含有する、温血動物用の血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防薬又は治療薬。
- [34] 請求項21乃至31のいずれか1項に記載のプラスグレルフリー体を有効成分として含有する、ヒト用の血栓症又は塞栓症の予防薬又は治療薬。
- [35] 請求項21乃至31のいずれか1項に記載のプラスグレルフリー体を、不活性溶媒中又は溶媒不存在下、酸と反応させることを特徴とする、プラスグレル酸付加塩の製造方法。
- [36] 酸付加塩が塩酸塩、マレイン酸塩又はベンゼンスルホン酸塩である、請求項35に記載の製造方法。
- [37] 請求項35又は36に記載の製造方法により製造されたプラスグレル酸付加塩。
- [38] 請求項37に記載の酸付加塩を有効成分として含有する医薬組成物。

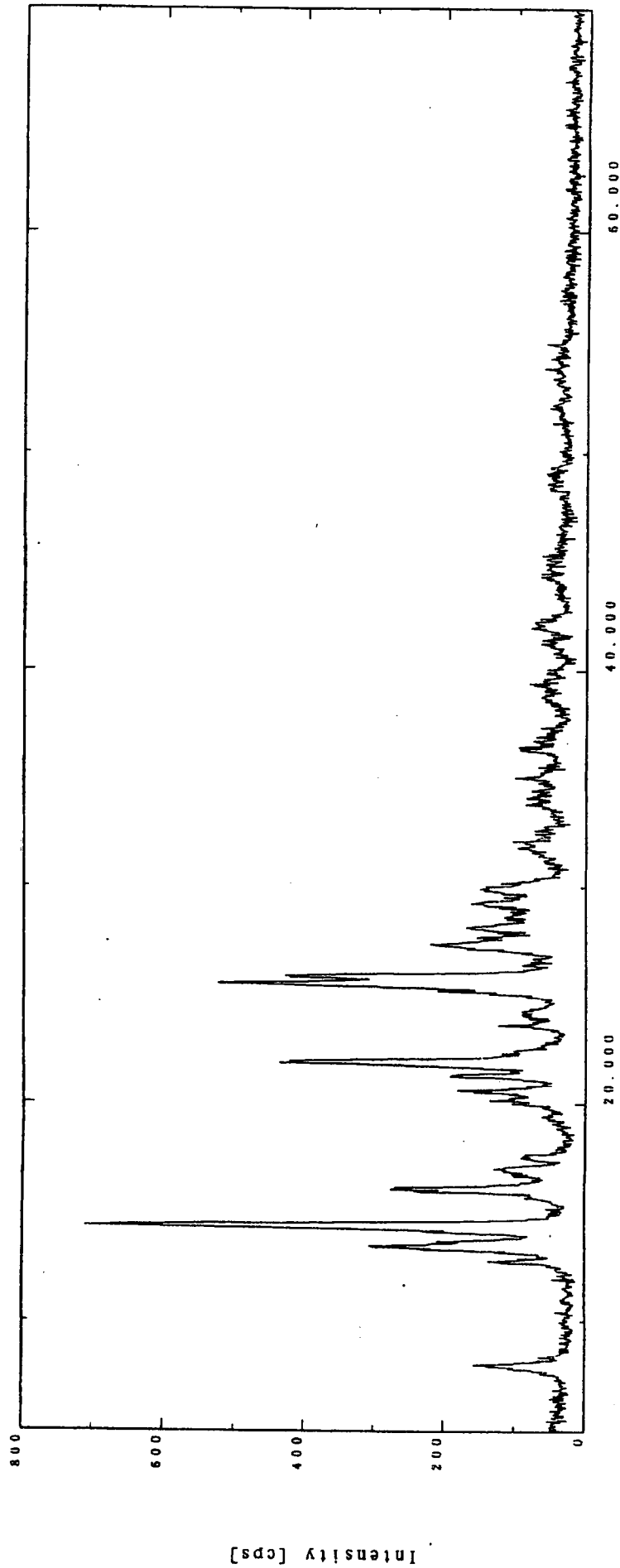
44

- [39] 請求項37に記載の酸付加塩を有効成分として含有する、温血動物用の血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防薬又は治療薬。
- [40] 請求項37に記載の酸付加塩を有効成分として含有する、ヒト用の血栓症又は塞栓症の予防薬又は治療薬。

[図1]



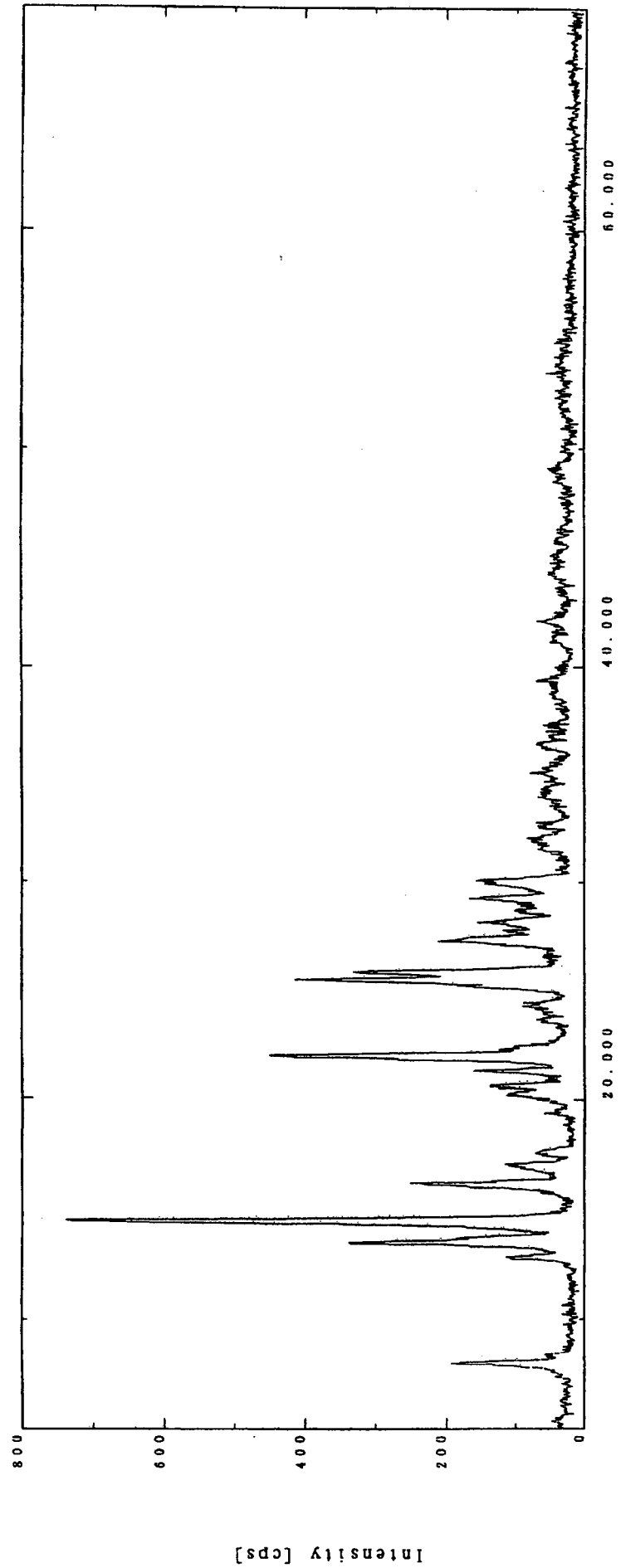
[図2]



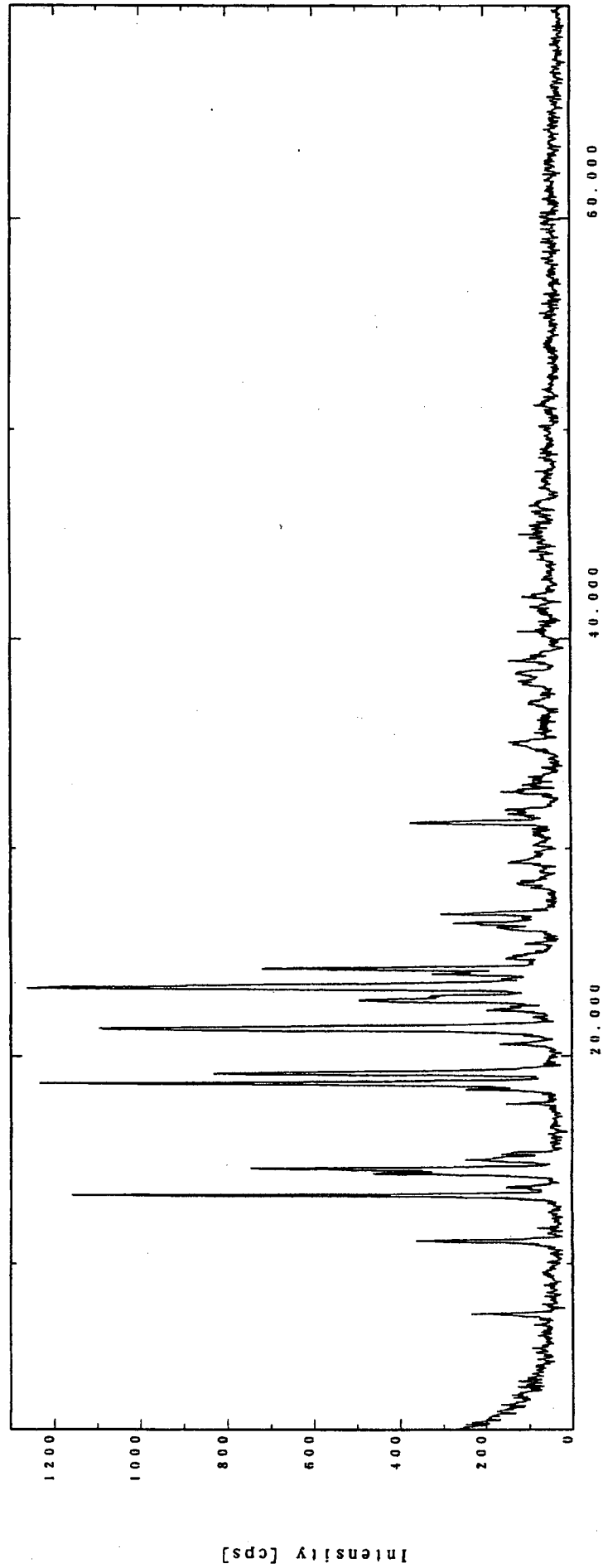
WO 2007/114526

PCT/JP2007/057785

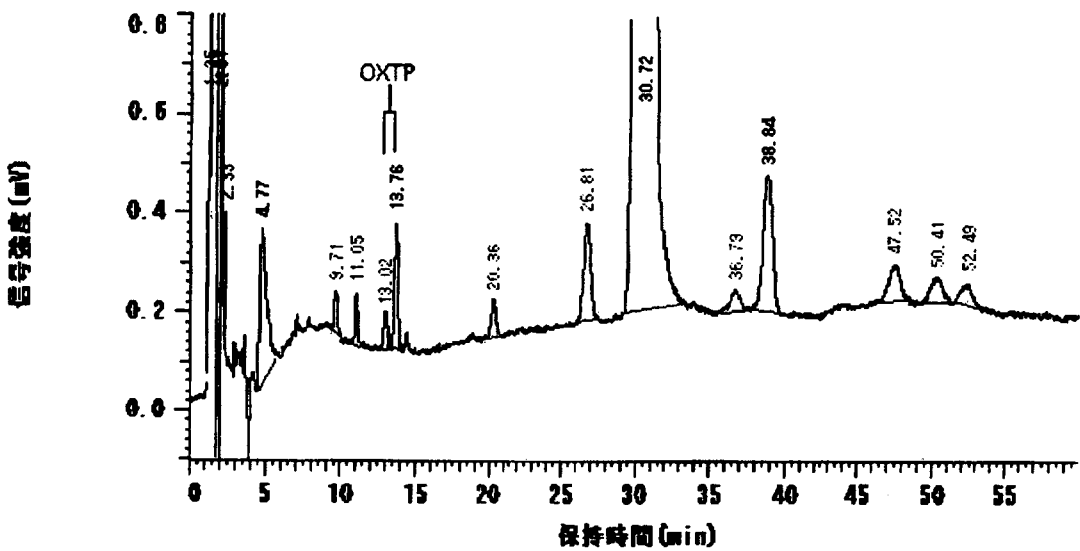
[図3]



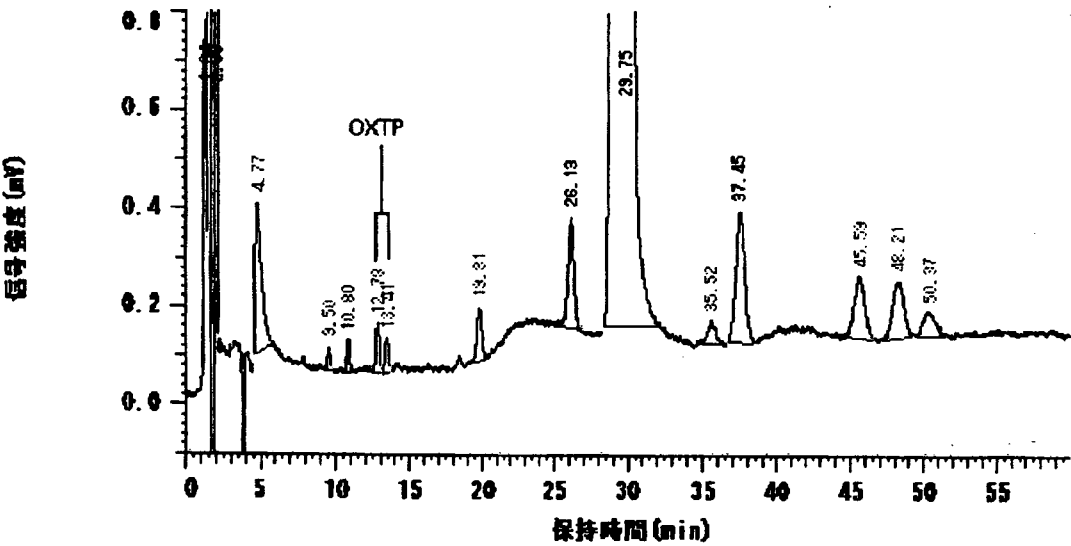
[図4]



[図5]



[図6]



METODO PARA PRODUCIR PRASUGREL DE ALTA PUREZA O UNA SAL
ACIDA DE ADICION DEL MISMO

CAMPO TECNICO DE LA INVENCION

5

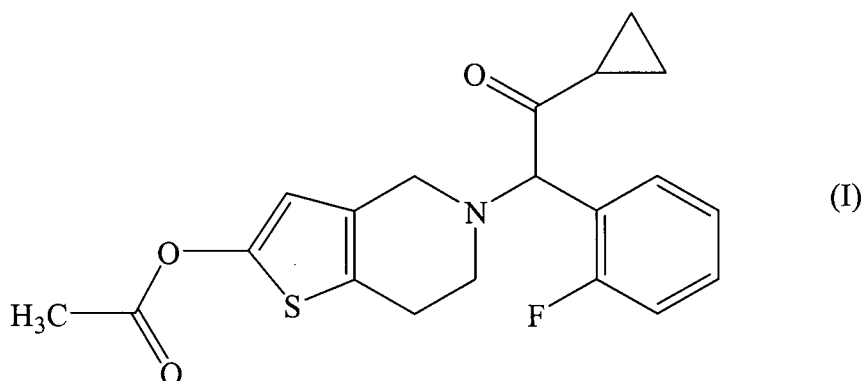
La presente invención se refiere a un método para producir prasugrel de alta pureza o una sal ácida de adición del mismo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

El compuesto que tiene la fórmula:

15



se conoce como prasugrel. Se sabe que prasugrel y sales farmacológicamente aceptables del mismo tienen una acción inhibidora de agregación de plaquetas y son útiles como un ingrediente activo de una medicina (particularmente, un agente antitrombótico o anti-embólico) (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.

25

El documento WO96/11203 describe un método para producir prasugrel o una sal farmacológicamente aceptable del mismo. Además, el documento JP2002-145883 describe un método para producir clorhidrato o

maleato de prasugrel, que implica hacer reaccionar un ácido con prasugrel libre. Sin embargo, ninguno de estos documentos de patente describe un método para reducir el subproducto OXTP.

Documento de patente 1: JP06-41139

5 Documento de patente 2: JP2002-145883

Documento de patente 3: WO96/11203

DESCRIPCION DE LA INVENCION

10 Problemas que han de ser resueltos por la invención

Un objeto de la presente invención es proveer un método para producir prasugrel de alta pureza o una sal ácida de adición del mismo al reducir el contenido de subproductos tales como OXTP.

15 Medios para resolver los problemas

Como resultado de estudios intensivos sobre un método para producir prasugrel de alta pureza o el clorhidrato del mismo en el cual el contenido de impurezas tales como el subproducto OXTP es reducido, los inventores de la presente han encontrado que un ácido se puede hacer
20 reaccionar con prasugrel libre que contiene OXTP para hacer una sal ácida de adición para reducir el contenido del subproducto OXTP en el clorhidrato de prasugrel resultante para producir clorhidrato de prasugrel de alta pureza. Los inventores de la presente han encontrado también que la recristalización de prasugrel libre que contiene OXTP puede reducir el contenido del subproducto
25 OXTP en el prasugrel libre resultante para producir prasugrel libre de alta pureza. De esta manera, se ha logrado la presente invención.

De conformidad con la presente invención, el pico de OXTP (la sustancia con un tiempo de retención de 13.02 ó 13.76 minutos en la figura 5

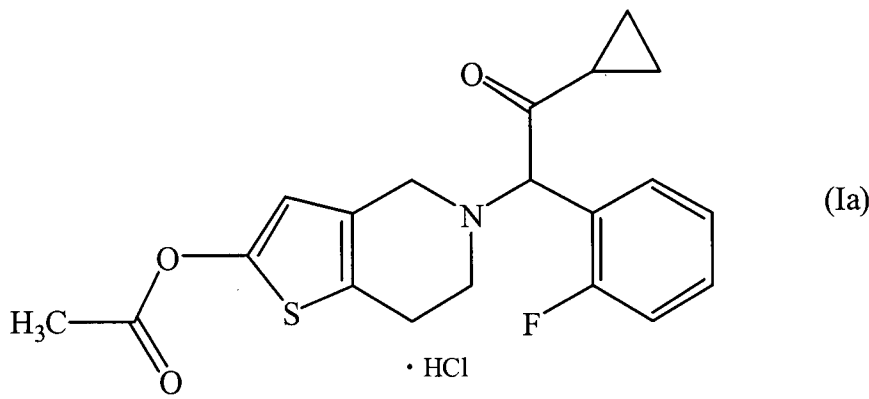
o la sustancia con un tiempo de retención de 12.78 ó 13.41 minutos en la figura 6) en cromatografía de líquidos se redujo en gran medida en comparación con el pico de cada sustancia análoga en prasugrel y una sal ácida de adición del mismo (por ejemplo, la sustancia análoga con un tiempo de retención de 26.81, 36.79, 38.84 ó 52.49 minutos en la figura 5 o la sustancia análoga con un tiempo de retención de 26.13, 35.52, 37.45 ó 50.37 minutos en la figura 6) en la cromatografía.

La presente invención provee un método para producir prasugrel de alta pureza o una sal ácida de adición del mismo (particularmente, prasugrel libre o el clorhidrato del mismo) en cada uno de los cuales el contenido de OXTP es reducido; prasugrel de alta pureza o una sal ácida de adición del mismo (particularmente, prasugrel libre o el clorhidrato del mismo) obtenido por el método de producción; una composición farmacéutica (particularmente, un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades causadas por trombos o émbolos) que contienen el prasugrel de alta pureza o una sal ácida de adición del mismo (particularmente, prasugrel libre o el clorhidrato del mismo) como un ingrediente activo; uso del prasugrel de alta pureza o una sal ácida de adición del mismo (particularmente, prasugrel libre o el clorhidrato del mismo) para el propósito de producir una composición farmacéutica; y un método profiláctico o terapéutico para enfermedades (particularmente, trombosis o embolia) que implica administrar a animales de sangre caliente (particularmente, humanos) una composición farmacéutica que contiene una cantidad farmacológicamente efectiva de prasugrel de alta pureza o una sal ácida de adición del mismo (particularmente, prasugrel libre o el clorhidrato del mismo).

La presente invención es como sigue:

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

5



con un contenido reducido de OXTP, que comprende disolver prasugrel libre
que contiene OXTP en un solvente inerte y añadir ácido clorhídrico
10 opcionalmente gota a gota a la solución para reacción;

(2) Un método para producir clorhidrato de prasugrel como se
describe en (1), en donde el solvente inerte es acetona;

(3) Clorhidrato de prasugrel que contiene 0.7% o menos de
OXTP, producido por un método de producción como se describe en el punto
15 (1) o (2);

(4) Clorhidrato de prasugrel que contiene 0.2% o menos de
OXTP, producido por un método de producción como se describe en el punto
(1) o (2);

(5) Clorhidrato de prasugrel que contiene 0.09% o menos de
20 OXTP, producido por un método de producción como se describe en el punto
(1) o (2);

(6) Clorhidrato de prasugrel que contiene 0.07% o menos de
OXTP, producido por un método de producción como se describe en el punto
(1) o (2);

25 (7) Clorhidrato de prasugrel que contiene 0.05% o menos de
OXTP, producido por un método de producción como se describe en el punto
(1) o (2);

(8) Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.7%

o menos de OXTP;

(9) Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.2%

o menos de OXTP;

(10) Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene

5 0.09% o menos de OXTP;

(11) Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene

0.7% o menos de OXTP;

(12) Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene

0.05% o menos de OXTP;

10 (13) Un clorhidrato de prasugrel como se describe en cualquiera de los puntos (3) a (12), en donde el clorhidrato de prasugrel es un cristal que muestra picos principales en separaciones (d) de 5.7, 4.4, 3.8, 3.5, y 3.3 angstroms en difracción de rayos X en polvo obtenidos por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre;

15 (14) Un clorhidrato de prasugrel como se describe en cualquiera de los puntos (3) a (12), en donde el clorhidrato de prasugrel es un cristal que muestra picos principales en separaciones (d) de 6.6, 6.1, 4.0, 3.5, y 3.4 angstroms en difracción de rayos X en polvo obtenidos por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre;

20 (15) Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un clorhidrato de prasugrel como se describe en cualquiera de los puntos (3) a (14);

(16) Un agente profiláctico o terapéutico para usarse en animales de sangre caliente para enfermedades causadas por trombos o émbolos, que
25 comprende como un ingrediente activo un clorhidrato de prasugrel como se describe en cualquiera de los puntos (3) a (14);

(17) Un agente profiláctico o terapéutico para usarse en humanos para trombosis o embolia, que comprende como un ingrediente

activo un clorhidrato de prasugrel como se describe en cualquiera de los puntos (3) a (14);

(18) Un método para producir prasugrel libre con un contenido reducido de OXTP, que comprende recristalizar prasugrel libre que contiene
5 OXTP;

(19) Un método de producción como se describe en el punto (18), en donde la recristalización usa un éter o nitrilo como un solvente;

(20) Un método de producción como se describe en el punto (18), en donde la recristalización usa acetonitrilo como un solvente;

10 (21) Prasugrel libre que contiene 0.7% o menos de OXTP, producido por un método de producción como se describe en cualquiera de los puntos (18) a (20);

(22) Prasugrel libre que contiene 0.2% o menos de OXTP, producido por un método de producción como se describe en cualquiera de
15 los puntos (18) a (20);

(23) Prasugrel libre que contiene 0.09% o menos de OXTP, producido por un método de producción como se describe en cualquiera de los puntos (18) a (20);

(24) Prasugrel libre que contiene 0.05% o menos de OXTP,
20 producido por un método de producción como se describe en cualquiera de los puntos (18) a (20);

(25) Prasugrel libre que contiene 0.03% o menos de OXTP, producido por un método de producción como se describe en cualquiera de los puntos (18) a (20);

25 (26) Prasugrel libre caracterizado porque contiene 0.7% o menos de OXTP;

(27) Prasugrel libre caracterizado porque contiene 0.2% o menos de OXTP;

(28) Prasugrel libre caracterizado porque contiene 0.09% o menos de OXTP;

(29) Prasugrel libre caracterizado porque contiene 0.05% o menos de OXTP;

5 (30) Prasugrel libre caracterizado porque contiene 0.03% o menos de OXTP;

(31) Prasugrel libre como se describe en cualquiera de los puntos (21) a (30), en donde el prasugrel libre es un cristal que muestra picos principales en separaciones (d) de 6.7, 4.7, 4.6, 4.2, y 3.8 angstroms en
10 difracción de rayos X en polvo obtenidos por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre;

(32) Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo prasugrel libre como se describe en cualquiera de los puntos (21) a (31);

15 (33) Un agente profiláctico o terapéutico para usarse en animales de sangre caliente para enfermedades causadas por trombos o émbolos, que comprende como un ingrediente activo prasugrel libre como se describe en cualquiera de los puntos (21) a (31);

(34) Un agente profiláctico o terapéutico para usarse en
20 humanos para trombosis o embolia, que comprende como un ingrediente activo prasugrel libre como se describe en cualquiera de los puntos (21) a (31);

(35) Un método para producir una sal ácida de adición de prasugrel, caracterizado porque prasugrel libre como se describe en
25 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 método de producción como se describe en el punto (35), en donde la sal ácida de adición es el clorhidrato, maleato o

bencensulfonato;

(37) Una sal ácida de adición de prasugrel producido por un método de producción como se describe en el punto (35) o (36);

(38) Una composición farmacéutica que comprende una sal ácida de adición como se describe en el punto (37) como un ingrediente activo;

(39) Un agente profiláctico o terapéutico para usarse en animales de sangre caliente para enfermedades causadas por trombos o émbolos, que comprende como un ingrediente activo una sal ácida de adición como se describe en el punto (37); y

(40) Un agente profiláctico o terapéutico para usarse en humanos para trombosis o embolia, que comprende como un ingrediente activo una sal ácida de adición como se describe en el punto (37) como un ingrediente activo.

De conformidad con la presente invención, la "sal ácida de adición" 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, metansulfonato, bencensulfonato o p-toluensulfonato. Preferiblemente, es un clorhidrato, maleato o bencensulfonato, muy preferiblemente un clorhidrato.

El prasugrel o una sal ácida de adición del mismo de conformidad con la presente invención tiene un átomo de carbono asimétrico en la molécula; hay estereoisómeros que tienen configuraciones R y S. Los estereoisómeros y un compuesto que contiene éstos en cualquier proporción son ambos abarcados dentro de la presente invención. Los estereoisómeros, por ejemplo, pueden ser sintetizados usando compuestos de material de partida ópticamente resueltos o se pueden obtener sometiendo prasugrel sintetizado o una sal ácida de adición del mismo a resolución óptica, si se

desea, usando un método de resolución óptica o separación convencional.

El prasugrel o una sal ácida de adición del mismo de conformidad con la presente invención se puede dejar reposar en aire o recrystalizar para absorber agua, teniendo así agua adsorbida o convirtiéndose en un hidrato. Los compuestos que contienen agua son abarcados dentro de la presente invención. Además, los solvatos del mismo que contienen cada uno cualquier cantidad de solvente también son abarcados dentro de la presente invención.

De conformidad con la presente invención, el prasugrel o una sal ácida de adición del mismo o sus hidratos o solvatos pueden formar cristales (polimorfismo de cristal) teniendo una pluralidad de diferentes estructuras internas y propiedades fisicoquímicas, dependiendo de las condiciones de reacción y cristalización. Los cristales y una mezcla de los mismos en cualquier proporción son abarcados dentro de la presente invención. Los sólidos cristalinos y amorfos del mismo pueden estar presentes como una mezcla. Una mezcla del mismo en cualquier proporción es abarcada dentro de la presente invención. De manera específica, el contenido de una forma de cristal específica de conformidad con la presente invención es preferiblemente 50% o más, muy preferiblemente 80% o más, muy preferiblemente aún 90% o más, preferiblemente en particular 95% o más, muy preferiblemente todavía 97% o más.

De conformidad con la presente invención, un cristal se refiere a un sólido cuya estructura interna está compuesta tridimensionalmente de una repetición regular de átomos constituyentes (o un grupo del mismo), y se distingue de un sólido amorfo que no tiene dicha estructura interna regular. El que un sólido sea o no un cristal puede ser determinado por un método cristalográficamente conocido (por ejemplo, cristalografía de rayos X en polvo o calorimetría de escudriñamiento diferencial). A manera de ejemplo, un sólido

es sometido a cristalografía de rayos X en polvo usando rayos X obtenidos por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre. Se determina que un sólido es un cristal cuando se observan distintos picos en el patrón de rayos X, mientras que se determina que un sólido es amorfo cuando no se observan distintos picos. Se
5 determina que un sólido es un cristal cuya cristalinidad es baja cuando los picos se pueden leer pero no son distintos (v.gr., amplios). Un cristal cuya cristalinidad es baja es abarcado dentro de un cristal de la presente invención.

En cristalografía de rayos X en polvo usando radiación de cobre $K\alpha$, una muestra es típicamente irradiada con radiación $K\alpha$ de cobre (en la
10 cual las radiaciones $K\alpha_1$ y $K\alpha_2$ no son separadas). Un patrón de difracción de rayos X se puede obtener analizando la difracción derivada de radiación $K\alpha$, y también analizando sólo la difracción derivada de radiación $K\alpha_1$ tomada de la difracción derivada de la radiación $K\alpha$. De conformidad con la presente invención, un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación
15 con radiación $K\alpha$ abarca un patrón de difracción de rayos X obtenido analizando la difracción derivada de radiación $K\alpha$ y un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido analizando la difracción derivada de radiación $K\alpha_1$, y es preferiblemente un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido analizando la difracción derivada de radiación $K\alpha_1$.

20 El cristal A del clorhidrato de prasugrel de la presente invención puede ser, por ejemplo, un cristal que muestra picos principales en separaciones (d) de 5.7, 4.4, 3.8, 3.5, y 3.3 angstroms en un patrón de difracción de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre como se muestra en la figura 1.

25 El cristal B1 del clorhidrato de prasugrel de la presente invención puede ser, por ejemplo, un cristal que muestra picos principales en separaciones (d) de 6.6, 6.1, 4.0, 3.5, y 3.4 angstroms en un patrón de difracción de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre como

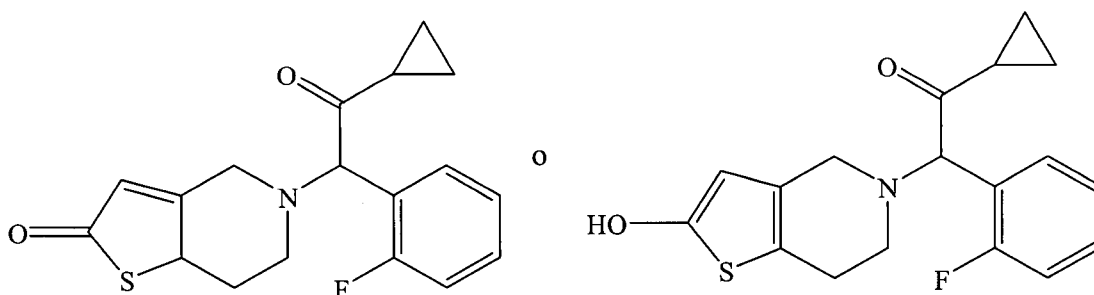
se muestra en la figura 2.

El cristal B2 del clorhidrato de prasugrel de la presente invención puede ser, por ejemplo, un cristal que muestra picos principales en separaciones (d) de 6.6, 6.1, 4.0, 3.5, y 3.4 angstroms en un patrón de difracción de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre como se muestra en la figura 3.

Un cristal del prasugrel libre de la presente invención puede ser, por ejemplo, un cristal que muestra picos principales en separaciones (d) de 6.7, 4.7, 4.6, 4.2, y 3.8 angstroms en un patrón de difracción de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ 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). La separación d (angstroms) puede ser calculada dejando que $n = 1$ en la ecuación: $2d \sin\theta = n\lambda$. En la ecuación, la longitud de onda λ de la radiación $K\alpha$ es 1.54 angstroms, y la longitud de onda λ de la radiación $K\alpha$ es 1.541 angstroms. La identidad de las formas del cristal se deben cuantificar refiriéndose al patrón del espectro completo según sea necesario aun cuando las separaciones (d) sean ligeramente diferentes debido a que la posición e intensidad relativa del mismo pueden cambiar un poco dependiendo de las condiciones de medición.

De conformidad 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 formula:



Hay tautómeros de ceto-enol para el OXTP de conformidad con la presente invención. Además, hay un carbono asimétrico en el OXTP y
5 existen isómeros ópticos basados en el mismo. Estos isómeros y una mezcla de los mismos también caen dentro del OXTP de conformidad con la presente invención.

Efectos de la invención

10 De conformidad con la presente invención, se puede proveer prasugrel de alta pureza y una sal ácida de adición del mismo (particularmente, prasugrel libre y el clorhidrato del mismo) en cada uno de los cuales el contenido de impurezas tales como el subproducto OXTP es
reducido.

15

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Prasugrel libre se puede producir como un material de partida para la presente invención por el método de producción descrito en el documento WO96/11203.

- 5 Un método que modaliza la presente invención para producir clorhidrato de prasugrel de alta pureza, prasugrel libre y una sal ácida de adición del mismo es como sigue.

10 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 reacción para producir clorhidrato de prasugrel de alta pureza.

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

- El solvente usado en este procedimiento no está particularmente limitado, siempre que disuelva el material de partida a un grado y no inhiba la
- 20 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,
- 25 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. Preferiblemente, es un éter, una cetona, un éster, un ácido carboxílico o un nitrilo, muy preferiblemente tetrahidrofurano, dioxano, acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, ácido acético o acetonitrilo, preferiblemente en particular tetrahidrofurano, dioxano, ácido acético o acetona, muy preferiblemente acetona.

La temperatura de reacción en el procedimiento varía dependiendo del reactivo, solvente o similar. Sin embargo, es típicamente -20°C a 100°C, preferiblemente 0°C a 70°C, muy preferiblemente 30°C a 60°C, muy preferiblemente 40°C a 55°C.

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

Un aspecto preferido del procedimiento es un método que implica disolver prasugrel libre en acetona, añadir gota a gota la mitad de la cantidad necesaria (típicamente, equimolar a la forma de tienopiridina) de ácido clorhídrico concentrado a la solución a 0°C a 70°C (preferiblemente 35°C a 60°C) durante un periodo de 2 minutos a 10 minutos, añadiendo si es necesario un cristal de siembra para reacción a la misma temperatura durante 30 minutos a 2 horas, y adicionalmente añadir gota a gota la cantidad necesaria restante de ácido clorhídrico concentrado durante un periodo de 30 minutos a 2 horas para reacción a 0°C a 70°C (preferiblemente 25°C a 55°C) 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 conformidad con un método 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, adicionalmente

purificado por un método 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
5 método.

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

El contenido de OXTP en el clorhidrato de prasugrel de alta
10 pureza de conformidad con la presente invención es típicamente 0.7% o menos, preferiblemente 0.2% o menos, muy preferiblemente 0.09% o menos, muy preferiblemente aún 0.07% o menos, preferiblemente en particular 0.05% o menos.

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

La pureza del clorhidrato de prasugrel de alta pureza de conformidad con la presente invención es típicamente 95% o más, preferiblemente 97% o más, muy preferiblemente 99% o más.

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

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

25 El solvente usado en este procedimiento no está particularmente limitado, siempre que disuelva el material de partida a 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 dietileneglicol; 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. Preferiblemente, es un éter, una cetona, un éster, un ácido carboxílico o un nitrilo, muy preferiblemente tetrahidrofurano, dioxano, acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, ácido acético o acetonitrilo, preferiblemente en particular tetrahidrofurano, ácido acético, acetona o acetonitrilo, muy preferiblemente acetonitrilo.

La temperatura durante la recristalización es típicamente 20°C a 80°C, preferiblemente 30°C a 70°C, muy preferiblemente 30°C a 50°C. Después de la disolución, la solución se enfría lentamente. Se prefiere que un solvente pobre (preferiblemente agua) se añada al mismo a -20°C a -10°C, que después se agita durante 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 método.

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

El contenido de OXTP en el prasugrel libre de alta pureza de conformidad con la presente invención es típicamente 0.7% o menos, preferiblemente 0.2% o menos, muy preferiblemente 0.09% o menos, muy preferiblemente aún 0.05% o menos, preferiblemente en particular 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 de prasugrel libre de alta pureza de conformidad con la presente invención es típicamente 95% o más, preferiblemente 97% o más, 5 muy preferiblemente 99% o más.

Procedimiento para producir sal ácida de adición de prasugrel a partir de prasugrel libre de alta pureza

Este procedimiento es un procedimiento que implica añadir 10 prasugrel libre de alta pureza a un ácido en un solvente inerte o en ausencia de un solvente (preferiblemente en un solvente inerte) o añadir un ácido opcionalmente gota a gota al prasugrel libre de alta pureza en un solvente inerte o en ausencia de un solvente (preferiblemente en un solvente inerte) para producir una sal ácida de adición de prasugrel.

15 El ácido usado en el procedimiento puede ser, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, o ácido fosfórico; o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico o ácido p-toluensulfónico. Preferiblemente, es ácido clorhídrico, ácido maleico o ácido 20 bencensulfónico, muy preferiblemente 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 añadiendo en una vez o en dos a varias porciones divididas.

El solvente inerte usado en este procedimiento no está 25 particularmente limitado, siempre que disuelva el material de partida a 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 dietileneglicol; 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, es preferible un éter, una cetona, un éster, un ácido carboxílico o un nitrilo, muy preferiblemente tetrahidrofurano, dioxano, acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, ácido acético o acetonitrilo, preferiblemente en particular tetrahidrofurano, dioxano, ácido acético o acetona, muy preferiblemente acetona. Para el maleato, por otra parte, es preferiblemente un éter, una cetona, un éster o un nitrilo, muy preferiblemente tetrahidrofurano, dioxano, acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, o acetonitrilo, preferiblemente en particular tetrahidrofurano, dioxano, o acetona, muy preferiblemente acetona.

La temperatura de reacción en el procedimiento varía dependiendo del reactivo, solvente o similar. Sin embargo, es típicamente -20°C a 100°C, preferiblemente 0°C a 70°C, muy preferiblemente 30°C a 60°C, muy preferiblemente 40°C a 55°C.

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

Una modalidad preferida de un método para producir maleato de prasugrel a partir de prasugrel libre de alta pureza es un método que implica disolver ácido maleico en acetona y añadir prasugrel libre de alta pureza al mismo a 0°C a 70°C para reacción a la misma temperatura durante 1 hora a 3 horas.

Una modalidad preferida de un método para producir clorhidrato

de prasugrel a partir de prasugrel libre de alta pureza es un método que implica disolver prasugrel libre de alta pureza en acetona, añadir gota a gota la mitad de la cantidad necesaria (típicamente, equimolar a la forma de tienopiridina) de ácido clorhídrico concentrado al mismo a 0°C a 70°C
5 (preferiblemente 35°C a 60°C) durante un periodo de 2 minutos a 10 minutos, añadiendo, si es necesario, un cristal de siembra para 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 reacción a 0°C a 70°C (preferiblemente
10 25°C a 55°C) durante 1 hora a 3 horas.

Después del final del procedimiento de reacción, la sal ácida de adición de prasugrel de la presente invención es recogido de la mezcla de reacción de conformidad con un método convencional. Por ejemplo, el compuesto deseado se obtiene recogiendo el cristal precipitado por filtración
15 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, adicionalmente purificado por un método convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía.

El prasugrel de alta pureza o una sal ácida de adición del mismo
20 obtenido en la presente invención es excelente en capacidad de absorción oral y activación de metabolismo y actividad inhibidora de agregación de plaquetas y débil en toxicidad y además tiene buena estabilidad al almacenamiento y manejo, y por lo tanto es útil como una medicina (preferiblemente un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades
25 causadas por trombos o émbolos (particularmente, un agente terapéutico) muy preferiblemente un agente profiláctico o terapéutico para trombosis o embolia (particularmente, un agente terapéutico)). Además, la medicina es preferiblemente para usarse en animales de sangre caliente, muy

preferiblemente para usarse en humanos.

Cuando se usa como un agente terapéutico o profiláctico para enfermedades, el prasugrel de alta pureza o una sal ácida de adición del mismo de conformidad con la presente invención se puede administrar oralmente como tal en forma de tabletas, cápsulas, gránulos, polvos, jarabes o se puede administrar parenteralmente en forma de inyecciones, supositorios o invención en los cuales un excipiente, diluyente o similares farmacológicamente aceptable se mezclan según sea necesario.

Estas formulaciones se producen por métodos bien conocidos usando aditivos que incluyen un excipiente (que puede ser, por ejemplo, excipiente orgánico (v.gr., un derivado de sacárido tal como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o sorbitol; un derivado de almidón tal como almidón de maíz, almidón de papa, un almidón pregelatinizado o dextrina; un derivado de celulosa tal como celulosa cristalina; goma arábica, dextrano; o pululano); o un excipiente inorgánico (v.gr., ácido silícico anhidro ligero o derivado de silicato tal como silicato de aluminio sintético, silicato de calcio o aluminometasilicato de magnesio; un fosfato tal como fosfato ácido 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 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 ácido silícico hidratado; 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 desintegrante (que puede

ser, por ejemplo, un derivado de celulosa tal como hidroxipropilcelulosa sustituida, carboximetilcelulos, carboximetilcelulosa de calcio o carboximetilcelulosa de sodio entrelazada; un almidón/celulosa químicamente modificado tal como almidón carboximetílico, almidón carboximetílico de sodio
5 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 goma de abeja; un hidróxido de metal tal como hidróxido de magnesio o hidróxido de aluminio; un agente tensioactivo aniónico tal como laurilsulfato de sodio estearato de calcio; un agente tensioactivo catiónico tal
10 como cloruro de benzalconio; o un agente tensioactivo no iónico tal como un éter alquílico de polioxietilen, 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;
15 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 comúnmente usado, acidulante o perfume), y un diluyente.

La dosis del prasugrel de alta pureza o una sal ácida de adición
20 del mismo de conformidad con la presente invención puede variar dependiendo de varias condiciones tales como la actividad del agente y los síntomas, edad y peso de un paciente. Para administración oral, las dosis del mismo puede ser típicamente de 0.01 mg/día/adulto (preferiblemente 1 mg/día/adulto) como el límite inferior y 200 mg/día/adulto (preferiblemente 100
25 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.

5

EJEMPLO 1

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

10 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 enfrió después a 32°C. 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°C se añadió gota a gota a la
15 solución durante un periodo de un minuto. A la misma se añadió como un cristal de siembra 238 mg de cristal B2 obtenidos por el método descrito en JP2002-145883, y la mezcla resultante se enfrió 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
20 una hora, y la mezcla resultante se enfrió después a 40°C durante 2 horas y adicionalmente a 30°C durante 1 hora. El cristal precipitado se recogió por filtración, se lavó con 15.8 g de acetona, y se secó bajo presión reducida a 50°C durante 5 horas para proveer 8.01 g del compuesto del título.

 Cromatografía de líquidos del clorhidrato de prasugrel de alta
25 pureza resultante se muestra en la figura 5.

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

(Condiciones de medición) Detector: absortímetro ultravioleta (longitud de onda medida; 240 nm)

Columna analítica: Cadenza CD-C18, diámetro interno; 4.6 mm, longitud; 15 cm, tamaño de partícula; 3 μ m

Columna de protección: ninguna

Temperatura de la columna: 40°C

5 Fase móvil: 0.01 mol/l de solución acuosa de fosfato diácido de potasio:tetrahidrofurano:acetonitrilo = 13:5:2 (V/V/V)

Velocidad de flujo: 1.0 ml/min.

EJEMPLO 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 enfrió después a 40°C durante 10 minutos, seguido
15 por enfriamiento de la solución de reacción a -15°C. A la misma se añadió 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 enfrió 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
20 previamente enfriado, y se secó bajo presión reducida a 45°C durante 5 horas para proveer 6.50 g del compuesto del título.

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

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

25 (Condiciones de medición) Detector: absortímetro ultravioleta (longitud de onda medida; 240 nm)

Columna analítica: Cadenza CD-C18, diámetro interno; 4.6 mm, longitud; 15 cm, tamaño de partícula; 3 μ m

Columna de protección: ninguna

Temperatura de la columna: 40°C

Fase móvil: 0.01 mol/l de solución acuosa de fosfato diácido de potasio:tetrahidrofurano:acetonitrilo = 13:5:2 (V/V/V)

5 Velocidad de flujo: 1.0 ml/min.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

2-Acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-

tetrahidrotieno[3,2-c]piridina

10

(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 proveer una solución mixta. En la solución mixta resultante se sopló 3.98 g (0.1
15 equivalentes) de cloro gaseoso durante un periodo de 20 minutos mientras se mantenía la temperatura de la solución a 0°C, y la mezcla resultante se enfrió después durante 0.5 horas mientras se mantenía la temperatura de la solución a 0°C. Además, 39.8 g (1 equivalente) de cloro gaseoso se sopló en la misma durante un periodo de 220 minutos mientras se mantenía la temperatura de la
20 solución a 0°C, que se hizo reaccionar por agitación durante una hora mientras se mantenía la temperatura de la solución a 0°C.

Después del final de la reacción, 236 g de una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 3% se añadió gota a gota a la solución de reacción resultante bajo agitación mientras se mantenía la temperatura de la solución a
25 o más de 15°C. 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 bicarbonato de sodio al 8% y después con 168 g de agua enfriada

previamente y se concentró bajo presión reducida para proveer 145 g del compuesto del título en una forma oleosa (contenido puro: 95.4 g, rendimiento: 80%).

5 (2) 2-(ter-Butildimetilsililoxi)-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluoro-bencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina

A una mezcla de 115 g de p-toluensulfonato de 5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]piridina-2-ona, 60.7 g de ter-butildimetilclorosilano y 277 g de diclorometano se añadió 40.7 g de trietilamina, y la mezcla resultante
10 se enfrió después a 25°C durante una hora para proveer 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°C durante una hora y adicionalmente a 52°C durante 5 horas.

15 Después del final de la reacción, a la solución de reacción resultante se añadió la cantidad completa de una solución reguladora de pH de fosfato preparada añadiendo agua destilada a 9.50 g de KH_2PO_4 y 0.95 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ a un peso total de 358 g, que después se sometió a operación de separación de líquido, seguido por sometimiento de la capa
20 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 añadió 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
25 resultante se añadió 238 g de acetonitrilo, y la mezcla resultante se enfrió después a 30°C durante 30 minutos. Subsecuentemente, 122 g de agua se añadieron a la misma y la mezcla resultante se enfrió después a 0°C 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 proveer 131 g de un material crudo del compuesto del título.

A 40.0 g del material crudo se añadió 252 g de acetonitrilo, que se agitó a 50°C durante 10 minutos y después se enfrió a 30°C.

5 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°C y se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. El cristal precipitado se recogió por filtración, se lavó con 30 g de acetonitrilo previamente enfriado y se secó bajo presión reducida para proveer 37.6 g del
10 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
15 acetonitrilo se añadió gota a gota a la mezcla de 22.5 g de 2-(ter-butildimetilsililoxi)-5-(α -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°C durante una hora.

20 Después del final de la reacción, 75.9 g de agua fría se añadió a la solución de reacción resultante, y la mezcla resultante se enfrió después a -10°C 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 proveer 16.4 g del
25 compuesto del título.

EJEMPLO DE PRUEBA 1

Preparación de la impureza OXTP estándar

OXTP se puede producir, por ejemplo, mediante el método
5 descrito en el ejemplo 20 de la patente japonesa abierta al público No. 06-
41139.

**Método para medir contenido de prasugrel y contenido de OXTP
en clorhidrato de prasugrel o prasugrel libre**

10 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 de líquidos para medición bajo las
15 siguientes condiciones.

Condiciones de medición (Cromatografía de líquidos)
(Condiciones de medición) Detector: absortímetro ultravioleta
(longitud de onda medida; 240 nm)

Columna analítica: Cadenza CD-C18, diámetro interno; 4.6 mm,
20 longitud; 15 cm, tamaño de partícula; 3 µm

Columna de protección: ninguna

Temperatura de la columna: 40°C

Fase móvil: 0.01 mol/l de solución acuosa de fosfato diácido de
potasio:tetrahidrofurano:acetonitrilo = 13:5:2 (V/V/V)

25 Velocidad de flujo: 1.0 ml/min.

CUADRO 1

Mediciones de contenido 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 (%)
5	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 2 (Prasugrel libre)	99.513	0.095
10	Producto del ejemplo 2 (Prasugrel libre)	99.711	0.014

El clorhidrato de prasugrel del ejemplo 1 producido por la reacción de prasugrel libre que contenía OXTP con ácido clorhídrico tuvo un contenido reducido de OXTP, que indicó que el clorhidrato de prasugrel de alta pureza se había producido de manera exitosa. El prasugrel libre del ejemplo 2 producido por la recrystalización de prasugrel libre que contenía OXTP tuvo un contenido reducido adicional de OXTP, que indicaba que el prasugrel libre de alta pureza se había producido de manera exitosa.

Aplicabilidad industrial

De conformidad con la presente invención, se obtiene prasugrel de alta pureza y una sal ácida de adición (particularmente, clorhidrato) del mismo con un contenido reducido de impurezas tales como el subproducto

5 OXTP.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo para

10 cristal A de clorhidrato de prasugrel, obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). En el patrón de difracción de rayos X en polvo, el eje ordinario representa intensidad de difracción en conteos/segundos (cps) y el eje horizontal representa el ángulo de difracción 2θ en grados;

15 la figura 2 es un patrón de difracción de rayos X en polvo para cristal B1 de clorhidrato de prasugrel, obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). En el patrón de difracción de rayos X en polvo, el eje ordinario representa intensidad de difracción en conteos/segundos (cps) y el eje horizontal representa el ángulo de difracción 2θ en grados;

20

la figura 3 es un patrón de difracción de rayos X en polvo para cristal B2 de clorhidrato de prasugrel, obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). En el patrón de difracción de rayos X en polvo, el eje ordinario representa intensidad de difracción en

25 conteos/segundos (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 cristal de prasugrel libre, obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre

(longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). En el patrón de difracción de rayos X en polvo, el eje ordinario representa intensidad de difracción en conteos/segundos (cps) y el eje horizontal representa el ángulo de difracción 2θ en grados;

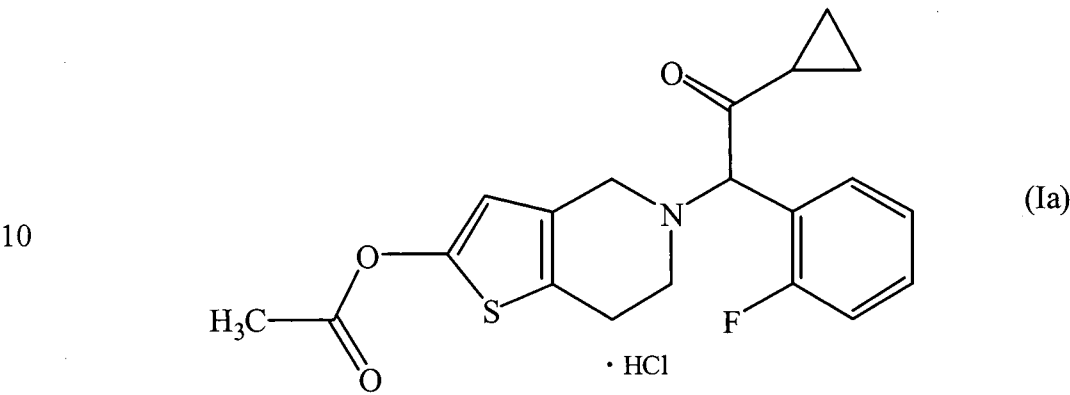
5 la figura 5 es el resultado de la cromatografía de líquidos de clorhidrato de prasugrel obtenido en el ejemplo 1; y

 la figura 6 es el resultado de la cromatografía de líquidos de prasugrel libre obtenido en el ejemplo 2.

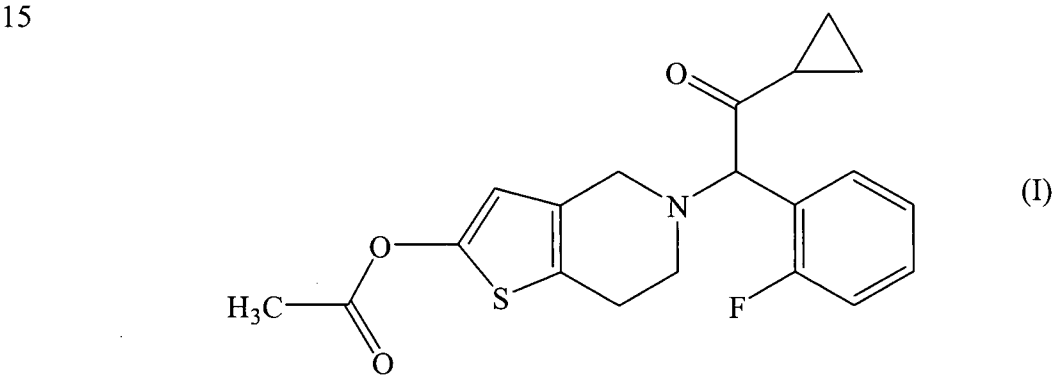
NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Un método para producir clorhidrato de prasugrel representado por la formula:



con un contenido reducido de OXTP, que comprende disolver prasugrel libre representado por la formula:



que contiene OXTP en un solvente inerte y añadir ácido clorhídrico opcionalmente gota a gota a la solución para reacción.

2.- El método para producir clorhidrato de prasugrel de conformidad con la reivindicación 1, en donde el solvente inerte es acetona.

25 3.- Clorhidrato de prasugrel que contiene 0.7% o menos de OXTP, producido por un método de producción de conformidad con la reivindicación 1 ó 2.

4.- Clorhidrato de prasugrel que contiene 0.2% o menos de

OXTP, producido por un método de producción de conformidad con la reivindicación 1 ó 2.

5 5.- Clorhidrato de prasugrel que contiene 0.09% o menos de OXTP, producido por un método de producción de conformidad con la reivindicación 1 ó 2.

6.- Clorhidrato de prasugrel que contiene 0.07% o menos de OXTP, producido por un método de producción de conformidad con la reivindicación 1 ó 2.

10 7.- Clorhidrato de prasugrel que contiene 0.05% o menos de OXTP, producido por un método de producción de conformidad con la reivindicación 1 ó 2.

8.- Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.7% o menos de OXTP.

15 9.- Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.2% o menos de OXTP.

10.- Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.09% o menos de OXTP.

11.- Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.07% o menos de OXTP.

20 12.- Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.05% o menos de OXTP.

13.- Un clorhidrato de prasugrel de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 12, caracterizado además porque el clorhidrato de prasugrel es un cristal que muestra picos principales en separaciones (d) de 25 5.7, 4.4, 3.8, 3.5, y 3.3 angstroms en difracción de rayos X en polvo obtenidos por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre.

14.- Un clorhidrato de prasugrel de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 12, caracterizado además porque el clorhidrato de

prasugrel es un cristal que muestra picos principales en separaciones (d) de 6.6, 6.1, 4.0, 3.5, y 3.4 angstroms en difracción de rayos X en polvo obtenidos por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre.

15 15.- Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un clorhidrato de prasugrel de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14.

16.- Un agente profiláctico o terapéutico para usarse en animales de sangre caliente para enfermedades causadas por trombos o émbolos, que comprende como un ingrediente activo un clorhidrato de prasugrel de 10 conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14.

17.- Un agente profiláctico o terapéutico para usarse en humanos para tratar trombosis o embolismo, que comprende como un ingrediente activo un clorhidrato de prasugrel de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14.

15 18.- Un método para producir prasugrel libre con un contenido reducido de OXTP, que comprende recrystalizar prasugrel libre que contiene OXTP.

19.- Un método de producción de conformidad con la reivindicación 18, en donde la recrystalización usa un éter o un nitrilo como un 20 solvente.

20.- Un método de producción de conformidad con la reivindicación 18, en donde la recrystalización usa acetonitrilo como un solvente.

21.- Prasugrel libre que contiene 0.7% o menos de OXTP, 25 producido por un método de producción de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20.

22.- Prasugrel libre que contiene 0.2% o menos de OXTP, producido por un método de producción de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 18 a 20.

23.- Prasugrel libre que contiene 0.09% o menos de OXTP, producido por un método de producción de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20.

5 24.- Prasugrel libre que contiene 0.05% o menos de OXTP, producido por un método de producción de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20.

 25.- Prasugrel libre que contiene 0.03% o menos de OXTP, producido por un método de producción de conformidad con cualquiera de las
10 reivindicaciones 18 a 20.

26.- Prasugrel libre caracterizado porque contiene 0.7% o menos de OXTP.

27.- Prasugrel libre caracterizado porque contiene 0.2% o menos de OXTP.

15 28.- Prasugrel libre caracterizado porque contiene 0.09% o menos de OXTP.

29.- Prasugrel libre caracterizado porque contiene 0.05% o menos de OXTP.

 30.- Prasugrel libre caracterizado porque contiene 0.03% o
20 menos de OXTP.

31.- Prasugrel libre de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 30, caracterizado además porque el prasugrel libre es un cristal que muestra picos principales en separaciones (d) de 6.7, 4.7, 4.6, 4.2, y 3.8 angstroms en difracción de rayos X en polvo obtenidos por irradiación
25 con radiación $K\alpha$ de cobre.

32.- Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo prasugrel libre de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 31.

33.- Un agente profiláctico o terapéutico para usarse en animales de sangre caliente para enfermedades causadas por trombos o émbolos, que comprende como un ingrediente activo prasugrel libre de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 31.

5 34.- Un agente profiláctico o terapéutico para usarse en humanos para tratar trombosis o embolismo, que comprende como un ingrediente activo un prasugrel libre de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 31.

10 35.- Un método para producir una sal ácida de adición de prasugrel, en donde prasugrel libre de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 31 se hace reaccionar con un ácido en un solvente inerte o en ausencia de un solvente.

15 36.- Un método de producción de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado además porque la sal ácida de adición es el clorhidrato, maleato o bencensulfonato.

37.- Una sal ácida de adición de prasugrel producida por un método de producción de conformidad con la reivindicación 35 ó 36.

20 38.- Una composición farmacéutica que comprende una sal ácida de adición de conformidad con la reivindicación 37 como un ingrediente activo.

39.- Un agente profiláctico o terapéutico para usarse en animales de sangre caliente para enfermedades causadas por trombos o émbolos, que comprende como un ingrediente activo una sal ácida de adición de conformidad con la reivindicación 37.

25 40.- Un agente profiláctico o terapéutico para usarse en humanos para tratar trombosis o embolismo, que comprende como un ingrediente activo una sal ácida de adición de conformidad con la reivindicación 37.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a proveer clorhidrato de prasugrel o similar con un contenido reducido de OXTP; también se provee un
5 método para producir clorhidrato de prasugrel con un contenido reducido de OXTP, que comprende disolver prasugrel libre que contiene OXTP en un solvente inerte y añadir ácido clorhídrico opcionalmente gota a gota a la solución para reacción.

10

15

20 9B

P08/1554F

Figura 1

PCT/JP2007/057785

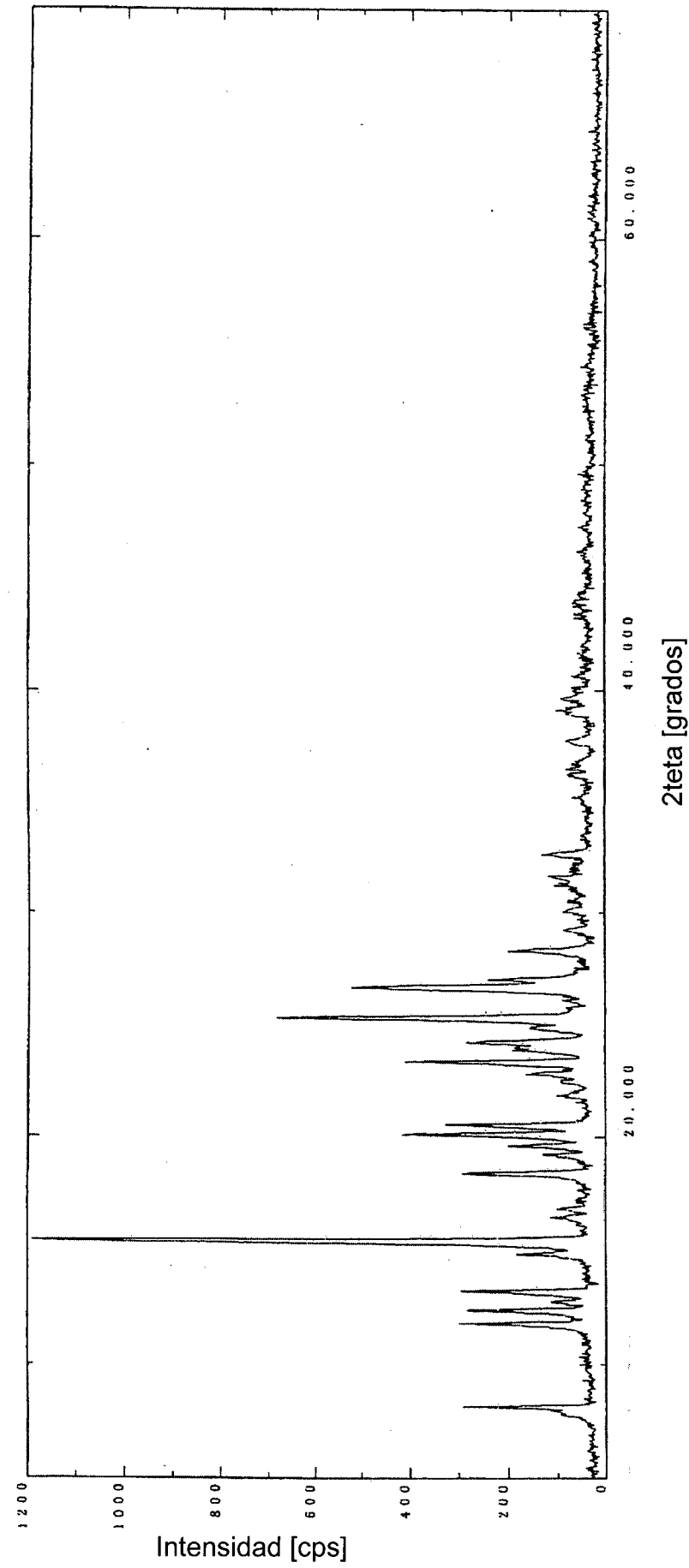


Figura 2

PCT/JP2007/057785

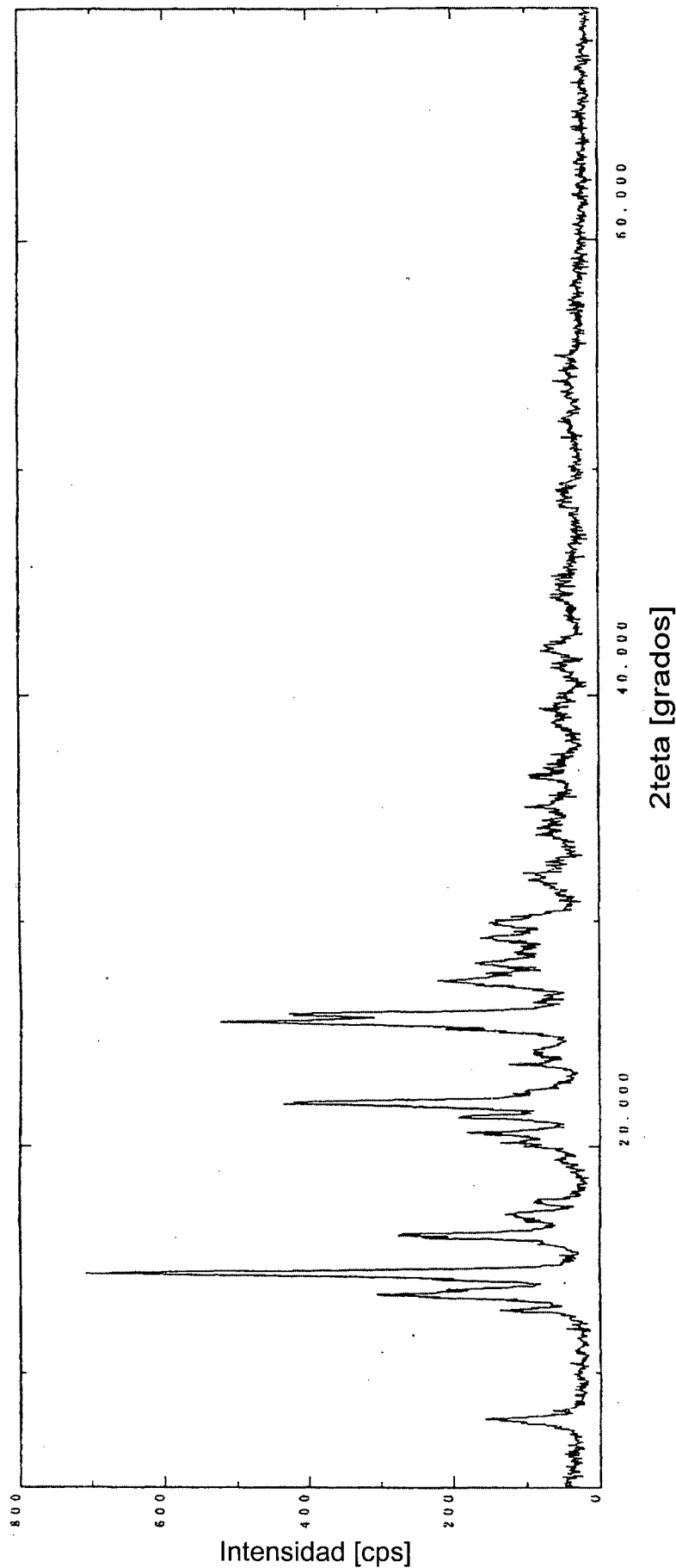


Figura 3

PCT/JP2007/057785

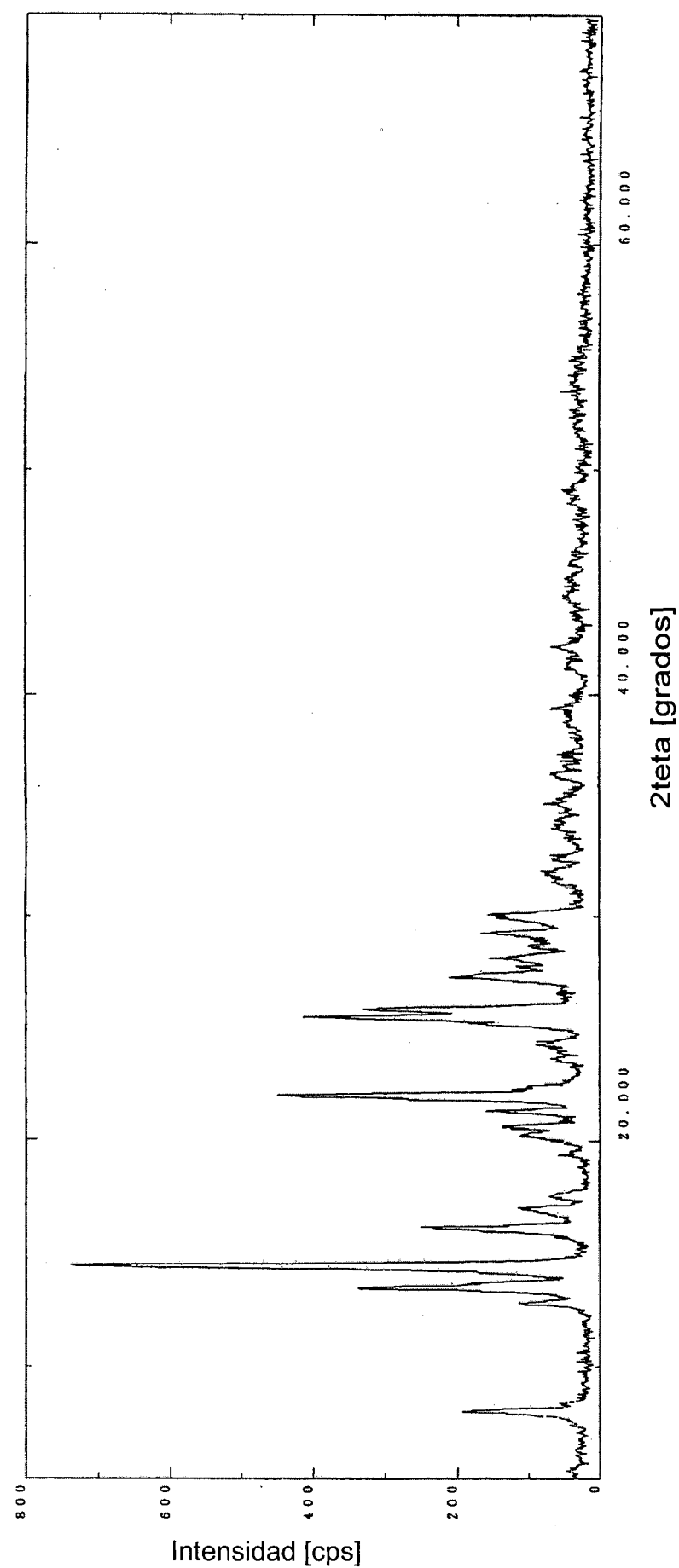


Figura 4

PCT/JP2007/057785

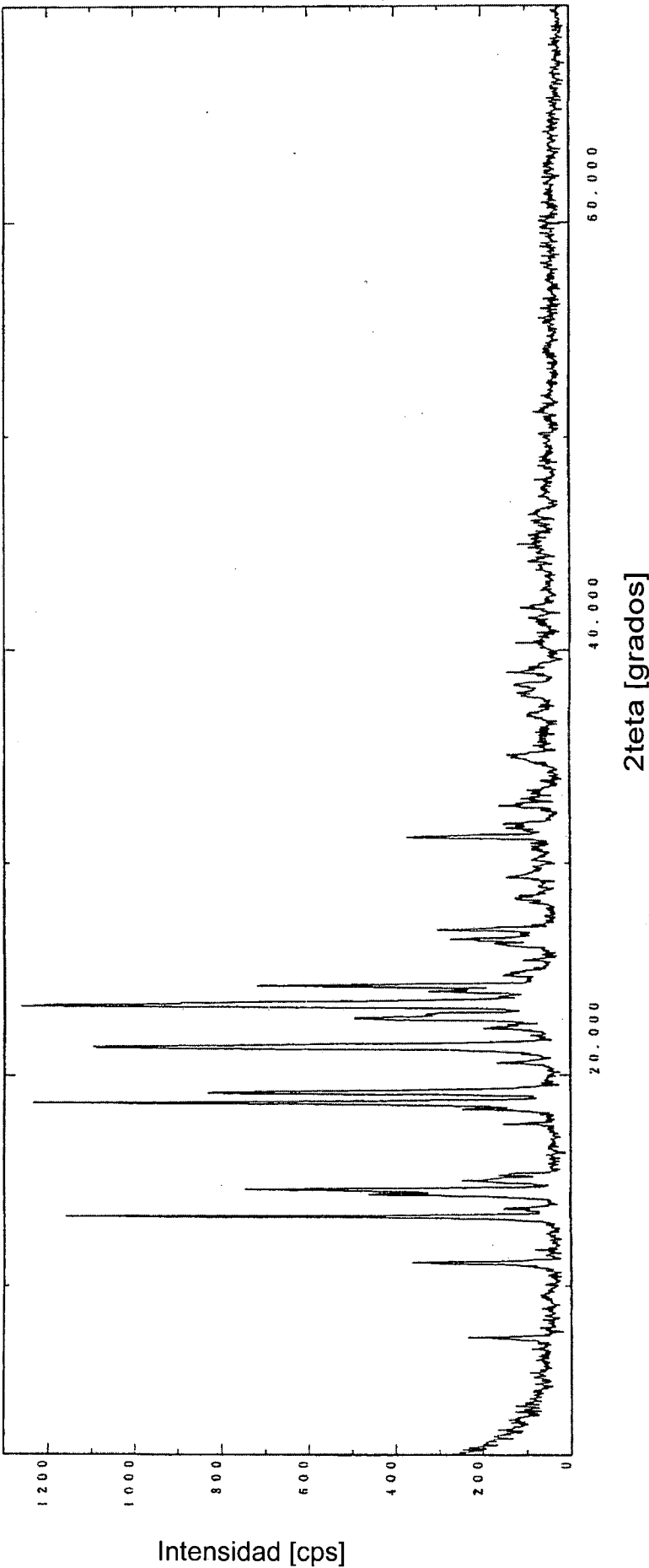


Figura 5

PCT/JP2007/057785

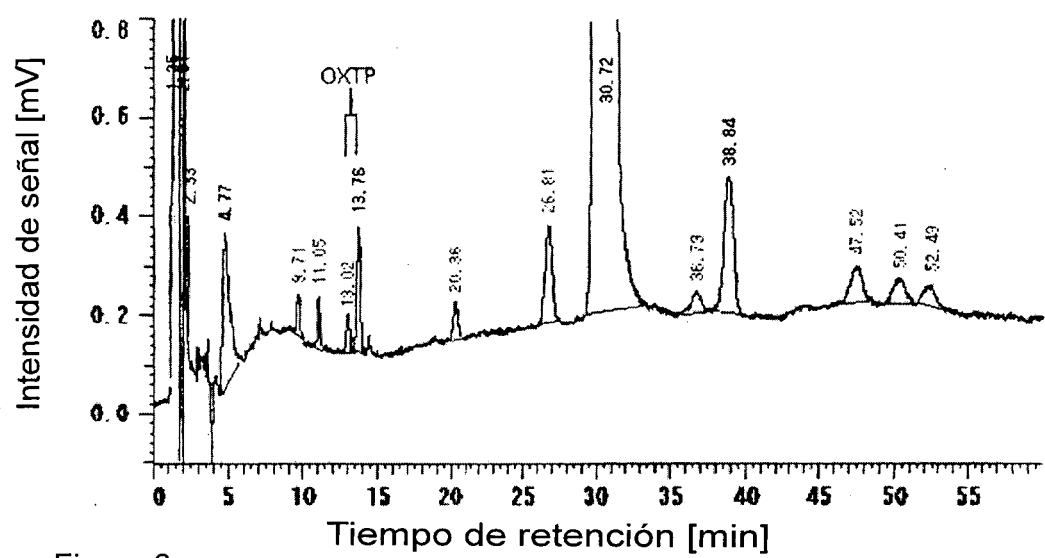
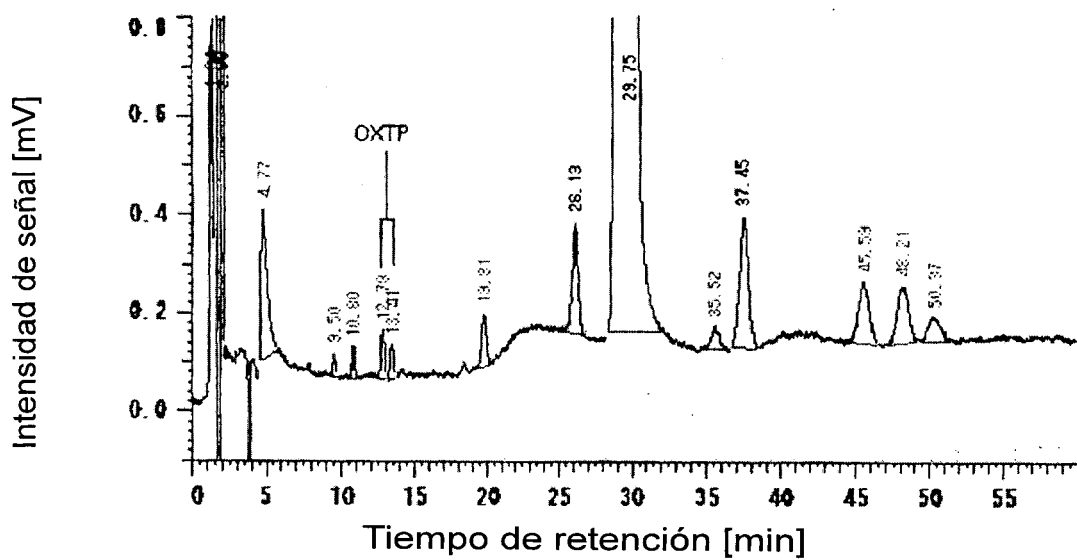


Figura 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/057785

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: 1. ☐ Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 2. ☐ Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: 3. ☐ Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: Claims 1-17 pertain to prasugrel hydrochloride reduced in OXTP content and claims 18-40 pertain to free-form prasugrel reduced in OXTP content. However, prasugrel hydrochloride reduced in OXTP content is known as apparent from the fact that it is described in the following document. That matter cannot hence be considered to be a special technical feature which contributes to the prior art. Therefore, these invention groups do not have a common special technical feature. They are not considered to be so linked as to form a single general inventive concept. 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee. 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: Remark on Protest the ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.. ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/057785

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D495/04(2006.01) i, A61K31/4365(2006.01) i, A61P7/02(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D495/04, A61K31/4365, A61P7/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Caplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	JP 2002-145883 A (Sankyo Co., Ltd.), 22 May, 2002 (22.05.02), Examples 1, 3, 4, 6 & WO 2002/004461 A1 & EP 1298132 A1 & EP 1298132 B1 & EP 1728794 A1 & US 2003/0134872 A1 & US 6693115 B2	1-17 35-40 18-34
X Y A	JP 6-041139 A (Sankyo Co., Ltd.), 15 February, 1994 (15.02.94), Example 23 & US 5288726 A & EP 542411 A2 & EP 542411 A3 & EP 542411 B1 & US 5436242 A	18-34 35-40 1-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 June, 2007 (06.06.07)

Date of mailing of the international search report
19 June, 2007 (19.06.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

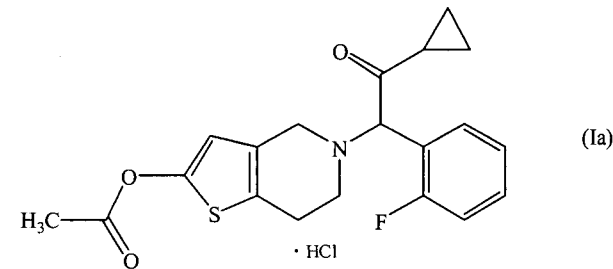
Facsimile No.

Telephone No.

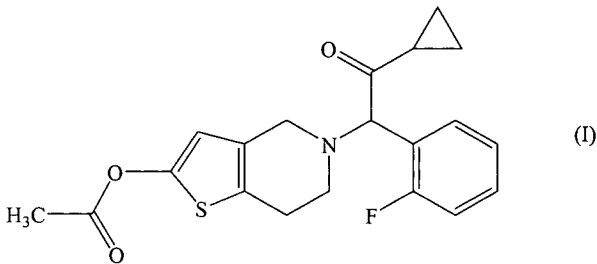
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 2006-105555 06/04/2006 JP 2007-053094 02/03/2007 JP		(51) Int Cl: C07D 495/004 (71) Solicitante(s) DAIICHI SANKYOCOMPANY, LIMITED Y UBE INDUSTRIES, LTD. (72) Inventor(es) TERUHIKO INOUE Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 06/11/2008 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 06/04/2007 No. de solicitud PCT/JP2007/057785		(87) Publicación internacional Fecha: 11/10/2007 N° publicación: WO 2007/114526 A1	
(54) Título: METODO PARA PRODUCIR PRASUGREL DE ALTA PUREZA O UNA SAL ACIDA DE ADICION DEL MISMO			

Reivindicación(es):

1.- Un método para producir clorhidrato de prasugrel representado por la formula:



con un contenido reducido de OXTP, que comprende disolver prasugrel libre representado por la formula:



que contiene OXTP en un solvente inerte y añadir ácido clorhídrico opcionalmente gota a gota a la solución para reacción.

- 2.- El método para producir clorhidrato de prasugrel de conformidad con la reivindicación 1, en donde el solvente inerte es acetona.
- 3.- Clorhidrato de prasugrel que contiene 0.7% o menos de OXTP, producido por un método de producción de conformidad con la reivindicación 1 ó 2.
- 4.- Clorhidrato de prasugrel que contiene 0.2% o menos de OXTP, producido por un método de producción de conformidad con la reivindicación 1 ó 2.
- 5.-Clorhidrato de prasugrel que contiene 0.09% o menos de OXTP, producido por un método de producción de conformidad con la reivindicación 1 ó 2.

6.- Clorhidrato de prasugrel que contiene 0.07% o menos de OXTP, producido por un método de producción de conformidad con la reivindicación 1 ó 2.

7.- Clorhidrato de prasugrel que contiene 0.05% o menos de OXTP, producido por un método de producción de conformidad con la reivindicación 1 ó 2.

8.- Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.7% o menos de OXTP.

9.-Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.2% o menos de OXTP.

10.-Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.09% o menos de OXTP.

11.- Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.07% o menos de OXTP.

12.-Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.05% o menos de OXTP.

13.-Un clorhidrato de prasugrel de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 12, caracterizado además porque el clorhidrato de prasugrel es un cristal que muestra picos principales en separaciones (d) de 5.7, 4.4, 3.8, 3.5, y 3.3 angstroms en difracción de rayos X en polvo obtenidos por irradiación con radiación Kα de cobre.

14.-Un clorhidrato de prasugrel de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 12, caracterizado además porque el clorhidrato de prasugrel es un cristal que muestra picos principales en separaciones (d) de 6.6, 6.1, 4.0, 3.5, y 3.4 angstroms en difracción de rayos X en polvo obtenidos por irradiación con radiación Kα de cobre.

15.- Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un clorhidrato de prasugrel de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14.

95

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 75,295
FECHA : SEPTIEMBRE 22 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-106319- -00000-0000

Fecha: 2008-10-06 16:09:33 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80756185	22/09/2008	33,230,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 16732-841-001-1



No. 08-106319- -00000-0000

Fecha: 2008-10-06 16:09:33 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- ◆ Descripción de la invención [✓]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudia M. Neva C.
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia