

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-93300

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO METODO PARA LA PRODUCCION DE CLORHIDRATO DE PRASUGREL DE

ALTA PUREZA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED y UBE INDUSTRIES, LTD.

DOMICILIO TOKYO Y YAMAGUCHI, JAPON, Respectivamente

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-093300- -00000-0000

Fecha: 2009-09-02 17:01:29 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 101

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

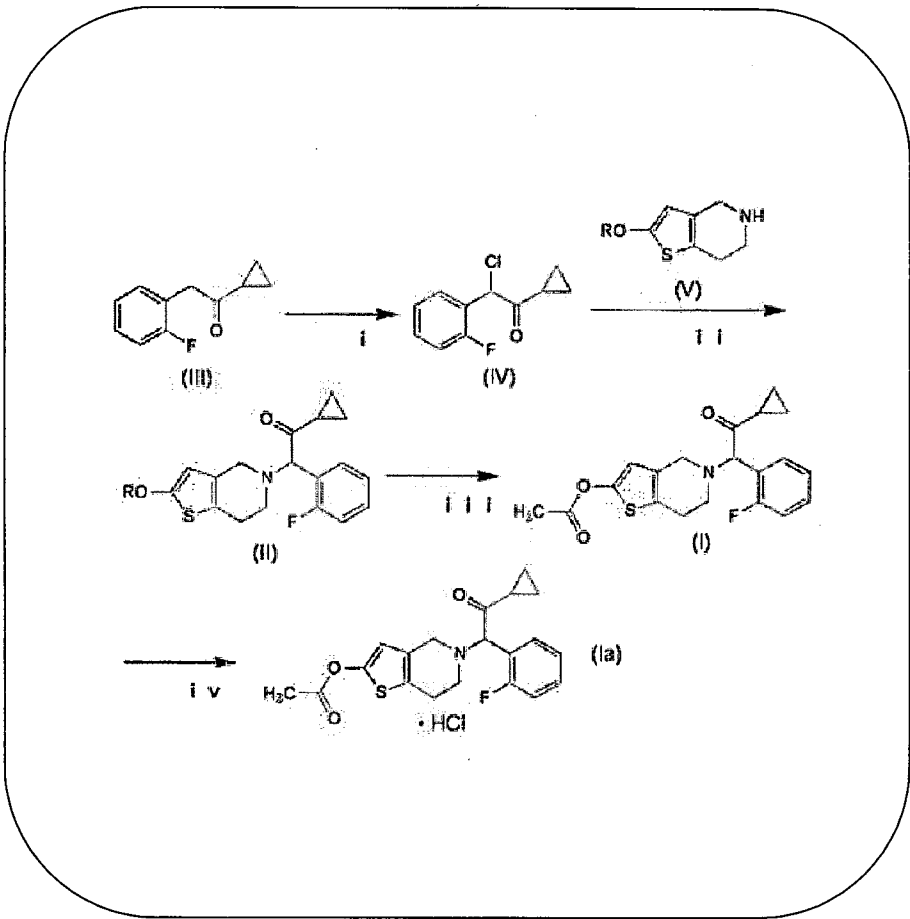
☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

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: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ 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 35.456.344 T.P 23.555
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Hiroyuki MIYATA c/o UBE INDUSTRIES, LTD. 1978-5, Oaza Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi 755-8633, Japón 3. Naoyuki YOKOTA c/o UBE INDUSRIES, LTD. 1978-10, Oaza Kogushi, Ube-shi Yamaguchi 755-8633, Japón	2. Yukinori WADA c/o UBE INDUSTRIES, LTD. 1978-5, Oaza Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi 755-8633, Japón

5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/JP2008/053617</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2008/108291</u>		Fecha: <u>29 de febrero de 2008</u> Fecha: <u>12 de septiembre de 2008</u>	
6	Título (54) <u>MÉTODO PARA LA PRODUCCIÓN DE CLORHIDRATO DE PRASUGREL DE ALTA PUREZA</u>			
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 495/004</u>			
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>JP</u>	(32) Fecha <u>02 de marzo de 2007</u>	(31) Número de Solicitud <u>2007-053093</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>09-61,516</u> Comprobante de pago No.: <u>09-62,552</u> Comprobante de pago No.: <u>09,62-553</u>		Fecha: <u>19 de agosto de 2009</u> Fecha: <u>24 de agosto de 2009</u> Fecha: <u>24 de agosto de 2009</u>	
10	Anexos:			
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.			
☒	Comprobante de pago por 12 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$300.000.oo			
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.			
☒	Poderes de las sociedades DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED y UBE INDUSTRIES, LTD.			
☐	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: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia Solórzano
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

A

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/108291 A1

Descripción:

Páginas 23 en el idioma original

Páginas 32 en español

Reivindicaciones: Número (s) 27

Figuras: Número (s) 3

2. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de dirección de la sociedad solicitante **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.**

3. ☒ Extracto de publicación.

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

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.

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

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,

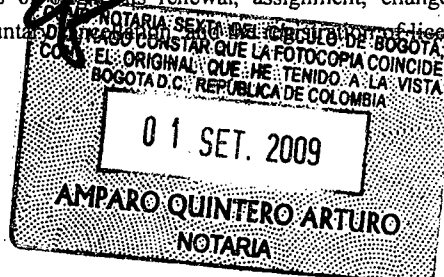
Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

Por el 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 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 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, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary or involuntary transfer, and the use of licenses of use of



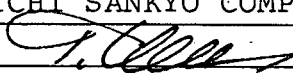
cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;
b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos 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

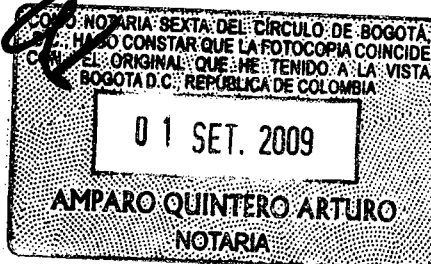
en/in Tokyo, Japan

por/by DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

By: 

Firma Tsutomu Une
Member of the Board and
Senior Executive Officer

Signature



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)

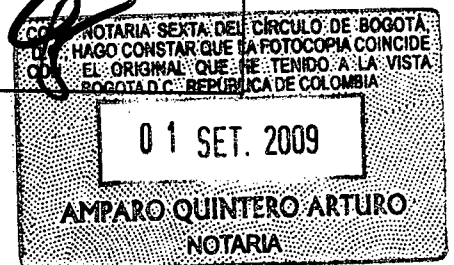
APOSTILLE

(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

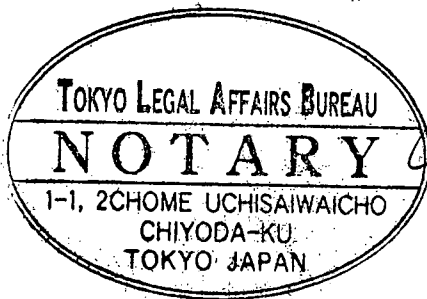


NOTARIAL CERTIFICATE

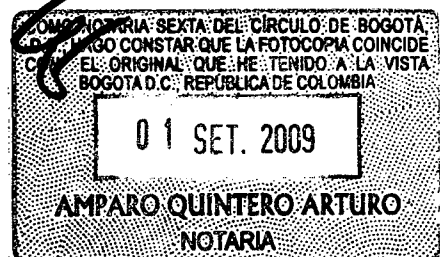
Registration No 897

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.

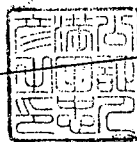
MAY 14 2007



Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY



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

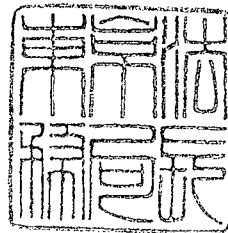
証 明

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

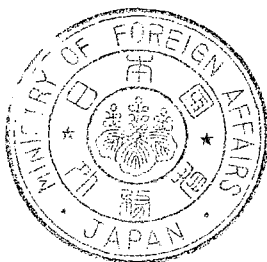
戸田信久



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

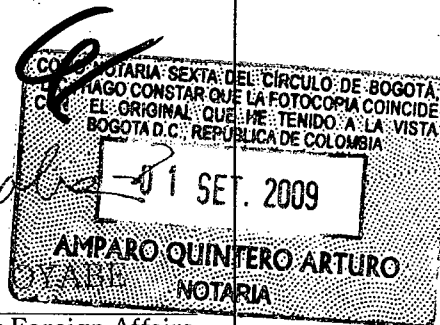
1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA
Certified
5. at Tokyo
6. MAY 14 2007
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 07- N^o 001649
9. Seal/stamp:
10. Signature



Kazutoyo

Kazutoyo

For the Minister for Foreign Affairs



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
2CHOME UCHISAIWAICHO CHIYODA-KU TOKIO, JAPÓN.

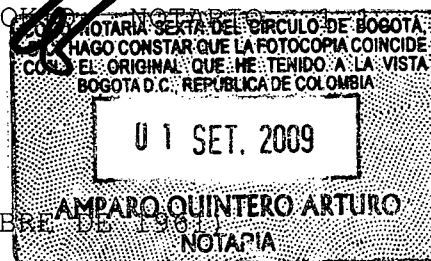
APOSTILLA

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

1. PAIS: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por TADAHIKO MITSUDA



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 Muramatsu
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.

Traductor Oficial
Japonés - Español
Tsutomu Muramatsu
Resolución No. 909 Mayo 6 1987

COPIA NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
01 SET. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

- 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.

Eduardo Calado
Eduardo Calado Trujillo
"TRADUCTOR OFICIAL"
INGLES - ESPAÑOL - INGLIS
Ros. 542 Febrero de 1970

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2007 AGO 21 A 10:47
30m
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

645605
Eduardo Calado
CONFIRMA LA VERIFICACION
DOCUMENTO DESDE EL
AS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

COMO: NOTARIA: SEXTA DEL CIRCUITO DE BOGOTÁ,
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONFORME
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA

01 SET. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

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 el 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
faltare 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

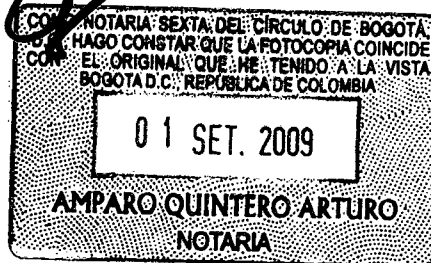
filed without a Power of Attorney by EMILIO FERRERO

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

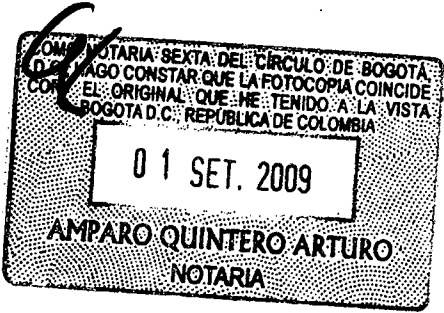


asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, 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 _____

15
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 _____

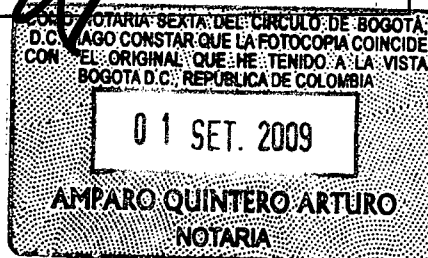
El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- Country:
This public document
- has been signed by
- acting in the capacity of
- bears the seal/stamp of

Certified

- at 6. the
- by
- No.
- Seal/stamp 10. Signature



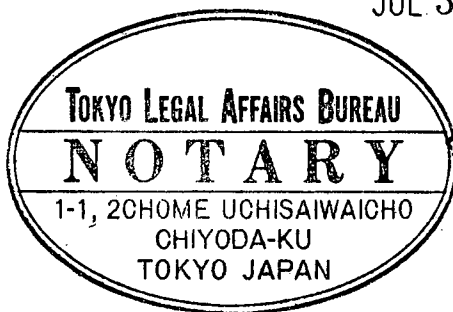
NOTARIAL CERTIFICATE

Registration No. //8/

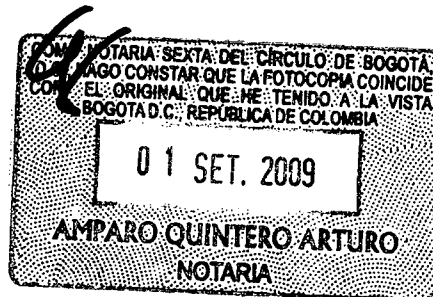
This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Kazumasa Tsunemi, President of UBE INDUSTRIES LTD.,

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

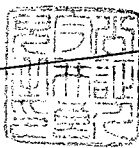


Ryoji Imai
RYOJI IMAI
NOTARY
NO. 1-1, 2-CHOME UCHISAIWAICHO
CHIYODAKU TOKYO JAPAN



認 証

嘱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、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

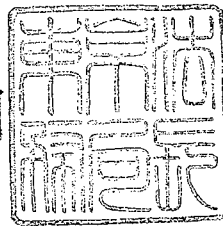
証 明

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)

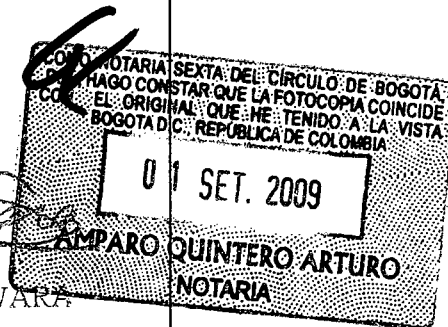
1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by RYOJI IMAI
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of RYOJI IMAI
Certified
5. at Tokyo
6. JUL 30 2003
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 03- N0009778
9. Seal/stamp:
10. Signature



S. Hagiwara

Shinichi HAGIWARA

For the Minister for Foreign Affairs



18

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

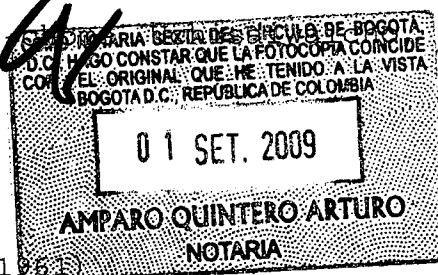
Por el presente se certifica que la firma en el documento precedente corresponde a la firma genuina y auténtica de Kazumasa Tsunemi, presidente de UBE INDUSTRIES LTD, una empresa existente y organizada bajo las leyes de Japón, quien presentó evidencia suficiente de su poder para firmar dicho instrumento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

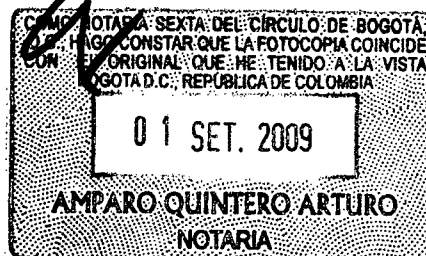
10. Firma: Shinichi HAGIWARA, a nombre del Ministro de Asuntos
Exteriores.

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 1994



Eduardo Calado
478577
2003 SEP 12 5:12 PM
BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

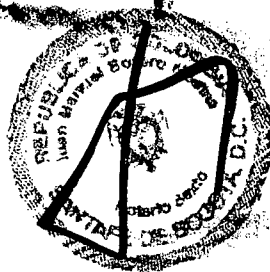
Eduardo Calado Hozuera

ES(SON) AUTENTICA(S)

05 SET. 2003

SANTAFE DE BOGOTA.

ORDEN JURIS CIVILIS



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

BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

01 SET. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA

20

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008 年 9 月 12 日 (12.09.2008)

PCT

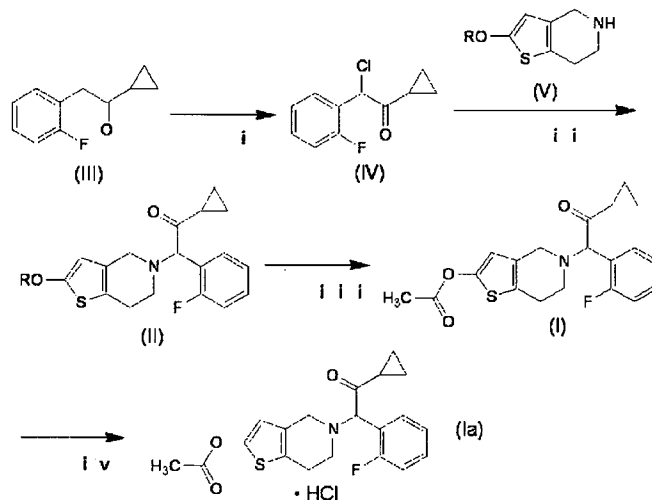
(10) 国際公開番号
WO 2008/108291 A1

- (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/JP2008/053617
- (22) 国際出願日: 2008 年 2 月 29 日 (29.02.2008)
- (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2007-053093 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]; 〒1030023 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.) [JP/JP]; 〒7558633 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 9 6 Yamaguchi (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 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, Koki et al.); 〒1340081 東京都江戸川区北葛西一丁目 1 6 番 1 3 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, 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, ME, 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.

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCTION OF PRASUGREL HYDROCHLORIDE HAVING HIGH PURITY

(54) 発明の名称: 高純度のプラスグレル塩酸塩の製造方法



(57) Abstract: The object is to provide prasugrel hydrochloride or the like having a reduced CATP content. Specifically disclosed is a process for producing prasugrel hydrochloride shown by the scheme below, wherein the temperature at which a chlorinating agent is added dropwisely or added in step (i) and the reaction temperature after the dropwise addition or addition of the chlorinating agent are adjusted to lower temperatures. Step i Step ii Step iii Step iv wherein R represents a protective group for a hydroxy group.

(57) 要約: 本発明は、CATP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。【化1】 [式中、Rは水酸基の保護基を示す。] 上式で表されるプラス

[続葉有]

WO 2008/108291 A1



(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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

グレル塩酸塩を製造する方法において、工程 i) における塩素化剤を滴下若しくは添加するときの温度及び塩素化剤を滴下若しくは添加した後の反応温度を低温に制御することを特徴とする、プラスグレル塩酸塩の製造方法。

DESCRIPTION

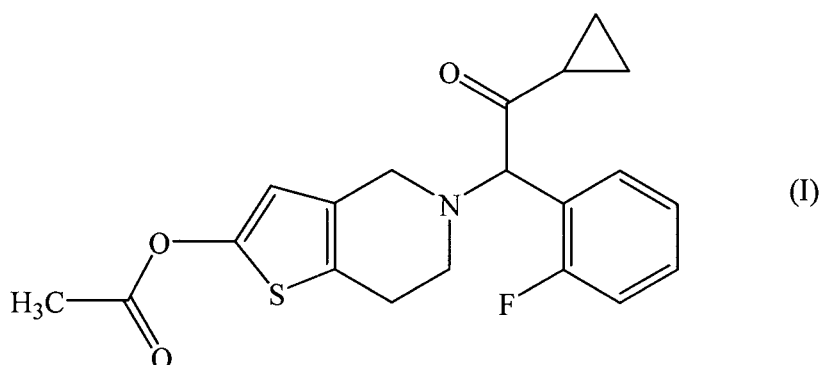
METHOD FOR PRODUCING HIGH-PURITY PRASUGREL HYDROCHLORIDE

Technical Field

The present invention relates to a method for producing high-purity prasugrel hydrochloride.

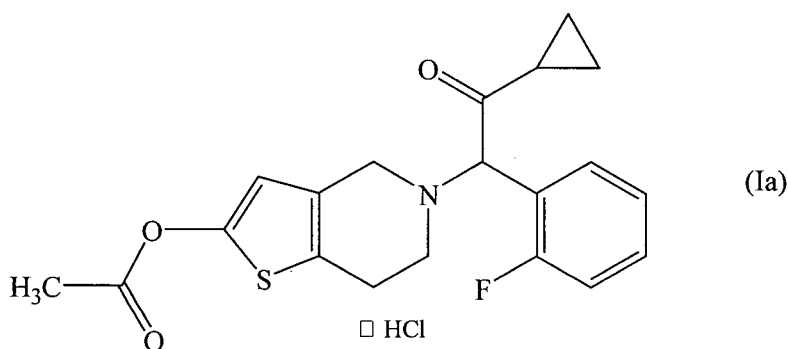
Background Art

The compound having the formula:

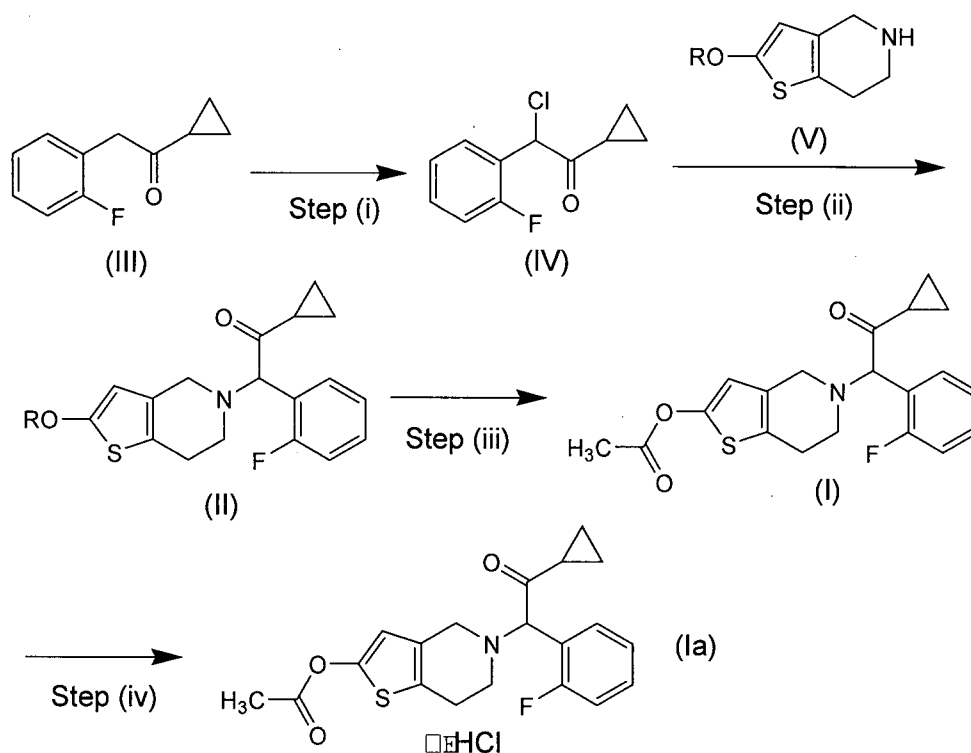


is well known as prasugrel. Prasugrel and pharmaceutically acceptable salts thereof are each known to have a platelet aggregation-inhibiting activity and are useful as an active ingredient of a medicine (particularly, an antithrombotic or anti-embolic agent) (Patent Document 1 or 2). However, the use of prasugrel or a pharmaceutically acceptable salt thereof as a medicine has required a technique for producing prasugrel or a pharmacologically acceptable salt thereof of a high purity.

Prasugrel hydrochloride represented by the formula:



can be produced by the following production method. Patent Document 3 discloses steps (i) to (iii), and Patent Document 2 discloses step (iv). However, neither of these Patent Documents describes the by-product CATP.



In the formulae, R represents a protecting group for the hydroxyl group.

Patent Document 1: Japanese Patent Laid-Open No. Hei 6-41139

Patent Document 2: Japanese Patent Laid-Open No. 2002-145883

Patent Document 3: International Publication No. WO96/11203

Disclosure of the Invention

Problems to be Solved by the Invention

The present inventors have found that the large-scale production of prasugrel hydrochloride by the above method causes the final product to be contaminated with the by-product CATP which has not previously been known.

An object of the present invention is to provide a method for producing high-purity prasugrel hydrochloride with a reduced content of by-products such as CATP.

Means for Solving the Problems

24

As a result of intensive studies on a method for producing high-purity prasugrel hydrochloride with a reduced content of impurities such as the by-product CATP, the present inventors have found that the reaction temperature can be controlled in the chlorination step as step (i) of the above production method to reduce the content of the by-product CATP in prasugrel hydrochloride as the final desired compound. Thereby, the present invention has been accomplished.

For reaction conditions in the chlorination step as step (i), International Publication No. WO96/11203 describes in Reference Examples 12-1 and 12-2 that a chlorinating agent was "added dropwise while the liquid temperature was maintained to be lower than 5°C. After the liquid temperature was gradually raised to room temperature (20°C), the mixture was allowed to react under stirring for 1.5 hours". Thus, the reaction temperature after the addition, optionally dropwise, of the chlorinating agent has previously been considered to be preferably room temperature or higher. In contrast, the present invention has enabled a reduction of the content of the by-product CATP in the final desired compound prasugrel hydrochloride by controlling at low values the reaction temperature after the addition, optionally dropwise, of the chlorinating agent as well as the temperature during the addition, optionally dropwise, of the chlorinating agent.

The present invention provides a method for producing prasugrel hydrochloride, characterized by controlling the reaction temperature in step (i) of the above production steps (i) to (iv); high-purity prasugrel hydrochloride obtained by the production method; a pharmaceutical composition (particularly, a prophylactic or therapeutic agent for diseases caused by thrombus or embolus) containing the high-purity prasugrel hydrochloride as an active ingredient; use of the high-purity prasugrel hydrochloride for the purpose of producing the above pharmaceutical composition; and a prophylactic or therapeutic method for diseases (particularly, thrombosis or embolism) which involves administering to warm-blooded animals (particularly, humans) the above pharmaceutical composition containing a pharmacologically effective amount of high-purity prasugrel hydrochloride.

The present invention is:

(1) A method for producing prasugrel hydrochloride, comprising the steps of:

25

(i) chlorinating compound (III) by adding a chlorinating agent optionally dropwise thereto in a solvent;

(ii) reacting the resultant compound (IV) with compound (V) or a salt thereof in a solvent in the presence of a base;

(iii) acetylating the resultant compound (II) by reacting an acetylating agent therewith in a solvent in the presence of a base and an acylation catalyst; and

(iv) adding[TY1] hydrochloric acid to the resultant compound (I) in a solvent, thereby producing prasugrel hydrochloride

characterized in that, in step (i), the temperature during the addition, optionally dropwise, of the chlorinating agent is -20°C to 5°C and the reaction temperature after the addition, optionally dropwise, of the chlorinating agent is -20°C to 5°C;

(2) A production method as described in item (1), characterized in that, in step (i), the temperature during the addition, optionally dropwise, of the chlorinating agent is -10°C to 5°C and the reaction temperature after the addition, optionally dropwise, of the chlorinating agent is -10°C to 5°C;

(3) A production method as described in item (1), characterized in that, in step (i), the temperature during the addition, optionally dropwise, of the chlorinating agent is -5°C to 5°C and the reaction temperature after the addition, optionally dropwise, of the chlorinating agent is -5°C to 5°C;

(4) A production method as described in any one of items (1) to (3), characterized in that the temperature of post-treatment after the end of the reaction in step (i) is -20°C to 15°C;

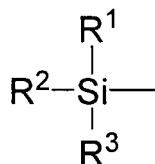
(5) A production method as described in any one of items (1) to (3), characterized in that the temperature of post-treatment after the end of the reaction in step (i) is -10°C to 15°C;

(6) A production method as described in any one of items (1) to (3), characterized in that the temperature of post-treatment after the end of the reaction in step (i) is 0°C to 15°C;

(7) A production method as described in any one of items (1) to (6), wherein the chlorinating agent is chlorine gas;

(8) A production method as described in any one of items (1) to (7), wherein R is a group represented by the general formula:

20



wherein R¹, R² and R³ independently represent an alkyl group having 1 to 10 carbons or an aryl group;

(9) A production method as described in item (8), wherein R¹, R² and R³ independently represent an alkyl group having 1 to 5 carbons or a phenyl group;

(10) A production method as described in any one of items (1) to (7), wherein R is a tert-butyldimethylsilyl group;

(11) A production method as described in any one of items (1) to (10), characterized in that the resultant compound (II) is recrystallized from ethers or nitriles in step (ii);

(12) A production method as described in any one of items (1) to (10), characterized in that the resultant compound (II) is recrystallized from acetonitrile in step (ii);

(13) A production method as described in any one of items (1) to (12), wherein the acetylating agent is acetic anhydride;

(14) A production method as described in any one of items (1) to (13), characterized in that the resultant compound (I) obtained in step (iii) is used in the next step (iv) without purification;

(15) Prasugrel hydrochloride characterized by containing 0.3% or less of CATP, produced by a production method as described in items[TY2] (1) to (14);

(16) Prasugrel hydrochloride characterized by containing 0.1% or less of CATP, produced by a production method as described in items[TY3] (1) to (14);

(17) Prasugrel hydrochloride characterized by containing 0.04% or less of CATP, produced by a production method as described in items[TY4] (1) to (14);

(18) Prasugrel hydrochloride characterized by containing 0.03% or less of CATP, produced by a production method as described in items[TY5] (1) to (14);

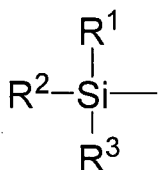
(19) Prasugrel hydrochloride characterized by containing 0.02% or less of CATP, produced by a production method as described in items[TY6] (1) to (14);

(20) Prasugrel hydrochloride characterized by containing 0.3% or less of CATP;

- (21) Prasugrel hydrochloride characterized by containing 0.1% or less of CATP;
- (22) Prasugrel hydrochloride characterized by containing 0.04% or less of CATP;
- (23) Prasugrel hydrochloride characterized by containing 0.03% or less of CATP;
- (24) Prasugrel hydrochloride characterized by containing 0.02% or less of CATP;
- (25) A pharmaceutical composition comprising a prasugrel hydrochloride as described in items[TY7] (15) to (24) as an active ingredient;
- (26) A prophylactic or therapeutic agent for use in warm-blooded animals for diseases caused by thrombus or embolus, comprising a prasugrel hydrochloride described in items[TY8] (15) to (24) as an active ingredient; or
- (27) A prophylactic or therapeutic agent for use in humans for thrombosis or embolism, comprising a prasugrel hydrochloride as described in items[TY9] (15) to (24) as an active ingredient.

According to the present invention, the "protecting group for a hydroxyl group" is not particularly limited provided that it can stably protect the hydroxyl group in the reaction, and specifically refers to a protecting group capable of being cleaved by a chemical step such as hydrogenolysis, hydrolysis, electrolysis and photolysis. The protecting group may be, for example, an aliphatic acyl group including an alkanoyl group such as a formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, pentanoyl, pivaloyl, valeryl, isovaleryl, octanoyl, nonanoyl, decanoyl, 3-methylnonanoyl, 8-methylnonanoyl, 3-ethyloctanoyl, 3,7-dimethyloctanoyl, undecanoyl, dodecanoyl, tridecanoyl, tetradecanoyl, pentadecanoyl, hexadecanoyl, 1-methylpentadecanoyl, 14-methylpentadecanoyl, 13,13-dimethyltetradecanoyl, heptadecanoyl, 15-methylhexadecanoyl, octadecanoyl, 1-methylheptadecanoyl, nonadecanoyl, eicosanoyl or henaicosanoyl group, an alkylcarbonyl group substituted with a carboxy group, such as a succinoyl, glutaroyl or adipoyl group, an alkylcarbonyl group substituted with a halogen atom(s), such as a chloroacetyl, dichloroacetyl, trichloroacetyl or trifluoroacetyl group, a saturated cyclic hydrocarbon-carbonyl group such as a cyclopropylcarbonyl, cyclobutylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl, cyclohexylcarbonyl, cycloheptylcarbonyl or cyclooctylcarbonyl group, an alkylcarbonyl group substituted with a lower alkoxy group, such as a methoxyacetyl group, or an unsaturated alkylcarbonyl group such as a (E)-2-methyl-2-butenoyl group; an aromatic acyl group including an arylcarbonyl group such as a benzoyl, α -naphthoyl, β -naphthoyl, pyridoyl, thienoyl or furoyl group, a

halogenoarylcarbonyl group such as a 2-bromobenzoyl or 4-chlorobenzoyl group, an arylcarbonyl group substituted with a lower alkyl group(s), such as a 2,4,6-trimethylbenzoyl or 4-toluoyl group, a lower alkoxyated arylcarbonyl group such as a 4-anisoyl group, an arylcarbonyl group substituted with a carboxy group, such as a 2-carboxybenzoyl, 3-carboxybenzoyl or 4-carboxybenzoyl group, a nitrated arylcarbonyl group such as a 4-nitrobenzoyl or 2-nitrobenzoyl group, an arylcarbonyl group substituted with a lower alkoxy carbonyl, such as a 2-(methoxycarbonyl)benzoyl group, or an arylcarbonyl group substituted with an aryl, such as a 4-phenylbenzoyl group; a carbonyloxyalkyl group including a oxodioxolenylmethyl group such as a (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl or (5-phenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl group; a half ester salt residue of succinic acid; an ester salt residue of phosphoric acid; an ester-forming residue such as an amino acid; a carbamoyl group; a carbamoyl group substituted with one or two lower alkyl groups; a carbonyloxyalkyloxycarbonyl group such as a pivaloyloxymethyloxycarbonyl group; or a silyl group such as a trimethylsilyl, triethylsilyl, tripropylsilyl, triisopropylsilyl, tert-butyldimethylsilyl or tert-butyldiphenylsilyl group. Among these protecting groups, silyl groups are preferred; more preferred is a group represented by the general formula:



wherein R¹, R² and R³ independently represent an alkyl group having 1 to 10 carbons or an aryl group and are preferably independently an alkyl group having 1 to 5 carbons or a phenyl group; and still more preferred is a tert-butyldimethylsilyl group.

According to the present invention, the "alkyl group having 1 to 10 carbons" may be a straight-chain or branched alkyl group having 1 to 10 carbons, such as, for example, a methyl group, an ethyl group, a propyl group (including an isomer thereof), a butyl group (including each isomer thereof), a pentyl group (including each isomer thereof), a hexyl group (including each isomer thereof), a heptyl group (including each isomer thereof), an octyl group (including each isomer thereof), a nonyl group (including each isomer thereof) or a decyl group (including each isomer thereof). Preferably, it is an alkyl group having 1 to 5 carbons; more preferably a methyl group, an ethyl group, a

29

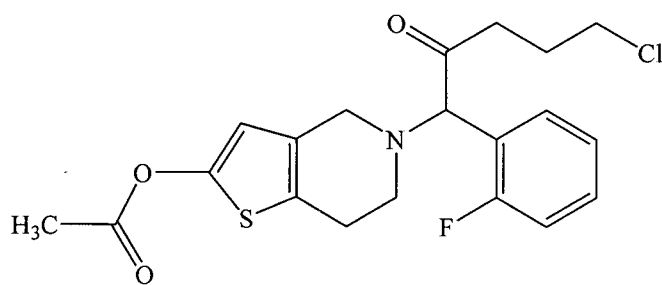
propyl group (including an isomer thereof) or a butyl group (including each isomer thereof); and still more preferably a methyl group or a tert-butyl group.

According to the present invention, the "aryl group" is, for example, a phenyl group, a tolyl group, a xylyl group, a biphenyl group, a naphthyl group, an anthryl group, or a phenanthryl group, and is preferably an aryl group having 6 to 8 carbons, more preferably a phenyl group.

The compound of the present invention may have an asymmetric carbon in the molecule; there may be optical isomers (including diastereomers) based thereon, which are also encompassed by the compound of the present invention.

According to the present invention, a salt of the compound (V) may be, for example, a mineral acid salt such as a hydrochloride or sulfate; an organic sulfonate such as a p-toluenesulfonate or methanesulfonate; or an organic carboxylate such as an acetate or propionate. Mineral acid salts or organic sulfonates are preferred and a hydrochloride or a p-toluenesulfonate is more preferred.

According to the present invention, "CATP" is 2-acetoxy-5-[5-chloro-1-(2-fluorophenyl)-2-oxopentyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine represented by the formula:



There is an asymmetric carbon in CATP according to the present invention and optical isomers can be present based thereon; any of the isomers and mixtures thereof are also encompassed by CATP according to the present invention.

Effect of the Invention

According to the present invention, there can be provided high-purity prasugrel hydrochloride with a reduced content of impurities such as the by-product CATP. In particular, the present invention enables the by-product CATP to be greatly reduced compared to other structurally similar by-products.

3A

Brief Description of the Drawings

Figure 1 is a liquid chromatography of the prasugrel hydrochloride obtained in Example 1;

Figure 2 is a liquid chromatography of the prasugrel hydrochloride obtained in Example 2; and

Figure 3 is a liquid chromatography of the prasugrel hydrochloride obtained in Reference Example 1.

Best Mode for Carrying Out the Invention

Compound (III) used as the starting material in step (i) of the present invention can be produced by the method described in International Publication No. WO96/11203.

Compound (V) used as the starting material in step (ii) of the present invention can be produced by the method described, for example, in International Publication No. WO96/11203.

A method embodying the present invention to produce high-purity prasugrel hydrochloride is as follows.

Step (i)

This step is a step which involves chlorinating compound (III) by adding a chlorinating agent optionally dropwise thereto in a solvent to produce compound (IV).

The chlorinating agent used in this step may be, for example, chlorine gas or sulfuryl chloride and is preferably chlorine gas.

The solvent used in this step is not particularly limited provided that it dissolves the starting material to some extent and does not inhibit the reaction. The solvent may be, for example, an ether solvent such as tetrahydrofuran, diethyl ether or dioxane; a halogenated solvent such as dichloromethane or 1,2-dichloroethane; an aromatic hydrocarbon solvent such as benzene, toluene or xylene; a nitrile solvent such as acetonitrile, propionitrile or benzonitrile; or an amide solvent such as dimethylformamide, dimethylacetamide or dimethylimidazolidone. Halogen solvents are preferred and dichloromethane is more preferred.

The amount of the chlorinating agent used in this step is typically 0.5 to 3 moles, preferably 0.8 to 2 moles, more preferably 0.9 to 1.5 moles based on 1 mole of compound (III).

When the chlorinating agent is added, optionally dropwise, in this step, the temperature of the reaction solution varies depending on the reagent, solvent, or the like; however, it is typically -20°C to 5°C, preferably -10°C to 5°C, more preferably -5°C to 5°C.

The time to add the chlorinating agent optionally dropwise in this step varies depending on the type and amount of the chlorinating agent. However, it is typically 30 minutes to 24 hours, preferably 1 hour to 12 hours, more preferably 1 hour to 6 hours.

The reaction temperature after the addition optionally dropwise of the chlorinating agent in this step varies depending on the reagent, solvent, or the like. However, it is typically -20°C to 5°C, preferably -10°C to 5°C, more preferably -5°C to 5°C.

The reaction time after the addition optionally dropwise of the chlorinating agent in this step varies depending on the reagent, solvent, reaction temperature, or the like. However, it is typically 30 minutes to 12 hours, preferably 1 hour to 6 hours, more preferably 1 hour to 3 hours.

After completion of the reaction in this step, compound (IV) may be isolated by a technique commonly used in the field of organic synthetic chemistry. The reaction liquid may also be directly used in the next step (ii) without isolation of compound (IV).

The temperature of post-treatment after the end of the reaction in this step is typically -20°C to 15°C, preferably -10°C to 15°C, more preferably 0°C to 15°C.

Step (ii)

This step is a step which involves producing compound (II) by reacting compound (IV) with compound (V) or a salt thereof in a solvent in the presence of a base.

The amount of compound (IV) in this step is typically 0.5 to 3 moles, preferably 0.8 to 2 moles, more preferably 0.9 to 1.2 moles based on 1 mole of compound (V).

The solvent used in this step is not particularly limited provided that it dissolves the starting material to some extent and does not inhibit the reaction. The solvent may be, for example, an ether solvent such as tetrahydrofuran, diethyl ether or dioxane; a

halogenated solvent such as dichloromethane or 1,2-dichloroethane; an aromatic hydrocarbon solvent such as benzene, toluene or xylene; a nitrile solvent such as acetonitrile, propionitrile or benzonitrile; or an amide solvent such as dimethylformamide, dimethylacetamide or dimethylimidazolidone. Ether solvents, halogenated solvents, nitrile solvents, or amide solvents are preferred and tetrahydrofuran, dichloromethane, acetonitrile, or dimethylacetamide is more preferred.

The base used in this step is not particularly limited. Tertiary amines are preferred, for example, trialkyl monoamines such as triethylamine, tributylamine or diisopropylethylamine; or trialkyl diamines such as diazabicyclooctane, diazabicycloundecene or tetramethylethyldiamine, more preferably trialkyl monoamines, still more preferably triethylamine, tributylamine or diisopropylethylamine.

The amount of the base used in this step is typically 0.5 to 3 moles, preferably 0.5 to 2 moles, more preferably 0.7 to 1.5 moles based on 1 mole of the compound (V).

In this step, a reaction-promoting effect is expected by allowing an ammonium salt or a quaternary ammonium salt to be present in the reaction system.

The reaction-promoting additive may be, for example, quaternary ammonium salts including tetraalkylammonium halides having alkyl groups having 1 to 20 carbons, such as tetramethylammonium chloride, tetramethylammonium bromide, tetraethylammonium chloride, tetraethylammonium bromide, tetrabutylammonium chloride or tetrabutylammonium bromide, or trialkylmonobenzylammonium halides having alkyl groups having 1 to 20 carbons, such as trimethylbenzylammonium chloride or triethylbenzylammonium chloride; alkali metal bromides including lithium bromide, sodium bromide, potassium bromide, or caesium bromide; or alkali metal iodides including lithium iodide, sodium iodide, potassium iodide, or caesium iodide. Tetraethylammonium bromide, tetrabutylammonium bromide, or sodium iodide is preferred.

The amount of the reaction-promoting additive used in this step is typically 0.01 to 5 moles, preferably 0.1 to 2 moles, based on 1 mole of compound (VI) for the quaternary ammonium salts and typically 0.001 to 0.6 mole, preferably 0.01 to 0.5 mole, based on 1 mole of compound (VI) for the alkali metal bromides or alkali metal iodides.

The reaction temperature in this step varies depending on the reagent, solvent, or the like. However, it is typically -20°C to 100°C, preferably -10°C to 70°C, more preferably 0°C to 60°C.

The reaction time in this step varies depending on the reagent, solvent, reaction temperature, or the like. However, it is typically 30 minutes to 24 hours, preferably 1 hour to 12 hours, more preferably 1 hour to 10 hours.

After completion of the reaction in this step, compound (II) may be isolated by a technique commonly used in the field of organic synthetic chemistry. The reaction liquid may also be directly used in the next step (iii) without isolation of compound (II). However, it is preferred that compound (II) is isolated and purified by recrystallization. This further reduces the content of the by-product CATP in prasugrel hydrochloride as the final product of the present invention, which can be expected to provide higher-purity prasugrel hydrochloride.

The solvent used for the recrystallization of compound (II) is not particularly limited provided that it dissolves compound (II) to some extent and does not react with compound (II). The solvent may be, for example, an ether solvent such as tetrahydrofuran, diethyl ether or dioxane; a halogenated solvent such as dichloromethane or 1,2-dichloroethane; an aromatic hydrocarbon solvent such as benzene, toluene or xylene; a nitrile solvent such as acetonitrile, propionitrile or benzonitrile; or an amide solvent such as dimethylformamide, dimethylacetamide or dimethylimidazolidone. Ether solvents or nitrile solvents are preferred and acetonitrile is more preferred.

The temperature during the recrystallization is typically 30°C to 80°C, preferably 40°C to 70°C, more preferably 40°C to 60°C. After dissolution, the solution is gradually cooled. It is preferred that a poor solvent (preferably water) is added thereto at 30°C, which is then cooled to -5°C to 10°C and stirred for 1 hour to 6 hours. A seed crystal may also be added as needed.

Step (iii)

This step is a step which involves acetylating compound (II) by reacting an acetylating agent therewith in a solvent in the presence of a base and an acylation catalyst to produce compound (I).

39

The acylation catalyst used in this step may be, for example, a 4-dialkylaminopyridine such as 4-dimethylaminopyridine, 4-diethylaminopyridine or 4-dipropylaminopyridine, and is preferably 4-dimethylaminopyridine.

The amount of the acylation catalyst used in this step is typically 0.1 to 10 mole% based on 1 mole of compound (II) and may be used in an excess amount.

The acetylating agent used in this step may be, for example, acetic anhydride or acetyl chloride, and is preferably acetic anhydride.

The amount of acetic anhydride used in this step is typically 1 to 10 moles, preferably 1 to 5 moles, based on 1 mole of compound (II).

The solvent used in this step is not particularly limited provided that it dissolves the starting material to some extent and does not inhibit the reaction. The solvent may be, for example, an ether solvent such as tetrahydrofuran, diethyl ether or dioxane; a halogenated solvent such as dichloromethane or 1,2-dichloroethane; an aromatic hydrocarbon solvent such as benzene, toluene or xylene; a nitrile solvent such as acetonitrile, propionitrile or benzonitrile; or an amide solvent such as dimethylformamide, dimethylacetamide or dimethylimidazolidone. Ether solvents, halogenated solvents, nitrile solvents, or amide solvents are preferred and tetrahydrofuran, dichloromethane, acetonitrile, or dimethylacetamide is more preferred.

The base used in this step is not particularly limited. Tertiary amines are preferred, for example, a trialkyl monoamine such as triethylamine, tributylamine or diisopropylethylamine, or a trialkyl diamine such as diazabicyclooctane, diazabicycloundecene or tetramethylethyldiamine, more preferably a trialkyl monoamine, still more preferably triethylamine.

The amount of the base used in this step is typically 1 to 10 moles, preferably 1 to 5 moles, based on 1 mole of compound (II).

The reaction temperature in this step varies depending on the reagent, solvent, or the like. However, it is typically -50°C to 50°C, preferably -30°C to 30°C, more preferably -20°C to 20°C.

The reaction time in this step varies depending on the reagent, solvent, reaction temperature, or the like. However, it is typically 30 minutes to 24 hours, preferably 1 hour to 12 hours, more preferably 1 hour to 6 hours.

After completion of the reaction in this step, compound (I) may be isolated by a technique commonly used in the field of organic synthetic chemistry. The reaction liquid may also be directly used in the next step (iv) without isolation of compound (I).

Step (iv)

This step is a step which involves producing prasugrel hydrochloride by adding hydrochloric acid optionally dropwise to compound (I) in a solvent.

In this step, the adding of the hydrochloric acid optionally dropwise may be carried out by adding the acid dropwise or adding it at one time or in two to several divided portions.

The solvent used in this step is not particularly limited provided that it dissolves the starting material to some extent and does not inhibit the reaction. The solvent may be, for example, an aliphatic hydrocarbon such as hexane, cyclohexane, heptane or ligroin, or petroleum ether; an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; an ether such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or diethylene glycol dimethyl ether; a ketone such as acetone, methyl ethyl ketone or diethyl ketone; an ester such as ethyl acetate, propyl acetate or butyl acetate; a carboxylic acid such as acetic acid or propionic acid; or a nitrile such as acetonitrile or propionitrile. Ethers, ketones, esters, carboxylic acids, or nitriles are preferred; tetrahydrofuran, dioxane, acetone, methyl ethyl ketone, ethyl acetate, acetic acid, or acetonitrile is more preferred; tetrahydrofuran, dioxane, acetic acid or acetone is still more preferred; and acetone is most preferred.

The reaction temperature in this step varies depending on the reagent, solvent, or the like. However, it is typically -20°C to 100°C, preferably 0°C to 70°C, more preferably 30°C to 60°C, most preferably 40°C to 55°C.

The reaction time in this step varies depending on the reagent, solvent, reaction temperature, or the like. However, it is typically 5 minutes to 10 hours, preferably 10 minutes to 5 hours.

A preferred embodiment of the step is a method which involves dissolving compound (I) in acetone, dropwise addition of half the necessary amount (typically, the necessary amount is equimolar to the thienopyridine form) of concentrated hydrochloric

acid to the solution at 0°C to 70°C (preferably 35°C to 60°C) over a period of 2 minutes to 10 minutes, adding a seed crystal as needed, followed by reaction at the same temperature for 30 minutes to 2 hours, and further dropwise addition of the remaining necessary amount of concentrated hydrochloric acid over a period of 30 minutes to 2 hours, followed by reaction at 0°C to 70°C (preferably 25°C to 55°C) for 1 hour to 3 hours.

After completion of the reaction in this step, prasugrel hydrochloride of the present invention is collected from the reaction mixture according to a conventional method. For example, the desired compound is obtained by collecting the precipitated crystal by filtration after completion of the reaction or distilling off the solvent after completion of the reaction. The desired compound obtained may be, if necessary, further purified by a conventional method, for example, recrystallization, reprecipitation, or chromatography.

Prasugrel hydrochloride of the present invention may be allowed to stand in the air or recrystallized to absorb water, thereby having an adsorbed water or becoming a hydrate; the water-containing compound is also encompassed by a prasugrel hydrochloride of the present invention. In addition, a solvate thereof containing any amount of a solvent is also encompassed by a prasugrel hydrochloride of the present invention.

The content of CATP in the prasugrel hydrochloride is measured by liquid chromatography and expressed in percentage by area (%) in terms of the content of CATP in free prasugrel.

The content of CATP in the high-purity prasugrel hydrochloride of the present invention is typically 0.3% or less, preferably 0.1% or less, more preferably 0.04% or less, still more preferably 0.03% or less, particularly preferably 0.02% or less.

The purity of the prasugrel hydrochloride, that is, the prasugrel content, can be measured as described for the CATP content.

The purity of a high-purity prasugrel hydrochloride according to the present invention is typically 95% or more, preferably 97% or more, more preferably 99% or more.

High-purity prasugrel hydrochloride obtained in the present invention is excellent in oral absorbability and metabolism-activating and platelet aggregation-inhibiting

3A

activity and weak in toxicity and further has good storage and handling stability, and therefore is useful as a medicine (preferably a prophylactic or therapeutic agent for diseases caused by thrombus or embolus (particularly, a therapeutic agent), more preferably a prophylactic or therapeutic agent for thrombosis or embolism (particularly, a therapeutic agent)). In addition, the medicine is preferably for use in warm-blooded animals, more preferably for use in humans.

When used as a therapeutic or prophylactic agent for the diseases, a high-purity prasugrel hydrochloride of the present invention can be administered per se or in a proper mixture with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or the like orally in the form of tablets, capsules, granules, powders, syrups, or the like or parenterally in the form of injections, suppositories, or the like.

These formulations are produced by well-known methods using additives including fillers (which may be, for example, organic fillers (e.g., sugar derivatives such as lactose, sucrose, glucose, mannitol, or sorbitol; starch derivatives such as corn starch, potato starch, α -starch, or dextrin; cellulose derivatives such as crystalline cellulose; gum Arabic; dextran; or pullulan); or inorganic fillers (e.g., silicate derivatives such as light anhydrous silicic acid, synthetic aluminum silicate, calcium silicate, or magnesium metasilicate aluminate; phosphates such as calcium hydrogenphosphate; carbonates such as calcium carbonate; or sulfates such as calcium sulfate.)), lubricants (which may be, for example, stearic acid; stearic acid metal salts such as calcium stearate or magnesium stearate; talc; waxes such as beeswax or spermaceti; boric acid; adipic acid; sulfates such as sodium sulfate; glycol; fumaric acid; sodium benzoate; D,L-leucine; laurylsulfates such as sodium lauryl sulfate or magnesium lauryl sulfate; silicates such as silicic anhydride or hydrated silicate; or a starch derivative as defined above), binders (which may be, for example, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, macrogol, or compounds similar to an excipient as defined above), disintegrators (which may be, for example, cellulose derivatives such as low-substituted hydroxypropyl cellulose, carboxymethyl cellulose, carboxymethyl cellulose calcium, or internally cross-linked carboxymethyl cellulose sodium; chemically modified starches/celluloses such as carboxymethyl starch, sodium carboxymethyl starch, or cross-linked polyvinylpyrrolidone; or a starch derivative as defined above), emulsifiers (which may be, for example, colloidal clays such as bentonite or veegum; metal

38

hydroxides such as magnesium hydroxide or aluminum hydroxide; anionic surfactants such as sodium lauryl sulfate or calcium stearate; cationic surfactants such as benzalkonium chloride; or nonionic surfactants such as polyoxyethylene alkyl ether, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, or a sucrose fatty acid ester), stabilizers (which may be, for example, para-hydroxybenzoic esters such as methylparaben or propylparaben; alcohols such as chlorobutanol, benzyl alcohol, or phenylethyl alcohol; benzalkonium chloride; phenols such as phenol, or cresol; thimerosal; dehydroacetic acid; or sorbic acid), corrigents (which may be, for example, commonly used sweeteners, acidulants or flavorings), and diluents.

The amount of use thereof may vary depending on symptoms, age, and the like, and it may be administered to an adult human once to seven times a day orally at a lower limit of 0.1 mg (preferably 1 mg) per dose and an upper limit of 1,000 mg (preferably 500 mg) per dose or intravenously at a lower limit of 0.01 mg (preferably 0.1 mg) per dose and an upper limit of 500 mg (preferably 250 mg) per dose, depending on the symptoms. Thus, the amount used per dose in a person 60 kg in weight is 0.0017 mg/kg (preferably 0.017 mg/kg) as a lower limit and 17 mg/kg (preferably 8.3 mg/kg) as an upper limit for oral administration and 0.00017 mg/kg (preferably 0.0017 mg/kg) as a lower limit and 8.3 mg/kg (preferably 4.2 mg/kg) as an upper limit for intravenous administration.

Examples

The present invention is described below in further detail with reference to Examples, Reference Examples, and a Test Example. However, the invention is not intended to be limited thereto.

Example 1

(1) 2-Fluoro- α -cyclopropylcarbonylbenzyl chloride (step (i))

A mixture of 100 g of cyclopropyl 2-fluorobenzyl ketone and 886 g of dichloromethane was stirred while cooling with ice to provide a mixed solution. Into the resultant mixed solution was blown 3.98 g (0.1 equivalent) of chlorine gas over a period of 20 minutes while the solution temperature was maintained to be not higher than 5°C, which was then stirred for 0.5 hour at the same temperature. Further, 39.8 g

31

(1 equivalent) of chlorine gas was blown thereinto over a period of 220 minutes at the same temperature, which was reacted by stirring for one hour at the same temperature.

After completion of the reaction, 236 g of a 3% sodium thiosulfate aqueous solution was added dropwise to the resultant reaction solution under stirring while the solution temperature was maintained to be not higher than 15°C. After the dropwise addition, the solution was stirred for 10 minutes and then subjected to a liquid-separating operation. The resultant organic layer was washed sequentially with 589 g of a precooled 8% sodium hydrogencarbonate aqueous solution and 168 g of precooled water and then concentrated under reduced pressure to provide 145 g of the title compound (pure content: 95.4 g, yield: 80%) in an oily form. During these operations, the solution temperature was kept at 0°C to 15°C.

(2) 2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(α -cyclopropylcarbonyl-2-fluorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (step (ii))

To a mixture of 115 g of 5,6,7,7a-tetrahydro-4H-thieno[3,2-c]pyridin-2-one p-toluenesulfonate, 60.7 g of tert-butyldimethylchlorosilane, and 277 g of dichloromethane was added 40.7 g of triethylamine, which was then stirred at 25°C for one hour to provide a mixed solution. To the mixed solution were added 78.1 g of the 2-fluoro- α -cyclopropylcarbonylbenzyl chloride obtained in (1), 70.8 g of triethylamine, and 1.57 g of sodium iodide, which were then reacted by stirring at 45°C for one hour and further at 52°C for 5 hours.

After completion of the reaction, to the resultant reaction solution was added a total amount of the phosphate buffer solution prepared by adding distilled water to 9.50 g of KH_2PO_4 and 0.95 g of $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ into a total weight of 358 g, which was then subjected to liquid-separating operation, followed by subjecting the aqueous layer to back extraction with 116 g of dichloromethane. The resultant organic layers were combined and concentrated under reduced pressure until the residue reached a volume of 218 mL. Thereto was added 476 g of acetonitrile, and the resultant mixture was then concentrated under reduced pressure until the residue reached a volume of 517 mL. To the resultant residue was added 238 g of acetonitrile, which was then stirred at 30°C for 30 minutes. Subsequently, 122 g of water was added thereto, which was then stirred at 0°C for 3 hours. The precipitated crystal was collected by filtration, washed with 69.0 g

40

of precooled acetonitrile, and dried under reduced pressure to provide 131 g of the title compound.

(3) 2-Acetoxy-5-(α -cyclopropylcarbonyl-2-fluorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (step (iii))

To a mixture of 15.0 g of 2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-(α -cyclopropylcarbonyl-2-fluorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine obtained in (2), 5.10 g of triethylamine, 41.3 mg of 4-dimethylaminopyridine, and 75 g of acetonitrile was added dropwise 3.90 g of an acetonitrile solution in which 4.13 g of acetic anhydride was dissolved, and the resultant mixture was reacted by stirring at 0°C for one hour.

After completion of the reaction, 50.6 g of cold water was added to the resultant reaction solution, which was then stirred at -15°C for 30 minutes. The precipitated crystal was collected by filtration, washed with a mixed solution of 15.1 g of acetonitrile and 11.9 g of water, and then dried under reduced pressure to provide 10.8 g of the title compound.

Melting point: 122 to 124°C.

(4) 2-Acetoxy-5-(α -cyclopropylcarbonyl-2-fluorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine hydrochloride (step (iv))

To 8.00 g of 2-acetoxy-5-(α -cyclopropylcarbonyl-2-fluorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine obtained in (3) and 398 mg of activated clay was added 43 g of acetone, and the resultant mixture was then stirred at 32°C. The reaction solution was filtered, the residue was washed with 4.41 g of acetone, and then 1.12 g of 36% concentrated hydrochloric acid was added dropwise to the solution at 52°C over a period of one minute. Thereto was added as a seed crystal 238 mg of crystal B2 obtained by the method described in Japanese Patent Laid-Open No. 2002-145883, which was then stirred at the same temperature for one hour. In addition, 1.07 g of 36% concentrated hydrochloric acid was added dropwise thereto over a period of one hour, which was then stirred at 40°C for 2 hours and further at 30°C for 1 hour. The precipitated crystal was collected by filtration, washed with 15.8 g of acetone, and dried under reduced pressure at 50°C for 5 hours to provide 8.03 g of the title compound.

Melting point: 194 to 197°C.

41

Example 2

(1) 2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(α -cyclopropylcarbonyl-2-fluorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (step (ii))

To 40.0 g of the compound (II) not subjected to a recrystallization operation, obtained in Example 1-(2) was added 252 g of acetonitrile, which was then stirred at 50°C for 10 minutes and cooled to 30°C. Subsequently, 40 g of water was added dropwise thereto at the same temperature over a period of 30 minutes, which was then cooled to 0°C and stirred at the same temperature for 3 hours. The precipitated crystal was collected by filtration, washed with 30 g of precooled acetonitrile, and dried under reduced pressure to provide 37.6 g of the title compound.

(2) 2-Acetoxy-5-(α -cyclopropylcarbonyl-2-fluorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (step (iii))

Using 22.5 g of 2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-(α -cyclopropylcarbonyl-2-fluorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine obtained in (1), reaction and post-treatment were performed according to Example 1 (3) to provide 16.4 g of the title compound.

Melting point: 122 to 124°C.

(3) 2-Acetoxy-5-(α -cyclopropylcarbonyl-2-fluorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine hydrochloride (step (iv))

Using 8.00 g of 2-acetoxy-5-(α -cyclopropylcarbonyl-2-fluorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine obtained in (2), reaction and post-treatment were performed according to Example 1 (4) to provide 8.01 g of the title compound.

Melting point: 192 to 196°C.

Reference Example 1

(1) 2-Fluoro- α -cyclopropylcarbonylbenzyl chloride (step (i))

A mixture of 100 g of cyclopropyl 2-fluorobenzyl ketone and 886 g of dichloromethane was stirred while cooling with ice to provide a mixed solution. Into the resultant mixed solution was blown 3.98 g (0.1 equivalent) of chlorine gas over a period of 20 minutes while the solution temperature was maintained to be not higher than 5°C, which was then stirred for 0.5 hour at the same temperature. In addition, 39.8 g (1 equivalent) of chlorine gas was blown thereinto at the same temperature over a

period of 220 minutes, and the solution temperature was then gradually raised to 20°C, followed by stirring for one hour for reaction.

After completion of the reaction, 500 mL of precooled water was added dropwise to the resultant reaction solution while stirring, which was then stirred for 10 minutes and subjected to a liquid-separating operation. The resultant organic layer was washed sequentially with 833 mL of a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution and 333 mL of water and then concentrated under reduced pressure to provide 129 g of the title compound (pure content: 96.1 g, yield: 81%) in an oily form.

(2) 2-Acetoxy-5-(α -cyclopropylcarbonyl-2-fluorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine hydrochloride (steps (ii) to (iv))

Using 105 g (pure content: 78.3 g) of 2-fluoro- α -cyclopropylcarbonylbenzyl chloride obtained in (1), reaction and post-treatment were performed according to each of Examples 1 (2) to (4) to provide 8.10 g of the title compound.

Melting point: 194 to 196°C.

Reference Example 2: (Production of Impurity CATP Standard)

(1) 5-Chloro-1-(2-fluorophenyl)pentan-2-one

To 5.00 g of cyclopropyl 2-fluorobenzyl ketone was added 25 mL of 36% concentrated hydrochloric acid, which was then stirred at 100°C for 2.5 hours. After the completion of reaction, the reaction solution was cooled, to which 50 mL of water and 50 mL of dichloromethane were then added for the liquid-separating operation. The resultant organic layer was washed with 50 mL of a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution, dried with anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure to provide 6.70 g of the title compound in an oily form.

(2) 1,5-Dichloro-1-(2-fluorophenyl)pentan-2-one

To 9.44 g of 5-chloro-1-(2-fluorophenyl)pentan-2-one obtained as described in (1) was added 63 mL of dichloromethane, into which 119 mL of chlorine gas was then blown over a period of one minute while the solution temperature was maintained at 15°C, followed by stirring at the same temperature for 0.5 hour. In addition, 1.19 L of chlorine gas was blown thereinto at the same temperature over a period of 10 minutes, which was then stirred at the same temperature for 1.5 hours for reaction.

After completion of the reaction, 22 mL of a 3% sodium sulfite aqueous solution was added to the resultant reaction solution for the liquid-separating operation. The resultant organic layer was washed sequentially with 56 mL of an 8% sodium hydrogencarbonate aqueous solution and 16 mL of water, dried with anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resultant residue was subjected to distillation under reduced pressure to provide 3.80 g of a fraction containing the desired compound (100°C to 105°C/48 Pa). In addition, the fraction was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: n-hexane/ethyl acetate = 19/1 (V/V)) to provide 1.21 g of the title compound.

(3) 2-Acetoxy-5-(5-chloro-1-(2-fluorophenyl)-2-oxopentyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine

Using 1.21 g of 1,5-dichloro-1-(2-fluorophenyl)pentan-2-one obtained in (2), reaction and post-treatment were performed according to Examples 1 (2) and (3) to provide 1.71 g of a crude material containing the title compound. In addition, the material was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: n-hexane/ethyl acetate = 5/1 → 3/1 (V/V)) to provide 0.77 g of the title compound in an oily form.

Mass spectrum (CI, m/z): 410 [M+H]⁺.

¹H-NMR spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.97-2.05 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.66-2.76 (m, 3H), 2.79 (t, J=5.4 Hz, 2H), 2.85-2.90 (m, 1H), 3.43-3.59 (m, 4H), 4.74 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H).

Test Example 1

(Method for Measuring Content of Prasugrel and CATP in Prasugrel Hydrochloride)

The contents of prasugrel and CATP in prasugrel hydrochloride was measured as described below.

In an acetonitrile-water mixed solution (7:3) was dissolved 150 mg of prasugrel hydrochloride to 100 mL. Under the following conditions, 10 μL of the solution was subjected to liquid chromatography for measurement.

Measurement conditions (liquid chromatography)

Detector: ultraviolet absorptiometer (detection wavelength: 240 nm)

429

Analytical Column: Cadenza CD-C18, inner diameter; 4.6 mm, length; 15 cm, particle size; 3 µm

Guard column: none

Column temperature: 40°C

Mobile phase: 0.01 mol/L potassium dihydrogenphosphate aqueous solution:tetrahydrofuran:acetonitrile = 13:5:2 (V/V/V)

Flow rate: 1.0 mL/min.

Table 1
(Content of CATP in Prasugrel Hydrochloride)

Content (%) of CATP in Prasugrel Hydrochloride	
Example 1	0.031
Example 2	0.014
Reference Example 1	0.042

The content of prasugrel and CATP are expressed in percentage by area (%) measured using the above liquid chromatography. The results of liquid chromatography of the prasugrel hydrochloride obtained in Examples 1 and 2 and Reference Example 1 are shown in Figures 1, 2 and 3, respectively.

The content of CATP in the final product prasugrel hydrochloride was distinctly lower in Examples 1 and 2, in which the addition of chlorine gas and the reaction thereafter in step (i) were performed at low temperature, than in Reference Example 1 in which the reaction after addition of chlorine gas was carried out at room temperature. The content of CATP in the final product prasugrel hydrochloride was also reduced more in Example 2, in which 2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-(α-cyclopropylcarbonyl-2-fluorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine obtained in step (ii) was purified by recrystallization, than in Example 1 in which the recrystallization was not performed.

AS

Industrial Applicability

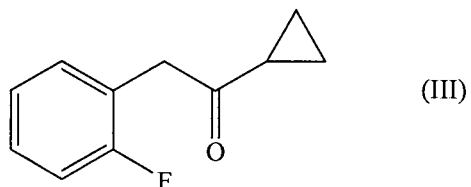
According to the present invention, high-purity prasugrel hydrochloride with a reduced content of impurities such as the by-product CATP and a method for producing the same are obtained.

46

CLAIMS

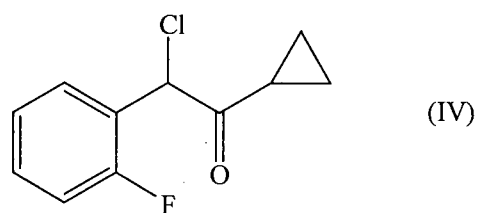
1. A method for producing prasugrel hydrochloride, comprising the steps of:

(i) chlorinating a compound represented by the formula:

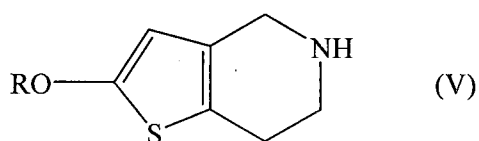


by adding a chlorinating agent optionally dropwise thereto in a solvent;

(ii) reacting the resultant compound represented by the formula:



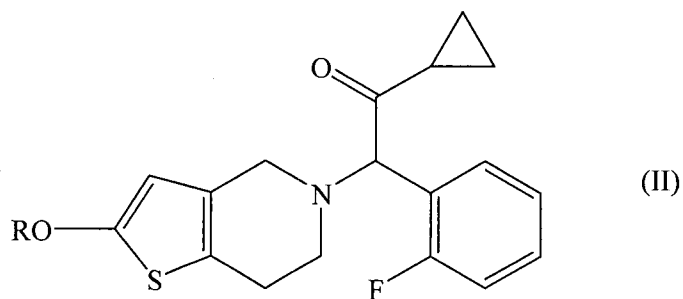
with a compound represented by the general formula:



wherein R represents a protecting group for a hydroxyl group,

or a salt thereof in a solvent in the presence of a base;

(iii) acetylating the resultant compound represented by the general formula:

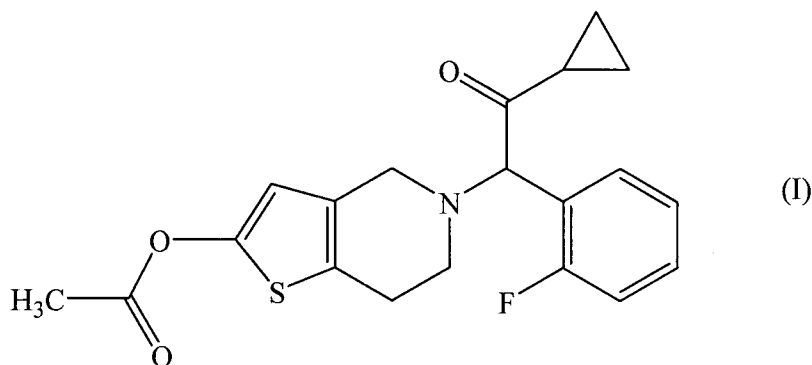


wherein R has the same meaning as above,

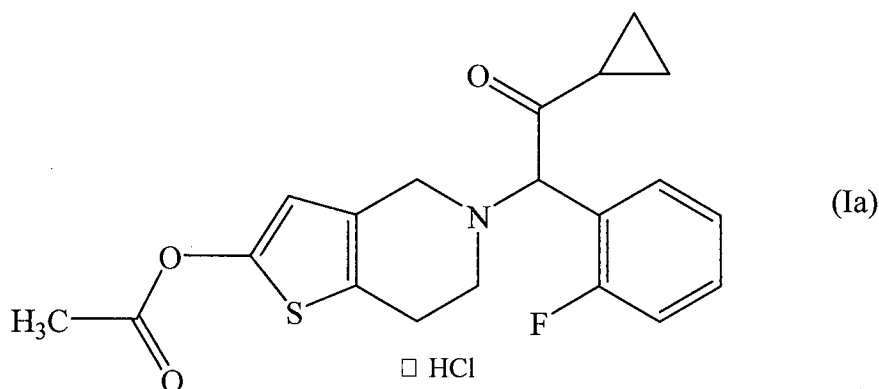
47

by reacting an acetylating agent therewith in a solvent in the presence of a base and an acylation catalyst; and

(iv) adding hydrochloric acid, optionally dropwise, to the resultant compound represented by the formula:



in a solvent, thereby producing prasugrel hydrochloride represented by the formula:



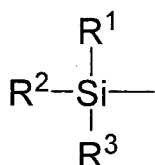
characterized in that, in step (i), the temperature during the addition, optionally dropwise, of the chlorinating agent is -20°C to 5°C and the reaction temperature after the addition, optionally dropwise, of the chlorinating agent is -20°C to 5°C.

2. A production method according to claim 1, characterized in that, in step (i), the temperature during the addition, optionally dropwise, of the chlorinating agent is -10°C to 5°C and the reaction temperature after the addition, optionally dropwise, of the chlorinating agent is -10°C to 5°C.

3. A production method according to claim 1, characterized in that, in step (i), the temperature during the addition, optionally dropwise, of the chlorinating agent is -5°C to 5°C and the reaction temperature after the addition, optionally dropwise, of the chlorinating agent is -5°C to 5°C.

28

4. A production method according to any one of claims 1 to 3, characterized in that the temperature of post-treatment after the end of the reaction in step (i) is -20°C to 15°C.
5. A production method according to any one of claims 1 to 3, characterized in that the temperature of post-treatment after the end of the reaction in step (i) is -10°C to 15°C.
6. A production method according to any one of claims 1 to 3, characterized in that the temperature of post-treatment after the end of the reaction in step (i) is 0°C to 15°C.
7. A production method according to any one of claims 1 to 6, wherein the chlorinating agent is chlorine gas.
8. A production method according to any one of claims 1 to 7, wherein R is a group represented by the general formula:



- wherein R¹, R² and R³ independently represent an alkyl group having 1 to 10 carbons or an aryl group.
9. A production method according to claim 8, wherein R¹, R² and R³ independently represent an alkyl group having 1 to 5 carbons or a phenyl group.
 10. A production method according to any one of claims 1 to 7, wherein R is a tert-butyldimethylsilyl group.
 11. A production method according to any one of claims 1 to 10, characterized in that the resultant compound represented by the general formula (II) is recrystallized from ethers or nitriles in step (ii).
 12. A production method according to any one of claims 1 to 10, characterized in that the resultant compound represented by the general formula (II) is recrystallized from acetonitrile in step (ii).
 13. A production method according to any one of claims 1 to 12, wherein the acetylating agent is acetic anhydride.
 14. A production method according to any one of claims 1 to 13, characterized in that the resultant compound represented by the formula (I) obtained in step (iii) is used in the next step (iv) without purification.

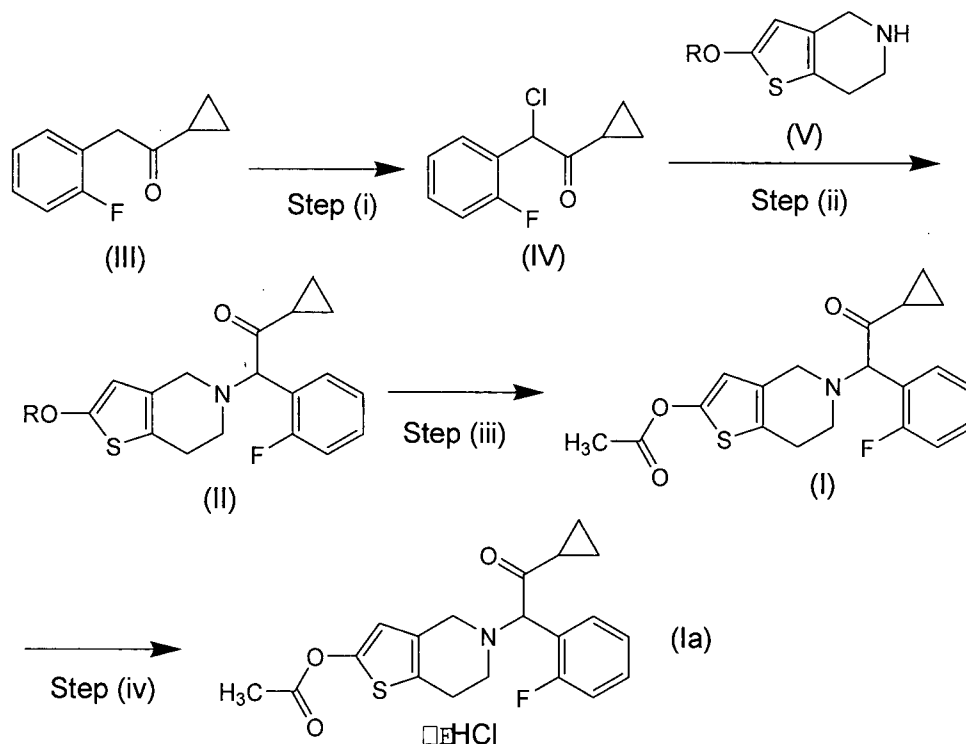
49

15. Prasugrel hydrochloride characterized by containing 0.3% or less of CATP, produced by a production method according to any one of claims 1 to 14.
16. Prasugrel hydrochloride characterized by containing 0.1% or less of CATP, produced by a production method according to any one of claims 1 to 14.
17. Prasugrel hydrochloride characterized by containing 0.04% or less of CATP, produced by a production method according to any one of claims 1 to 14.
18. Prasugrel hydrochloride characterized by containing 0.03% or less of CATP, produced by a production method according to any one of claims 1 to 14.
19. Prasugrel hydrochloride characterized by containing 0.02% or less of CATP, produced by a production method according to any one of claims 1 to 14.
20. Prasugrel hydrochloride characterized by containing 0.3% or less of CATP.
21. Prasugrel hydrochloride characterized by containing 0.1% or less of CATP.
22. Prasugrel hydrochloride characterized by containing 0.04% or less of CATP.
23. Prasugrel hydrochloride characterized by containing 0.03% or less of CATP.
24. Prasugrel hydrochloride characterized by containing 0.02% or less of CATP.
25. A pharmaceutical composition comprising a prasugrel hydrochloride according to any one of claims 15 to 24 as an active ingredient.
26. A prophylactic or therapeutic agent for use in warm-blooded animals for diseases caused by thrombus or embolus, comprising a prasugrel hydrochloride according to any one of claims 15 to 24 as an active ingredient.
27. A prophylactic or therapeutic agent for use in humans for thrombosis or embolism, comprising a prasugrel hydrochloride according to any one of claims 15 to 24 as an active ingredient.

50

ABSTRACT

An object of the present invention is to provide prasugrel hydrochloride with a reduced content of CATP, and the like.

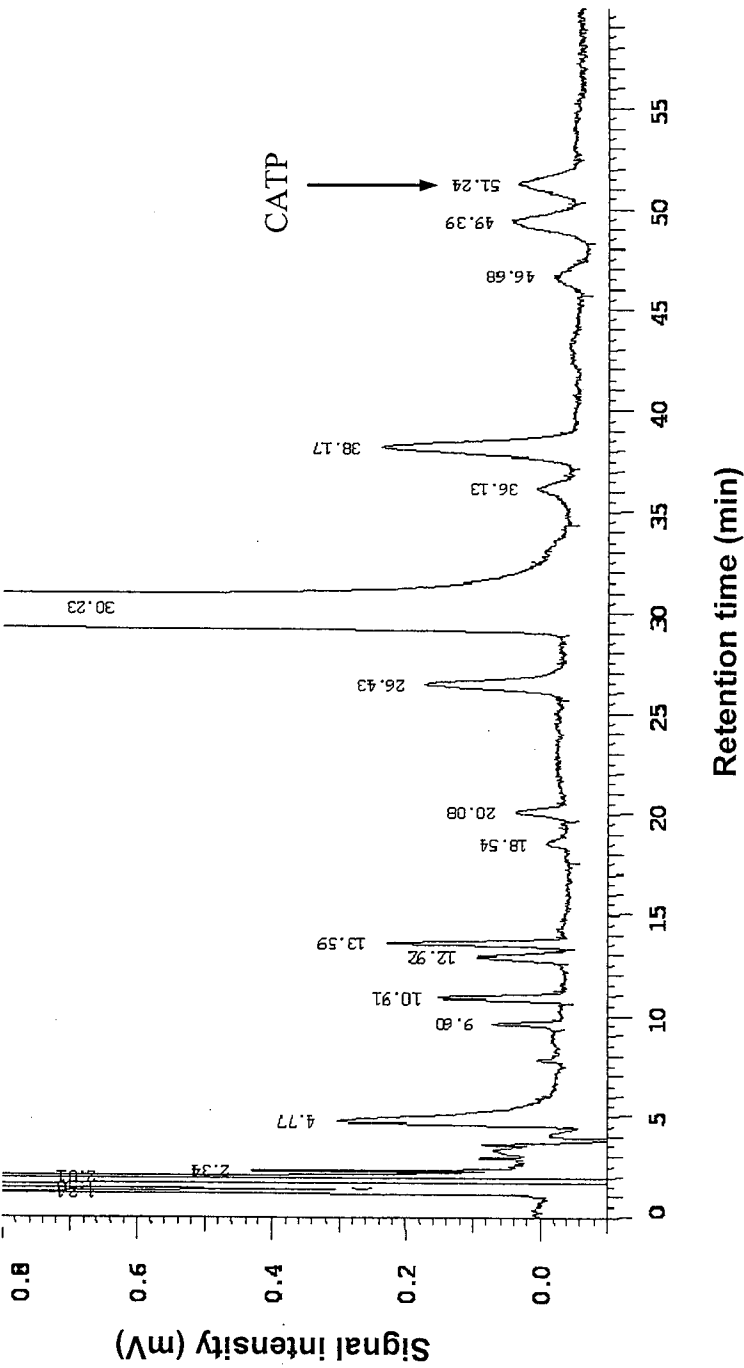


In the formulae, R represents a protecting group for a hydroxyl group.

A method for producing prasugrel hydrochloride represented by the above formula is provided, characterized by comprising, in step (i), controlling, at low values, the temperature during the addition, optionally dropwise, of a chlorinating agent and the reaction temperature after the addition, optionally dropwise, of the chlorinating agent.

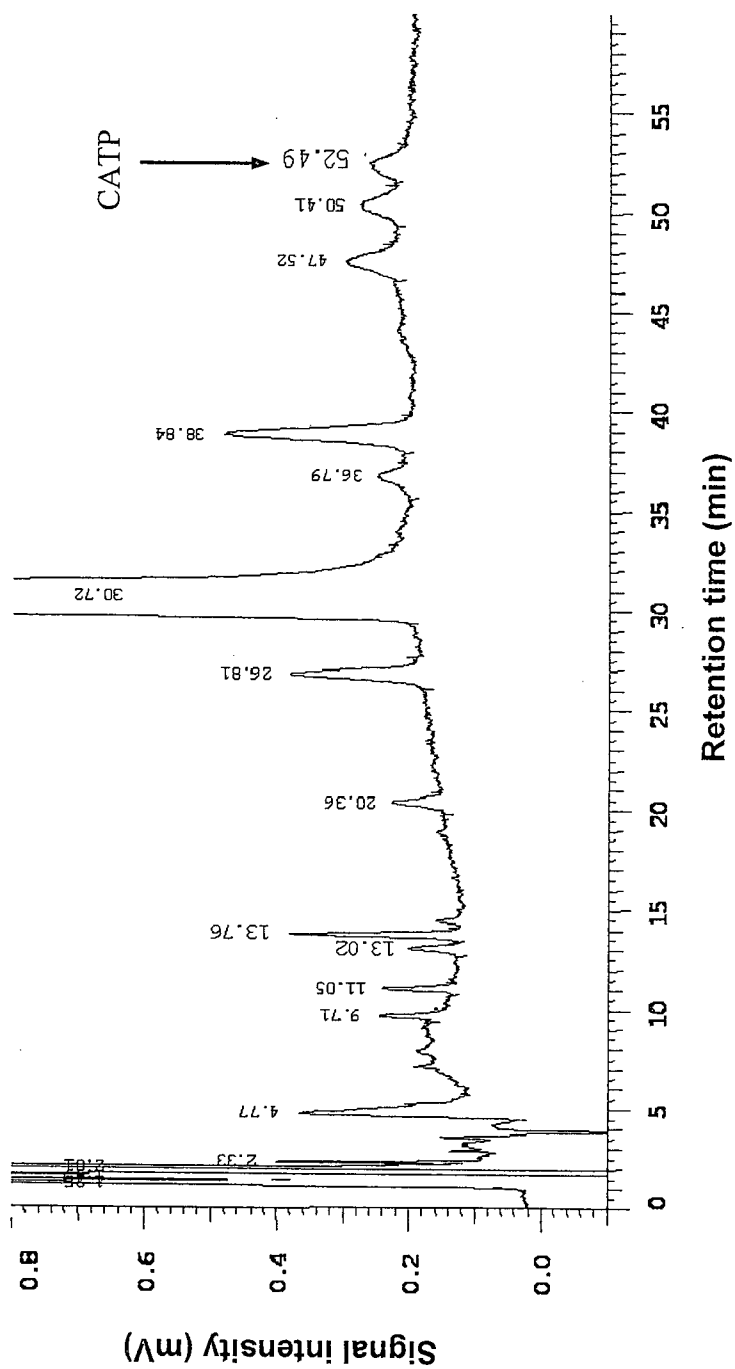
51

[Figure 1]

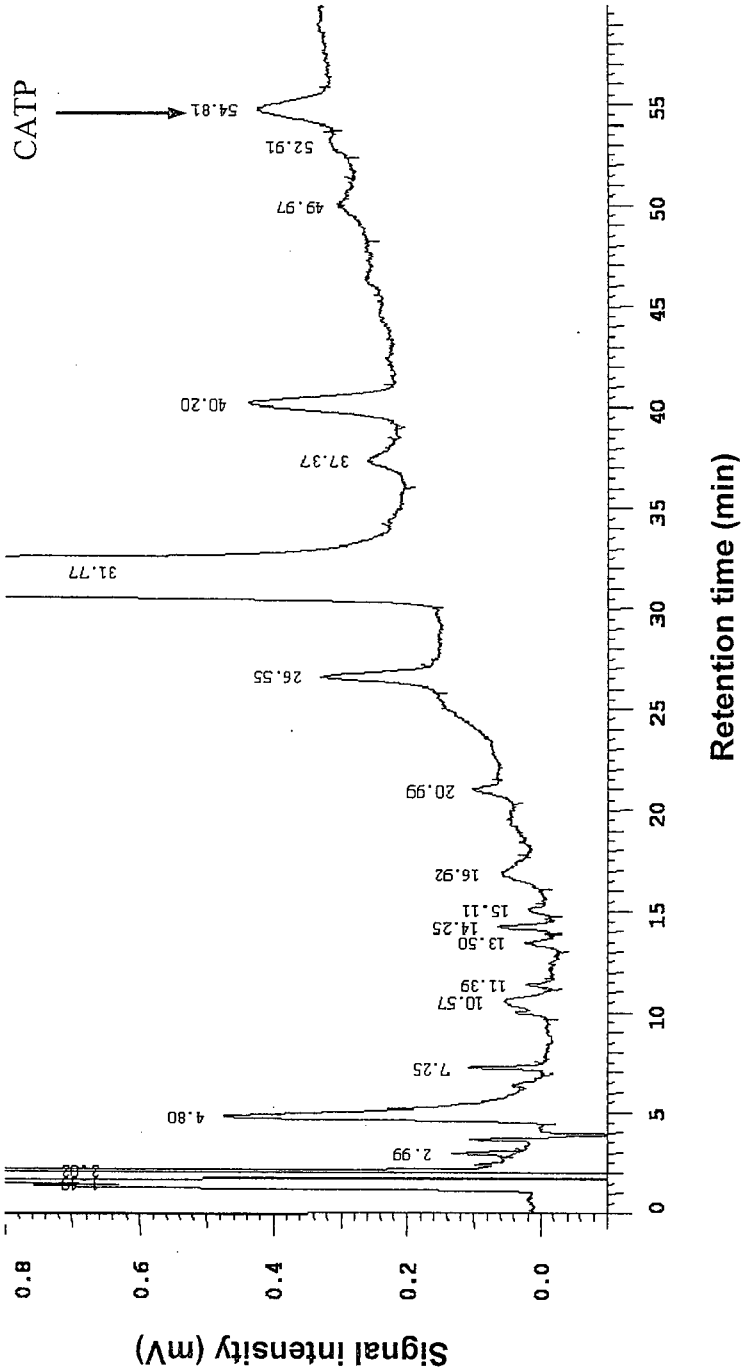


52

[Figure 2]



[Figure 3]



51

METODO PARA LA PRODUCCION DE CLORHIDRATO DE PRASUGREL
DE ALTA PUREZA

CAMPO DE LA INVENCION

5

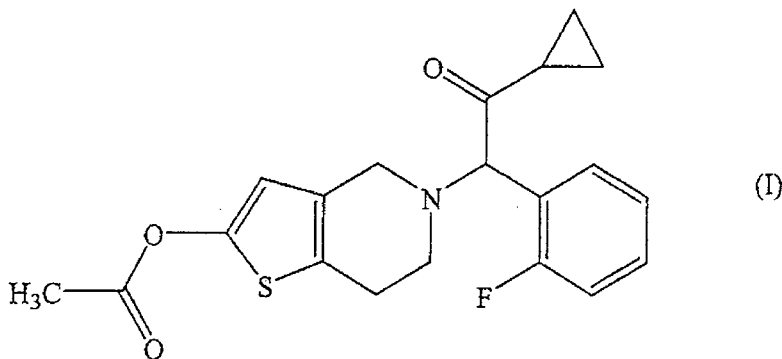
La presente invención se refiere a un método para la producción de clorhidrato de prasugrel de alta pureza.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

El compuesto que tiene la fórmula:

15



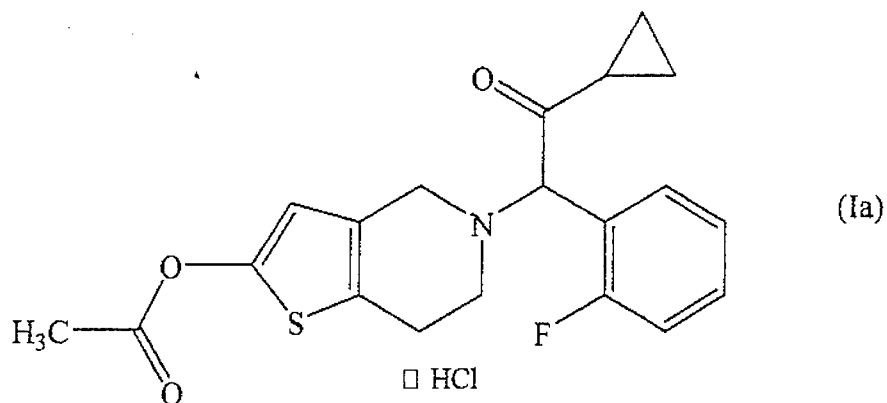
se conoce bien como prasugrel. Prasugrel y cada una de sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo se conoce bien por tener una actividad de inhibición de agregación de plaquetas y son útiles como un ingrediente activo de una medicina (particularmente, un agente anti-trombótico o anti-embólico) (Documento de Patente 1 ó 2). Sin embargo, el uso de prasugrel o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una medicina ha requerido una técnica para la producción de prasugrel o una sal farmacéuticamente aceptable de una alta pureza.

25

Clorhidrato de prasugrel representado por la fórmula:

SS

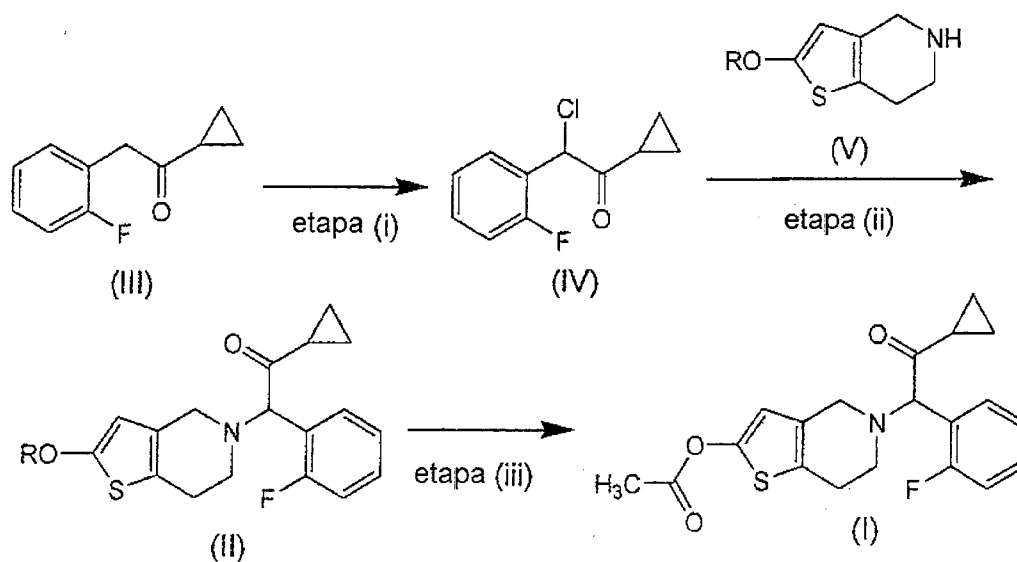
5



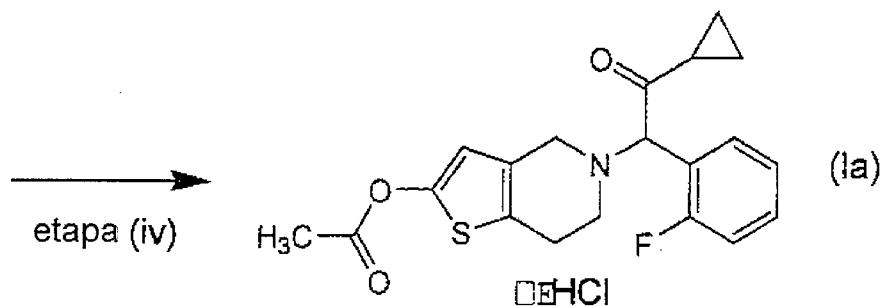
se puede producir por medio del siguiente método de producción. El Documento de Patente 3 describe las etapas (i) a (iii), y el Documento de Patente 2 describe la etapa (iv). Sin embargo, ninguno de estos Documentos

10 de Patente describe el producto secundario CATP.

15



20



25

En las fórmulas, R representa un grupo protector para el grupo hidroxilo.

Documento de Patente 1: Patente Japonesa abierta a consulta por el público No. Hei6-41139.

Documento de Patente 2: Patente Japonesa abierta a consulta por el público No. 2002-145883.

Documento de Patente 3: Publicación Internacional No. WO96/11203.

5

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Problemas a ser resueltos por la invención

Los presentes inventores han encontrado que la producción a
10 gran escala de clorhidrato de prasugrel mediante el método anterior causa que el producto final se contamine con el producto secundario CATP que no se había conocido previamente.

Un objetivo de la presente invención es proveer un método para la producción de clorhidrato de prasugrel de alta pureza con un contenido
15 reducido de productos secundarios tales como CATP.

Medios para resolver los problemas

Como un resultado de estudios intensivos en un método para la producción de clorhidrato de prasugrel de alta pureza con un contenido
20 reducido de impurezas tales como el producto secundario CATP; los presentes inventores han encontrado que la temperatura de reacción se puede controlar en la etapa de cloración como la etapa (i) del método de producción anterior para reducir el contenido del producto secundario CATP en clorhidrato de prasugrel como el compuesto deseado final. Por medio de lo
25 cual, la presente invención se ha llevado a cabo.

Para condiciones de reacción en la etapa de cloración como la etapa (i), la Publicación Internacional No. WO96/11203 describe en los ejemplos de referencia 12-1 y 12-2 que un agente de cloración se "añade a

gotas mientras la temperatura del líquido se mantiene a menos de 5°C. Después de que la temperatura del líquido se incrementa gradualmente a la temperatura ambiente (20°C), la mezcla se deja reaccionar bajo agitación durante 1.5 horas". De este modo, la temperatura de reacción después de la

5 adición, opcionalmente a gotas, del agente de cloración previamente se ha considerado que sea preferiblemente la temperatura ambiente o una temperatura más alta. Por el contrario, la presente invención ha permitido una reducción del contenido del producto secundario CATP en el compuesto final deseado clorhidrato de prasugrel mediante el control a valores bajos de la

10 temperatura de reacción después de la adición, opcionalmente a gotas, del agente de cloración así como la temperatura durante la adición, opcionalmente a gotas, de agente de cloración.

La presente invención provee un método para la producción de clorhidrato de prasugrel, caracterizado por el control de la temperatura de

15 reacción en la etapa (i) de las etapas de producción anteriores (i) a (iv); el clorhidrato de prasugrel de alta pureza obtenido por el método de producción; una composición farmacéutica (particularmente, un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades causadas por trombos o émbolos) que contiene el clorhidrato de prasugrel de alta pureza como un ingrediente activo;

20 uso del clorhidrato de prasugrel de alta pureza con el propósito de producir la composición farmacéutica anterior; y un método profiláctico o terapéutico para enfermedades (particularmente, trombosis o embolismo) que involucra la administración a animales de sangre caliente (particularmente, humanos) la composición farmacéutica anterior que contiene una cantidad

25 farmacológicamente efectiva de clorhidrato de prasugrel de alta pureza.

La presente invención es:

(1) Un método para la producción de clorhidrato de prasugrel, que comprende las etapas de:

SA

(i) cloración del compuesto (III) al agregar un agente de cloración opcionalmente a gotas a este en un solvente;

(ii) reacción del compuesto resultante (IV) con el compuesto (V) o una sal del mismo en un solvente en presencia de una base;

5 (iii) acetilación del compuesto resultante (II) mediante la reacción de un agente de acetilación con este en un solvente en presencia de una base y un catalizador de acilación; y

(iv) adición a gotas y adición del ácido clorhídrico al compuesto resultante (I) en un solvente, con lo cual se produce clorhidrato de prasugrel.

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

(2) Un método de producción como se describe en el ítem (1),
15 caracterizado porque, en la etapa (i), la temperatura durante la adición, opcionalmente a gotas, del agente de cloración es -10°C a 5°C y la temperatura de reacción después de la adición, opcionalmente a gotas, del agente de cloración es -10°C a 5°C ;

(3) Un método de producción como el descrito en el ítem (1),
20 caracterizado porque, en la etapa (i), la temperatura durante la adición, opcionalmente a gotas, del agente de cloración es -5°C a 5°C y la temperatura de reacción después de la adición, opcionalmente a gotas, del agente de cloración es -5°C a 5°C ;

(4) Un método de producción como el descrito en cualquiera de
25 los ítems (1) a (3), caracterizado porque la temperatura del post-tratamiento después del final de la reacción en la etapa (i) es -20°C a 15°C ;

(5) Un método de producción como el descrito en cualquiera de los ítems (1) a (3), caracterizado porque la temperatura de post-tratamiento

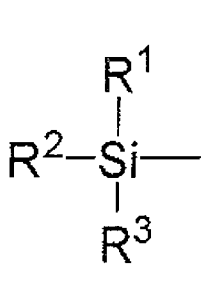
después del final de la reacción en la etapa (i) es -10°C a 15°C;

(6) Un método de producción como el descrito en cualquiera de los ítems (1) a (3), caracterizado porque la temperatura de post-tratamiento después del final de la reacción en la etapa (i) es 0°C a 15°C;

5 (7) Un método de producción como se describe en cualquiera de los ítems (1) a (6), en donde el agente de cloración es gas de cloro;

(8) Un método de producción como se describe en cualquiera de los ítems (1) a (7), en donde R es un grupo representado por la fórmula general:

10



en donde R¹, R² y R³ representan independientemente un grupo alquilo que tiene 1 a 10 carbonos o un grupo arilo;

15 (9) Un método de producción como el descrito en el ítem (8), en donde R¹, R² y R³ representan independientemente un grupo alquilo que tiene 1 a 5 carbonos o un grupo fenilo;

(10) Un método de producción como el descrito en cualquiera de los ítems (1) a (7), en donde R es un grupo terc-butildimetilsililo;

20 (11) Un método de producción como el descrito en cualquiera de los ítems (1) a (10), caracterizado porque el compuesto resultante (II) se recrystaliza de éteres o nitrilos en la etapa (ii);

(12) Un método de producción como el descrito en cualquiera de los ítems (1) a (10), caracterizado porque el compuesto resultante (II) se
25 recrystaliza de acetonitrilo en la etapa (ii);

(13) Un método de producción como el descrito en cualquiera de los ítems (1) a (12), en donde el agente de acetilación es anhídrido acético;

(14) Un método de producción como el descrito en cualquiera de

los ítems (1) a (13), caracterizado porque el compuesto resultante (I) obtenido en la etapa (iii) se usa en la siguiente etapa (iv) sin purificación;

(15) Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.3% o menos de CATP, producido a través de un método de producción como se describe en cualquiera de los ítems (1) a (14);

(16) Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.1% o menos de CATP, producido vía un método de producción como se describe en cualquiera de los ítems (1) a (14);

(17) Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.04% o menos de CATP, producido por un método de producción como se describe en cualquiera de los ítems (1) a (14);

(18) Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.03% o menos de CATP, producido por un método de producción como se describe en cualquiera de los ítems (1) a (14);

(19) Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.02% o menos de CATP, producido a través de un método de producción como se describe en cualquiera de los ítems (1) a (14);

(20) Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.3% o menos de CATP;

(21) Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.1% o menos de CATP;

(22) Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.04% o menos de CATP;

(23) Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.03% o menos de CATP;

(24) Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.02% o menos de CATP;

(25) Una composición farmacéutica que comprende un

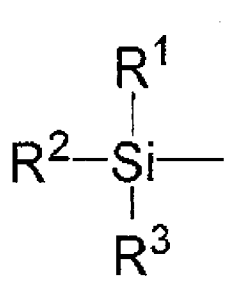
clorhidrato de prasugrel como se describe en cualquiera de los ítems (15) a (24) como un ingrediente activo;

(26) Un agente profiláctico o terapéutico para usarse en animales de sangre caliente para enfermedades causadas por trombos o émbolos, que
5 comprende un clorhidrato de prasugrel descrito en cualquiera de los ítems (15) a (24) como un ingrediente activo; o

(27) Un agente profiláctico o terapéutico para usarse en humanos para trombosis o embolismo, que comprende un clorhidrato de prasugrel como se describe en cualquiera de los ítems (15) a (24) como un
10 ingrediente activo.

De acuerdo a la presente invención, el "grupo protector para un grupo hidroxilo" no es particularmente limitado siempre y cuando pueda proteger establemente el grupo hidroxilo en la reacción, y se refiere específicamente a un grupo protector capaz de ser escindido por una etapa
15 química tal como hidrogenólisis, hidrólisis, electrolisis y fotólisis. El grupo protector puede ser, por ejemplo, un grupo acilo alifático incluyendo un grupo alcanilo tal como un grupo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, pivaloilo, valerilo, isovalerilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, 3-metilnonanoilo, 8-metilnonanoilo, 3-etiloctanoilo, 3,7-dimetiloctanoilo,
20 undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, 1-metilpentadecanoilo, 14-metilpentadecanoilo, 13,13-dimetiltetradecanoilo, heptadecanoilo, 15-metilhexadecanoilo, octadecanoilo, 1-metilheptadecanoilo, nonadecanoilo, eicosanoilo o henaicosanoilo, un grupo alquilcarbonilo sustituido con un grupo carboxi, tal como un grupo succinoilo, glutaroilo o adipoilo, un grupo alquilcarbonilo sustituido con un o unos átomos
25 de halógeno, tal como un grupo cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo, un grupo hidrocarburo-carbonilo cíclico saturado tal como un grupo ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo,

ciclohexilcarbonilo, cicloheptilcarbonilo o ciclooctilcarbonilo, un grupo alquilcarbonilo sustituido con un grupo alcoxi inferior, tal como un grupo metoxiacetilo, o un grupo alquilcarbonilo insaturado tal como un grupo (E)-2-metil-2-butenilo; un grupo acilo aromático incluyendo un grupo arilcarbonilo tal como un grupo benzoilo, α -naftoilo, β -naftoilo, piridoilo, tienoilo o furoilo, un grupo halogenoarilcarbonilo tal como un grupo 2-bromobenzoilo o 4-clorobenzoilo, un grupo arilcarbonilo sustituido con un o unos grupos alquilo inferior, tales como un grupo 2,4,6-trimetilbenzoilo o 4-toluoilo, un grupo arilcarbonilo alcoxlado inferior tal como un grupo 4-anisoilo, un grupo arilcarbonilo sustituido con un grupo carboxi, tal como un grupo 2-carboxibenzoilo, 3-carboxibenzoilo o 4-carboxibenzoilo, un grupo arilcarbonilo nitrado tal como un grupo 4-nitrobenzoilo o 2-nitrobenzoilo, un grupo arilcarbonilo sustituido con un alcoxicarbonilo inferior, tal como un grupo 2-(metoxycarbonil)benzoilo, o un grupo arilcarbonilo sustituido con un arilo, tal como un grupo 4-fenilbenzoilo; un grupo carboniloxialquilo incluyendo un grupo oxodioxolenilmetilo tal como un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo o (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo; un residuo de sal de éster medio de ácido succínico; un residuo de sal de éster de ácido fosfórico; un residuo de formación de éster tal como un aminoácido; un grupo carbamoilo; un grupo carbamoilo sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior; un grupo carboniloxialquiloxicarbonilo tal como un grupo pivaloilo oximetiloxicarbonilo; o un grupo sililo tal como un grupo trimetilsililo, trietilsililo, tripropilsililo, triisopropilsililo, terc-butildimetilsililo o terc-butildifenilsililo. Entre estos grupos de protección, los grupos sililo son los preferidos; más preferido es un grupo representado por la fórmula general:



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

De acuerdo a la presente invención, el “grupo alquilo que tiene 1
10 a 10 carbonos” puede ser un grupo alquilo de cadena recta o ramificado que tiene de 1 a 10 carbonos, tal como, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo (incluyendo un isómero del mismo), un grupo butilo (incluyendo cada isómero del mismo), un grupo pentilo (incluyendo cada isómero del mismo), un grupo hexilo (incluyendo cada isómero del mismo), un
15 grupo heptilo (incluyendo cada isómero del mismo), un grupo octilo (incluyendo cada isómero del mismo), un grupo nonilo (incluyendo cada isómero del mismo), o un grupo decilo (incluyendo cada isómero del mismo). Preferiblemente, es un grupo alquilo que tiene 1 a 5 carbonos; más preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo (incluyendo
20 un isómero del mismo), o un grupo butilo (incluyendo cada isómero del mismo); y aún más preferiblemente un grupo metilo o un grupo terc-butilo.

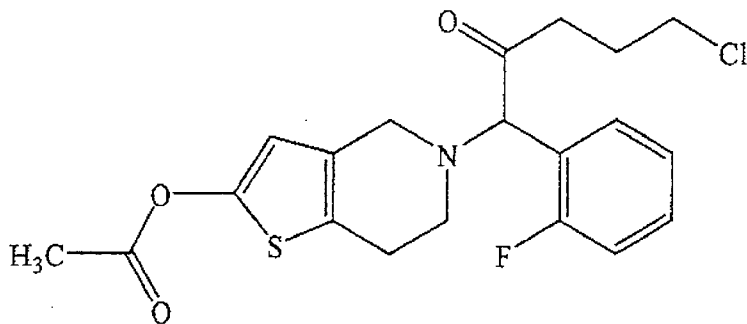
De acuerdo a la presente invención, el “grupo arilo” es, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo tolilo, un grupo xililo, un grupo bifenilo, un grupo naftilo, un grupo antrilo, o un grupo fenantrilo, y es preferiblemente un
25 grupo arilo que tiene de 6 a 8 carbonos, más preferiblemente un grupo fenilo.

El compuesto de la presente invención puede tener un carbono asimétrico en la molécula; pueden existir isómeros ópticos (incluyendo diastereómeros) basados en este, que también se incluyen por el compuesto

de la presente invención.

De acuerdo a la presente invención, una sal del compuesto (V) puede ser, por ejemplo, una sal de ácido mineral tal como un clorhidrato o sulfato; un sulfonato orgánico tal como por ejemplo un p-toluenosulfonato o metanosulfonato; o un carboxilato orgánico tal como un acetato o propionato. Sales de ácido mineral o sulfonatos orgánicos se prefieren y un clorhidrato o un p-toluenosulfonato es más preferido.

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



Existe un carbono asimétrico en CATP de acuerdo a la presente invención e isómeros ópticos pueden estar presentes con base en este; cualquiera de los isómeros y mezclas de los mismos también se incluyen por CATP de acuerdo a la presente invención.

Efecto de la invención

De acuerdo a la presente invención, se puede proveer el clorhidrato de prasugrel de alta pureza con un contenido reducido de impurezas tales como el producto secundario CATP. En particular, la presente invención permite que el producto secundario CATP se reduzca grandemente en comparación a otros productos secundarios similares estructuralmente.

ES

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es una cromatografía líquida del clorhidrato de prasugrel obtenido en el ejemplo 1;

5 La figura 2 es una cromatografía líquida del clorhidrato de prasugrel obtenido en el ejemplo 2; y

La figura 3 es una cromatografía líquida del clorhidrato de prasugrel obtenido en el ejemplo de referencia 1.

10

MODALIDAD PREFERIDA DE LA INVENCION

El compuesto (III) usado como el material de inicio en la etapa (i) de la presente invención se puede producir por el método descrito en la Publicación Internacional No. WO96/11203.

15

El compuesto (V) usado como el material de inicio en la etapa (ii) de la presente invención se puede producir por el método descrito, por ejemplo, en la Publicación Internacional No. WO96/11203.

Un método que incorpora la presente invención para producir el clorhidrato de prasugrel de alta pureza es como sigue.

20

Etapas (i)

Esta etapa es una etapa que involucra la cloración del compuesto (III) al agregar un agente de cloración opcionalmente a gotas a esto en un solvente para producir el compuesto (IV).

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

El solvente usado en esta etapa no es particularmente limitado siempre que éste disuelva el material de inicio en algún grado y no inhiba la reacción. El solvente puede ser, por ejemplo, un solvente éter tal como

66

tetrahidrofurano, dietil éter o dioxano; un solvente hidrogenado tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano; un solvente hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un solvente nitrilo tal como acetonitrilo, propionitrilo o benzonitrilo; o un solvente amida tal como dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetilimidazolidona. Se prefieren solventes halógeno y diclorometano es más preferido.

La cantidad del agente de cloración usado en esta etapa normalmente es 0.5 a 3 moles, preferiblemente 0.8 a 2 moles, más preferiblemente 0.9 a 1.5 moles con base en 1 mol de compuesto (III).

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

El tiempo para agregar el agente de cloración opcionalmente a gotas en esta etapa varía dependiendo en el tipo y cantidad del agente de cloración. Sin embargo, normalmente es de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente 1 hora a 12 horas, más preferiblemente 1 hora a 6 horas.

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

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

Después de la terminación de la reacción en esta etapa, el compuesto (IV) se puede aislar mediante una técnica comúnmente usada en

b)

el campo de la química sintética orgánica. El líquido de reacción también se puede usar directamente en la siguiente etapa (ii) sin aislamiento del compuesto (IV).

La temperatura de post-tratamiento después del final de la
5 reacción en esta etapa es típicamente de -20°C a 15°C , preferiblemente -10°C a 15°C , más preferiblemente 0°C a 15°C .

Etapas (ii)

Esta etapa es una etapa que involucra producir el compuesto (II)
10 al hacer reaccionar el compuesto (IV) con el compuesto (V) o una sal del mismo en un solvente en la presencia de una base.

La cantidad de compuesto (IV) en esta etapa es usualmente de 0.5 a 3 moles, preferiblemente de 0.8 a 2 moles, más preferiblemente de 0.9 a 1.2 moles basada en 1 mol de compuesto (V).

15 El solvente usado en esta etapa no es particularmente limitado siempre y cuando este disuelva el material de inicio en algún grado y no inhiba la reacción. El solvente puede ser, por ejemplo, un solvente de éter tal como tetrahidrofurano, dietil éter o dioxano; un solvente halogenado tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano; un solvente de hidrocarburo aromático tal
20 como benceno, tolueno o xileno; un solvente de nitrilo tal como acetonitrilo, propionitrilo o benzonitrilo; o un solvente de amida tal como dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetilimidazolidona. Solventes de éter, solventes halogenados, solventes de nitrilo, o solventes de amida son preferidos y tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, o dimetilacetamida son más
25 preferidos.

La base usada en esta etapa no es particularmente limitada. Son preferidas aminas terciarias, por ejemplo, monoaminas de trialquilo tal como trietilamina, tributilamina o diisopropiletilamina; o trialquil diaminas tal como

68

diazabicyclooctano, diazabicycloundeceno o tetrametiletildiamina, más preferiblemente trialquil monoaminas, aún más preferiblemente trietilamina, tributilamina o diisopropiletilamina.

La cantidad de la base usada en esta etapa es usualmente de 5 0.5 a 3 moles, preferiblemente de 0.5 a 2 moles, más preferiblemente de 0.7 a 1.5 moles basada en 1 mol del compuesto (V).

En esta etapa, un efecto de promoción de reacción se espera al dejar una sal de amonio o una sal de amonio cuaternario estar presente en el sistema de reacción.

10 El aditivo de promoción de reacción puede ser, por ejemplo, sales de amonio cuaternario incluyendo haluros de tetraalquilamonio que tienen grupos alquilo que tienen de 1 a 20 carbonos, tal como cloruro de tetrametilamonio, bromuro de tetrametilamonio, cloruro de tetraetilamonio, bromuro de tetraetilamonio, cloruro de tetrabutilamonio o bromuro de 15 tetrabutilamonio, o haluros de trialquilmonobencilamonio que tienen grupos alquilo que tienen de 1 a 20 carbonos, tal como cloruro de trimetilbencilamonio o cloruro de trietilbencilamonio; bromuros de metal alcalino incluyendo bromuro de litio, bromuro de sodio, bromuro de potasio, o bromuro de cesio, o yoduros de metal alcalino incluyendo yoduro de litio, yoduro de sodio, yoduro 20 de potasio, o yoduro de cesio. Se prefiere bromuro de tetraetilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, o yoduro de sodio.

La cantidad de aditivo de promoción de reacción usado en esta etapa es usualmente de 0.01 a 5 moles, preferiblemente de 0.1 a 2 moles, basada en 1 mol del compuesto (VI) para las sales de amonio cuaternario y 25 usualmente de 0.001 a 0.6 moles, preferiblemente de 0.01 a 0.5 moles, basada en 1 mol de compuesto (VI) para los bromuros de metal alcalino o yoduros de metal alcalino.

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

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

Después de la terminación de la reacción en esta etapa, el compuesto (II) se puede aislar mediante una técnica comúnmente usada en el campo de química orgánica sintética. El líquido de reacción también se puede usar directamente en la siguiente etapa (iii) sin aislamiento del compuesto (II). Sin embargo, es preferido que el compuesto (II) se aísle y se purifique mediante recrystalización. Esto además reduce el contenido de producto secundario CATP en clorhidrato de prasugrel como el producto final de la presente invención, que se puede esperar para proveer clorhidrato de prasugrel de pureza más alta.

El solvente usado para la recrystalización del compuesto (II) no es particularmente limitado siempre y cuando este disuelva el compuesto (II) en algún grado y no reaccione con el compuesto (II). El solvente puede ser, por ejemplo, un solvente de éter tal como tetrahidrofurano, dietil éter o dioxano; un solvente halogenado tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano; un solvente de hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un solvente de nitrilo tal como acetonitrilo, propionitrilo o benzonitrilo; o un solvente de amida tal como dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetilimidazolidona. Solventes de éter o solventes de nitrilo son preferidos y acetonitrilo es más preferido.

La temperatura durante la recrystalización es usualmente de 30°C a 80°C , preferiblemente de 40°C a 70°C , más preferiblemente de 40°C a

60°C. Después de la disolución, la solución es enfriada gradualmente. Es preferido que un solvente débil (preferiblemente agua) se añada a esta a 30°C, que después se enfría de -5°C a 10°C y se agita durante 1 hora a 6 horas. Un cristal iniciador también se puede añadir según se necesite.

5

Etapas (iii)

Esta etapa es una etapa en la cual se involucra el compuesto de acetilación (II) al hacer reaccionar un agente de acetilación con este en un solvente en la presencia de una base y un catalizador de acilación para producir el compuesto (I).

10

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

15

La cantidad del catalizador de acilación usado en esta etapa es usualmente de 0.1 a 10% en mol basada en 1 mol del compuesto (II) y se puede usar en una cantidad en exceso.

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

20

La cantidad de anhídrido acético usado en esta etapa es usualmente de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles, basada en 1 mol de compuesto (II).

El solvente usado en esta etapa no es particularmente limitado siempre y cuando este disuelva el material de inicio en algún grado y no inhiba la reacción. El solvente puede ser, por ejemplo, un solvente de éter tal como tetrahydrofurano, dietil éter o dioxano; un solvente halogenado tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano, un solvente de hidrocarburo aromático tal

25

como benceno, tolueno o xileno; un solvente de nitrilo tal como acetonitrilo, propionitrilo o benzonitrilo; o un solvente de amida tal como dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetilimidazolidona. Se prefieren solventes de éter, solventes halogenados, solventes de nitrilo o solventes de amida y se
5 prefieren más tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo o dimetilacetamida.

La base usada en esta etapa no es particularmente limitada. Son preferidas aminas terciarias, por ejemplo, una monoamina de trialquilo tal como trietilamina, tributilamina o diisopropiletilamina, o una diamina de trialquilo tal como diazabicciclooctano, diazabiccicoundeceno o
10 tetrametiletildiamina, más preferiblemente una monoamina de trialquilo, aún más preferiblemente trietilamina.

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

15 La temperatura de reacción en esta etapa varía dependiendo del reactivo, solvente o lo similar. Sin embargo, es usualmente de -50°C a 50°C , preferiblemente de -30°C a 30°C , más preferiblemente de -20°C a 20°C .

El tiempo de reacción en esta etapa varía dependiendo del reactivo, solvente, temperatura de reacción, o lo similar. Sin embargo, es
20 usualmente de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas, más preferiblemente de 1 hora a 6 horas.

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

Etapa (iv)

Esta etapa es una etapa que involucra la producción de clorhidrato de prasugrel mediante la adición de ácido clorhídrico

opcionalmente gota a gota al compuesto (I) en un solvente.

En esta etapa, la adición del ácido clorhídrico opcionalmente gota a gota se puede llevar a cabo mediante la adición del ácido gota a gota o la adición en un tiempo o en dos a varias porciones divididas.

- 5 El solvente usado en esta etapa no se limita particularmente siempre y cuando este disuelva el material de inicio en algún grado y no inhiba la reacción. El solvente puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, ciclohexano, heptano o ligroína, o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo
- 10 halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o dietilenglicol dimetil éter; una cetona tal como acetona, metil etil cetona o dietil cetona; un éster tal como acetato de etilo, acetato de propilo o acetato de butilo; un ácido
- 15 carboxílico tal como ácido acético o ácido propiónico; o un nitrilo tal como acetonitrilo o propionitrilo. Son preferidos éteres, cetonas, ésteres, ácidos carboxílicos, o nitrilos; son más preferidos tetrahidrofurano, dioxano, acetona, metil etil cetona, acetato de etilo, ácido acético, o acetonitrilo; son aún más preferidos tetrahidrofurano, dioxano, ácido acético o acetona; y es más
- 20 preferida acetona.

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

- 25 El tiempo de reacción en esta etapa varía dependiendo del reactivo, solvente, temperatura de reacción, o lo similar. Sin embargo, es usualmente de 5 minutos a 10 horas, preferiblemente de 10 minutos a 5 horas.

Una modalidad preferida de la etapa es un método que involucra disolver el compuesto (I) en acetona, la adición gota a gota de la mitad de la cantidad necesaria (usualmente, la cantidad necesaria es equimolar a la forma tienopiridina) de ácido clorhídrico concentrado a la solución de 0°C a 70°C (preferiblemente de 35°C a 60°C) sobre un periodo de 2 minutos a 10 minutos, la adición de un cristal iniciador como sea necesario, seguido por la reacción a la misma temperatura durante 30 minutos a 2 horas, y la adición gota a gota adicional de la cantidad necesaria restante de ácido clorhídrico concentrado sobre un periodo de 30 minutos a 2 horas, seguido por la reacción de 0°C a 70°C (preferiblemente de 25°C a 55°C) por 1 hora a 3 horas.

Después de la terminación de la reacción en esta etapa, clorhidrato de prasugrel de la presente invención se colecta de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, el compuesto deseado se obtiene mediante la colección del cristal precipitado mediante la filtración después de terminación de la reacción o la destilación del solvente después de la terminación de la reacción. El compuesto deseado obtenido puede ser, si es necesario, purificado adicionalmente por un método convencional, por ejemplo, recristalización, re-precipitación o cromatografía.

Clorhidrato de prasugrel de la presente invención se puede dejar permanecer en el aire o se recristaliza para absorber agua, con lo cual teniendo un agua adsorbida o favoreciendo un hidrato; el compuesto que contiene agua también se incluye por un clorhidrato de prasugrel de la presente invención. Además, un solvato del mismo que contiene cualquier cantidad de un solvente también se incluye por un clorhidrato de prasugrel de la presente invención.

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

El contenido de CATP en el clorhidrato de prasugrel de alta pureza de la presente invención es usualmente 0.3% o menor, preferiblemente 0.1% o menor, más preferiblemente 0.04% o menor, aún más preferiblemente 0.03% o menor, de manera particular preferiblemente 0.02% o menor.

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

La pureza de un clorhidrato de prasugrel de alta pureza de acuerdo con la presente invención es usualmente 95% o más, preferiblemente 97% o más, más preferiblemente 99% o más.

Clorhidrato de prasugrel de alta pureza obtenido en la presente invención es excelente en absorbibilidad oral y activación de metabolismo y actividad de inhibición de agregación de plaqueta y débil en toxicidad y además tiene buen almacenamiento y estabilidad de manejo, y por lo tanto es útil como una medicina (preferiblemente un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades causadas por trombo o émbolo (particularmente, un agente terapéutico), más preferiblemente un agente profiláctico o terapéutico para trombosis o embolismo (particularmente, un agente terapéutico). Además, la medicina es preferiblemente para usarse en animales de sangre caliente, más preferiblemente para el uso en humanos.

Cuando se usa como un agente terapéutico o profiláctico para las enfermedades, un clorhidrato de prasugrel de alta pureza de la presente invención se puede administrar per se o en una mezcla propia con un excipiente, diluyente farmacéuticamente aceptable, o lo similar oralmente en la forma de tabletas, cápsulas, gránulos, polvos, sueros, o lo similar o parenteralmente en la forma de inyecciones, supositorios o lo similar.

Estas formulaciones son producidas por métodos bien conocidos usando aditivos que incluyen sustancias de relleno (que pueden ser, por

25

ejemplo, sustancias de relleno orgánicas (por ejemplo, derivados de azúcar tal como lactosa, sucrosa, glucosa, manitol, o sorbitol; derivados de almidón tal como almidón de maíz, almidón de papa, α -almidón, o dextrina; derivados de celulosa tal como celulosa cristalina; goma arábiga; dextrano; o pululano); o

5 sustancias de relleno inorgánicas (por ejemplo, derivados de silicato tal como ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio, o aluminato metasilicato de magnesio, fosfatos tal como hidrógeno-fosfato de calcio; carbonatos tal como carbonato de calcio, o sulfatos tal como sulfato de calcio)), lubricantes (que pueden ser, por ejemplo, ácido esteárico; sales

10 metálicas de ácido esteárico tal como estearato de calcio o estearato de magnesio; talco; ceras tal como cera de abeja o espermaceti; ácido bórico; ácido adípico; sulfatos tal como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico; benzoato de sodio; D,L-leucina; sulfatos de laurilo tal como lauril sulfato de sodio o lauril sulfato de magnesio; silicatos tal como anhídrido silícico o silicato

15 hidratado; o un derivado de almidón como se define anteriormente), aglutinantes (que pueden ser, por ejemplo, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, polivinilpirrolidona, macrogol, o compuestos similares a un excipiente como se define anteriormente), desintegrantes (que pueden ser, por ejemplo, derivados de celulosa tal como hidroxipropil celulosa poco

20 sustituida, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de calcio, o carboximetil celulosa de sodio entrelazada internamente; almidones modificados químicamente/celulosas tal como almidón de carboximetilcelulosa, almidón de carboximetilo sódico, o polivinilpirrolidona entrelazada; o un derivado de almidón como se define anteriormente), emulsionantes (que pueden ser, por

25 ejemplo, arcillas coloidales tal como bentonita o veegum; hidróxidos metálicos tal como hidróxido de magnesio o hidróxido de aluminio; agentes tensioactivos aniónicos tal como lauril sulfato de sodio o estearato de calcio; agentes tensioactivos catiónicos tal como cloruro de benzalconio; o agentes

tensioactivos no iónicos tal como polioxietileno alquil éter, éster del ácido polioxietileno sorbitan graso, o un éster del ácido sucrosa graso), estabilizadores (que pueden ser, por ejemplo, ésteres para-hidroxibenzóico tal como metilparaben o propilparaben; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico, o alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; fenoles tal como fenol, o cresol; timerosal; ácido deshidroacético; o ácido sórbico), correctivos (que pueden ser, por ejemplo, edulcorantes usados comúnmente, acidulantes o saborizantes), y diluyentes.

La cantidad de uso de los mismos puede variar dependiendo de los síntomas, edad, y lo similar, y se pueden administrar a un humano adulto de una vez a siete veces en un día oralmente en un límite inferior de 0.1 mg (preferiblemente 1 mg) por dosis y un límite superior de 1,000 mg (preferiblemente 500 mg) por dosis o intravenosamente en un límite inferior de 0.01 mg (preferiblemente 0.1 mg) por dosis y un límite superior de 500 mg (preferiblemente 250 mg) por dosis, dependiendo de los síntomas. De esta manera, la cantidad usada por dosis en una persona de 60 kg en peso es 0.0017 mg/kg (preferiblemente 0.017 mg/kg) como un límite inferior y 17 mg/kg (preferiblemente 8.3 mg/kg) como un límite superior para administración oral y 0.00017 mg/kg (preferiblemente 0.0017 mg/kg) como un límite inferior y 8.3 mg/kg (preferiblemente 4.2 mg/kg) como un límite superior para administración intravenosa.

EJEMPLOS

La presente invención se describe posteriormente en detalle adicional con referencia a los ejemplos, ejemplos de referencia, y un ejemplo de prueba. Sin embargo, la invención no se destina a ser limitada a estos.

78

EJEMPLO 1

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

Una mezcla de 100 g de ciclopropil 2-fluorobencil cetona y 886 g
5 de diclorometano se agita mientras se enfría con hielo para proveer una
solución mezclada. En la solución mezclada resultante se soplan 3.98 g (0.1
equivalente) de gas cloro sobre un periodo de 20 minutos mientras la
temperatura de solución se mantiene por no ser más alta de 5°C, que después
se agita durante 0.5 horas a la misma temperatura. Además, 39.8 g (1
10 equivalente) de gas cloro se sopla en esto sobre un periodo de 220 minutos a
la misma temperatura, el cual se hace reaccionar mediante la agitación por
una hora a la misma temperatura.

Después de la terminación de la reacción, 236 g de una solución
acuosa de tiosulfato de sodio al 3% se añaden gota a gota a la solución de
15 reacción resultante bajo agitación mientras la temperatura de solución se
mantiene por no ser más alta de 15°C. Después de la adición gota a gota, la
solución se agita durante 10 minutos y después se somete a una operación de
separación líquida. La capa orgánica resultante se lava consecutivamente con
589 g de una solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio al 8% y 168 g
20 de agua pre-enfriada y después se concentra bajo presión reducida para
proveer 145 g del compuesto del título (contenido puro: 95.4 g, rendimiento:
80%) en una forma aceitosa. Durante estas operaciones, la temperatura de
solución se mantiene de 0°C a 15°C.

25 (2) 2-(terc-butildimetilsililoxi)-5-(α -ciclopropilcarbonil-2- fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (etapa (ii))

A una mezcla de 115 g de p-toluenosulfonato de 5,6,7,7a-
tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-2-ona, 60.7 g de terc-butildimetilclorosilano, y

78

277 g de diclorometano se añaden 40.7 g de trietilamina, que después se agita a 25°C por una hora para proveer una solución mezclada. A la solución mezclada se añaden 78.1 g de cloruro de 2-fluoro- α -ciclopropilcarbonilbencilo obtenido en (1), 70.8 g de trietilamina, y 1.57 g de yoduro de sodio, que
5 después se hace reaccionar mediante agitación a 45°C por una hora y además a 52°C durante 5 horas.

Después de la terminación de la reacción, a la solución de reacción resultante se añade una cantidad total de solución reguladora de pH de fosfato preparada mediante la adición de agua destilada a 9.50 g de
10 KH_2PO_4 y 0.95 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ en un peso total de 358 g, que después se somete a operación de separación líquida, seguido por someter la capa acuosa de vuelta a extracción con 116 g de diclorometano. Las capas orgánicas resultantes se combinan y se concentran bajo presión reducida hasta que el residuo alcance un volumen de 218 ml. A esto se añaden 476 g
15 de acetonitrilo, y la mezcla resultante después se concentra bajo presión reducida hasta que el residuo alcanza un volumen de 517 ml. Al residuo resultante se añaden 238 g de acetonitrilo, el cual después se agita a 30°C durante 30 minutos. Consecutivamente, 122 g de agua se añaden a esto, que después se agita a 0°C durante 3 horas. El cristal precipitado se colecta
20 mediante filtración, se lava con 69.0 g de acetonitrilo pre-enfriado, y se seca bajo presión reducida para proveer 131 g del compuesto del título.

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

25 A una mezcla de 15.0 g de 2-(terc-butildimetilsililoxi)-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina obtenida en (2), 5.10 g de trietilamina, 41.3 mg de 4-dimetilaminopiridina, y 75 g de acetonitrilo se añaden gota a gota 3.90 g de una solución de acetonitrilo en la

cual 4.13 g de anhídrido acético se disuelven, y la mezcla resultante se hace reaccionar mediante agitación a 0°C por una hora.

Después de la terminación de reacción, 50.6 g de agua fría se añaden a la solución de reacción resultante, la cual después se agita a -15°C durante 30 minutos. El cristal precipitado se colecta mediante filtración, se lava con una solución mezclada de 15.1 g de acetonitrilo y 11.9 g de agua, y después se seca bajo presión reducida para proveer 10.8 g del compuesto del título.

Punto de fusión: 122 a 124°C.

10

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

A 8.00 g de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina obtenida en (3) y 398 mg de arcilla activada se añaden 43 g de acetona, y la mezcla resultante después se agita a 32°C. La solución de reacción se filtra, el residuo se lava con 4.41 g de acetona, y después 1.12 g de ácido clorhídrico concentrado al 36% se añaden gota a gota a la solución a 52°C alrededor de un periodo de un minuto. A esto se añade como un cristal iniciador 238 mg de cristal B2 obtenido por el método descrito en la Patente Japonesa abierta a consulta por el público No. 2002-145883, que después se agita a la misma temperatura durante una hora. Además, 1.07 g de ácido clorhídrico concentrado al 36% se añade gota a gota a esto alrededor de un periodo de una hora, que después se agita a 40°C durante 2 horas y además a 30°C durante 1 hora. El cristal precipitado se colecta mediante filtración, se lava con 15.8 g de acetona, y se seca bajo presión reducida a 50°C durante 5 horas para proveer 8.03 g del compuesto del título.

20

Punto de fusión: 194 a 197°C.

EJEMPLO 2

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

A 40.0 g del compuesto (II) que no se someten a una operación de recristalización, obtenido en el ejemplo 1-(2) se añaden 252 g de acetonitrilo, que después se agita a 50°C durante 10 minutos y se enfría a 10 30°C. Consecutivamente, 40 g de agua se añaden gota a gota a esto a la misma temperatura alrededor de un periodo de 30 minutos, que después se enfría a 0°C y se agita a la misma temperatura durante 3 horas. El cristal precipitado se colecta mediante filtración, se lava con 30 g de acetonitrilo pre-enfriado, y se seca bajo presión reducida para proveer 37.6 g del compuesto 15 del título.

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

Usando 22.5 g de 2-(terc-butildimetilsililoxi)-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina obtenida 20 en (1), la reacción y post-tratamiento se realizan de acuerdo con el ejemplo 1 (3) para proveer 16.4 g del compuesto del título.

Punto de fusión: 122 a 124°C.

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

Usando 8.00 g de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina obtenida en (2), la reacción y

post-tratamiento se realizan de acuerdo con el ejemplo 1 (4) para proveer 8.01 g del compuesto del título.

Punto de fusión: 192 a 196°C.

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

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

Una mezcla de 100 g de ciclopropil 2-fluorobencil cetona y 886 g de diclorometano se agitan mientras se enfría con hielo para proveer una solución mezclada. En solución mezclada resultante se soplan 3.98 g (0.1 equivalente) de gas cloro alrededor de un periodo de 20 minutos mientras la temperatura de solución se mantiene por no ser más de 5°C, que después se agita durante 0.5 horas a la misma temperatura. Además, 39.8 g (1 equivalente) de gas cloro se sopla en esto a la misma temperatura alrededor de un periodo de 220 minutos, y la temperatura de solución después se enjuaga gradualmente a 20°C, seguido por la agitación por una hora para la reacción.

Después de la terminación de la reacción, 500 ml de agua pre-enfriada se añaden gota a gota a la solución de reacción resultante mientras se agita, la cual después se agita durante 10 minutos y se somete a una operación de separación líquida. La capa orgánica resultante se lava consecutivamente con 833 ml de una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y 333 ml de agua después se concentra bajo presión reducida para proveer 129 g del compuesto del título (contenido puro: 96.1 g, rendimiento: 81%) en una forma aceitosa.

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

Usando 105 g (contenido puro: 78.3 g) de cloruro de 2-fluoro- α -

82

ciclopropilcarbonilbencilo obtenido en (1), la reacción y post-tratamiento se realizan de acuerdo con cada uno de los ejemplos 1 (2) a (4) para proveer 8.10 g del compuesto del título.

Punto de fusión: 194 a 196°C.

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

(Producción de estándar CATP como impureza)

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

10 A 5.00 g de ciclopropil 2-fluorobencil cetona se añaden 25 ml de ácido clorhídrico concentrado al 36%, el cual después se agita a 100°C durante 2.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la solución de reacción se enfría, a la cual 50 ml de agua y 50 ml de diclorometano después se añaden para la operación de separación líquida. La capa orgánica
15 resultante se lava con 50 ml de solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se seca con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentra bajo presión reducida para proveer 6.70 g del compuesto del título en una forma aceitosa.

20

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

A 9.44 g de 5-cloro-1-(2-fluorofenil)pentan-2-ona obtenida como se describe en (1) se añaden 63 ml de diclorometano, en donde 119 ml de gas cloro después se sopla alrededor de un periodo de un minuto mientras la temperatura de solución se mantiene a 15°C, seguido por la agitación a la
25 misma temperatura durante 0.5 horas. Además, 1.19 l de gas cloro se sopla en esto a la misma temperatura alrededor de un periodo de 10 minutos, el cual después se agita a la misma temperatura durante 1.5 horas para la reacción.

Después de la terminación de la reacción, 22 ml de una solución acuosa de sulfito de sodio al 3% se añade a la solución de reacción resultante para la operación de separación líquida. La capa orgánica resultante se lava consecutivamente con 56 ml de una solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio al 8% y 16 ml de agua, se seca con sulfato de magnesio anhidro y después se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante se somete a destilación bajo presión reducida para proveer 3.80 g de una fracción que contiene el compuesto deseado (100°C a 105°C/48 Pa). Además, la fracción se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (solvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 19/1 (V/V) para proveer 1.21 g del compuesto del título.

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

Usando 1.21 g de 1,5-dicloro-1-(2-fluorofenil)pentan-2-ona obtenida en (2), la reacción y post-tratamiento se realiza de acuerdo con los ejemplos 1 (2) y (3) para proveer 1.71 g de un material crudo que contiene el compuesto del título. Además, el material se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (solvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 5/1 → 3/1 (V/V)) para proveer 0.77 g del compuesto del título en una forma aceitosa.

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

Espectro ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.97-2.05 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.66-2.76 (m, 3H), 2.79 (t, J= 5.4 Hz, 2H), 2.85-2.90 (m, 1H), 3.43-3.59 (m, 4H), 4.74 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H).

84

EJEMPLO DE PRUEBA 1

(Método para medir el contenido de Prasugrel y CATP en clorhidrato de Prasugrel)

5 El contenido de prasugrel y CATP en clorhidrato de prasugrel se midió como se describe posteriormente.

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

10

Condiciones de medición (cromatografía líquida)

Detector: absorptiómetro ultravioleta (longitud de onda de detección: 240 nm).

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

Columna de guarda: ninguna

Temperatura de columna: 40°C

Fase móvil: 0.01 mol/L solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio:tetrahidrofurano:acetonitrilo = 13:5:2 (V/V/V)

20

Velocidad de flujo: 1.0 ml/min.

CUADRO 1

(Contenido de CATP en clorhidrato de prasugrel)

25	Contenido (%) de CATP en clorhidrato de Prasugrel	
	Ejemplo 1	0.031
	Ejemplo 2	0.014
	Ejemplo de referencia 1	0.042

El contenido de prasugrel y CATP se expresan en porcentaje por área (%) medida usando la cromatografía líquida anterior. Los resultados de

cromatografía líquida del clorhidrato de prasugrel obtenido en los ejemplos 1 y 2 y ejemplo de referencia 1 se muestran en las figuras 1, 2 y 3, respectivamente.

5 El contenido de CATP en el clorhidrato de prasugrel de producto final es distintamente menor en los ejemplos 1 y 2, en los cuales la adición de gas cloro y la reacción posterior en la etapa (i) se realiza a baja temperatura, que en el ejemplo de referencia 1 en el cual la reacción después de la adición de gas cloro se lleva a cabo a temperatura ambiente.

10 El contenido de CATP en el clorhidrato de prasugrel de producto final también se reduce más en el ejemplo 2, en la cual 2-(terc-butildimetilsililoxi)-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina obtenida en la etapa (ii) se purifica mediante la recristalización, que en el ejemplo 1 en el cual la recristalización no se realiza.

15 Aplicabilidad industrial

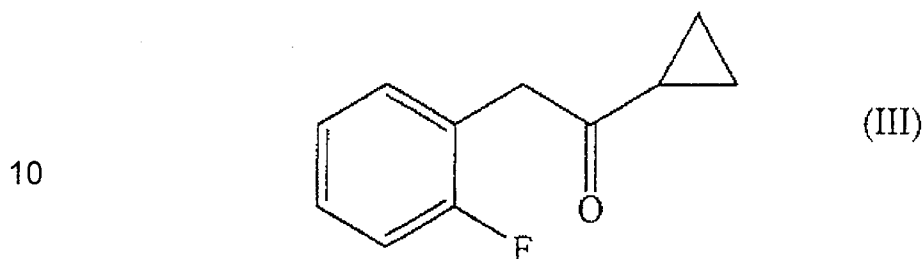
De acuerdo con la presente invención, clorhidrato de prasugrel de alta pureza con un contenido reducido de impurezas tal como el producto secundario CATP y un método para la producción del mismo se obtienen.

48

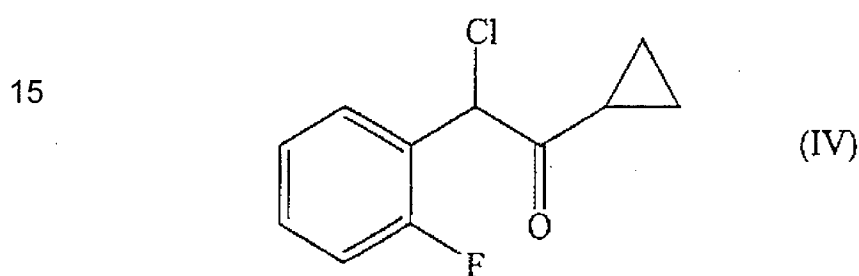
NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

REIVINDICACIONES

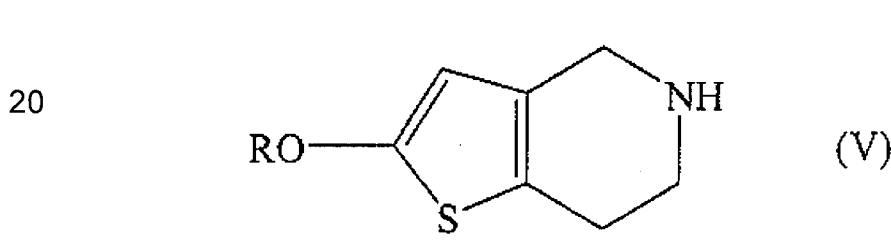
- 5 1.- Un método para producir un clorhidrato de prasugrel, que comprende las etapas de: (i) cloración de un compuesto representado por la fórmula:



al agregar un agente de cloración opcionalmente a gotas a este en un solvente; (ii) reacción del compuesto resultante representado por la fórmula:

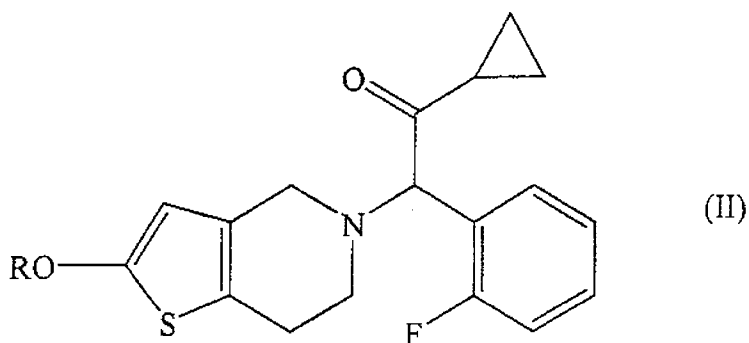


con un compuesto representado por la fórmula general:

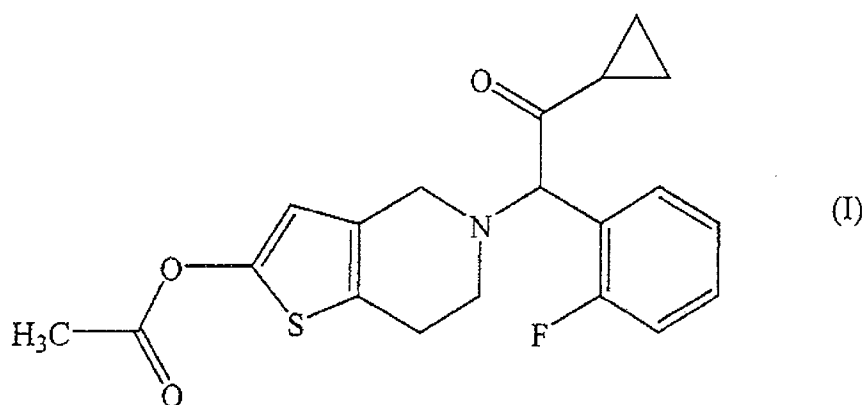


- en donde R representa un grupo protector para un grupo hidroxilo, o una sal del mismo en un solvente en presencia de una base; (iii) acetilación del
- 25 compuesto resultante representado por la fórmula general:

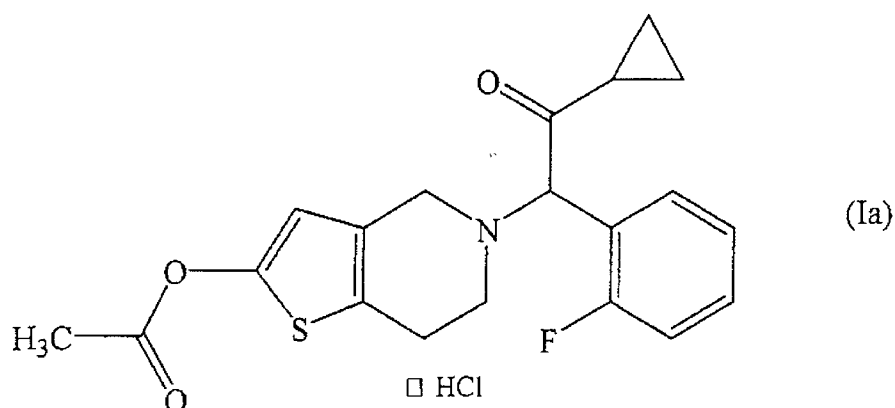
77



en donde R tiene el mismo significado al dado anteriormente, mediante la
 reacción de un agente de acetilación con este en un solvente en presencia de
 una base y un catalizador de acilación; y (iv) la adición de ácido clorhídrico,
 opcionalmente a gotas, al compuesto resultante representado por la fórmula:



en un solvente, produciendo de este modo clorhidrato de prasugrel
 representado por la fórmula:



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

2.- El método de producción de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque, en la etapa (i), la temperatura durante la adición, opcionalmente a gotas, del agente de cloración es -10°C a 5°C y la temperatura de reacción después de la adición, opcionalmente a gotas, del agente de cloración es de -10°C a 5°C .

3.- El método de producción de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque, en la etapa (i), la temperatura durante la adición, opcionalmente a gotas, del agente de cloración es -5°C a 5°C y la temperatura de reacción después de la adición, opcionalmente a gotas, del agente de cloración es de -5°C a 5°C .

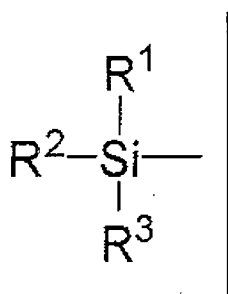
4.- El método de producción de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque la temperatura de post-tratamiento después del final de la reacción en la etapa (i) es -20°C a 15°C .

5.- El método de producción de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque la temperatura de post-tratamiento después del final de la reacción en la etapa (i) es de -10°C a 15°C .

6.- El método de producción de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque la temperatura de post-tratamiento después del final de la reacción en la etapa (i) es de 0°C a 15°C .

7.- El método de producción de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado además porque el agente de cloración es gas de cloro.

8.- El método de producción de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque R es un grupo representado por la fórmula general:



5

en donde R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente un grupo alquilo que tiene 1 a 10 carbonos o un grupo arilo.

9.- El método de producción de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente un grupo alquilo que tiene 1 a 5 carbonos o un grupo fenilo.

10.- El método de producción de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque R es un grupo terc-butildimetilsililo.

11.- El método de producción de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado además porque el compuesto resultante representado por la fórmula general (II) se recrystaliza de éteres o nitrilos en la etapa (ii).

12.- El método de producción de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado además porque el compuesto resultante representado por la fórmula general (II) se recrystaliza de acetonitrilo en la etapa (ii).

13.- El método de producción de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado además porque el agente de acetilación es anhídrido acético.

14.- El método de producción de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado además porque el compuesto resultante representado por la fórmula (I) obtenido en la etapa (iii) se usa en la

siguiente etapa (iv) sin purificación.

15.- Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.3% o menos de CATP, producido por un método de producción de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

5 16.- Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.1% o menos de CATP, producido por un método de producción de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

10 17.- Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.04% o menos de CATP, producido por un método de producción de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

18.- Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.03% o menos de CATP, producido por un método de producción de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

15 19.- Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.02% o menos de CATP, producido por un método de producción de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

20.- Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.3% o menos de CATP.

20 21.- Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.1% o menos de CATP.

22.- Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.04% o menos de CATP.

23.- Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.03% o menos de CATP.

25 24.- Clorhidrato de prasugrel caracterizado porque contiene 0.02% o menos de CATP.

25.- Una composición farmacéutica que comprende un clorhidrato de prasugrel de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones

91

15 a 24 como un ingrediente activo.

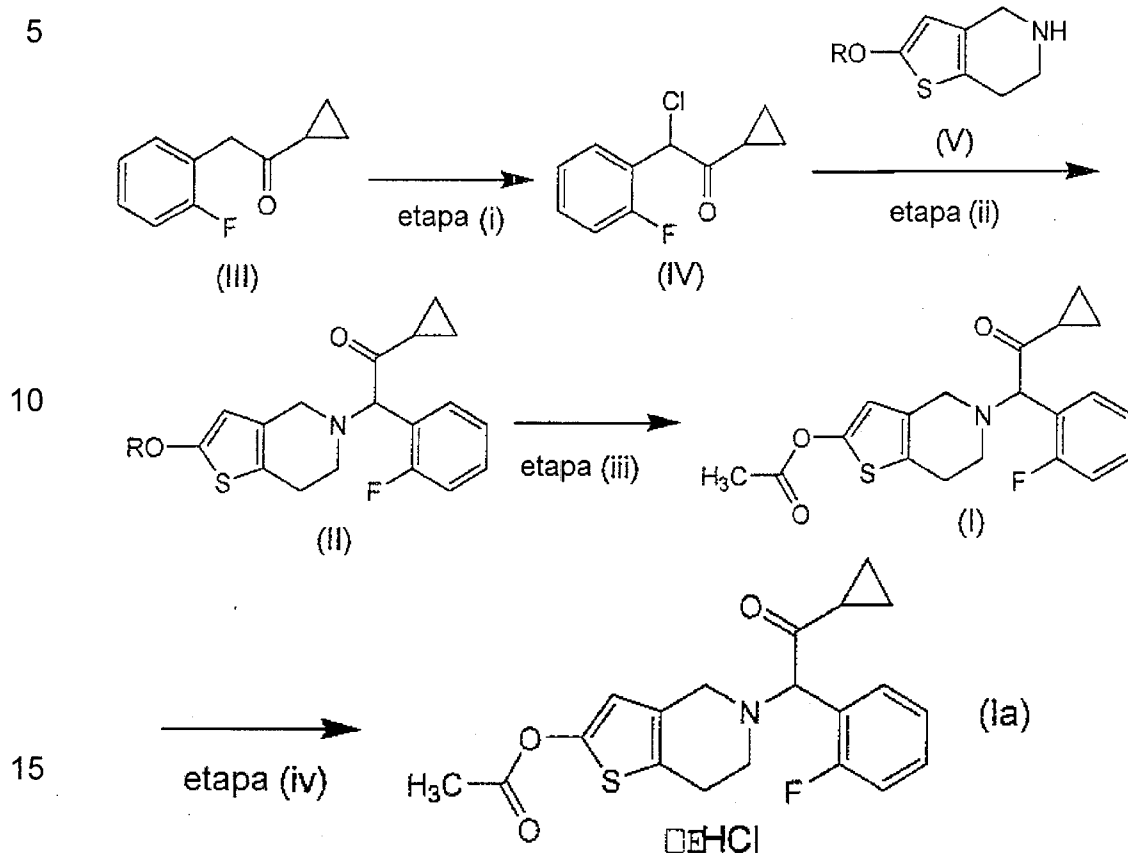
26.- Un agente profiláctico o terapéutico para usarse en animales de sangre caliente para enfermedades causadas por trombos o émbolos, que comprende un clorhidrato de prasugrel de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 24 como un ingrediente activo.

27.- Un agente profiláctico o terapéutico para usarse en humanos para trombosis o embolismo, que comprende un clorhidrato de prasugrel de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 24 como un ingrediente activo.

2

RESUMEN DE LA INVENCION

Un objetivo de la presente invención es proveer clorhidrato de prasugrel con un contenido reducido de CATP, y lo similar.



En las fórmulas, R representa un grupo protector para un grupo hidroxilo; se provee un método para producir clorhidrato de prasugrel representado por la fórmula anterior, caracterizado porque comprende, en la etapa (i), controlar, a 20 valores bajos, la temperatura durante la adición, opcionalmente a gotas, de un agente de cloración y la temperatura de reacción después de la adición, opcionalmente a gotas, del agente de cloración.

31B

P09/896F

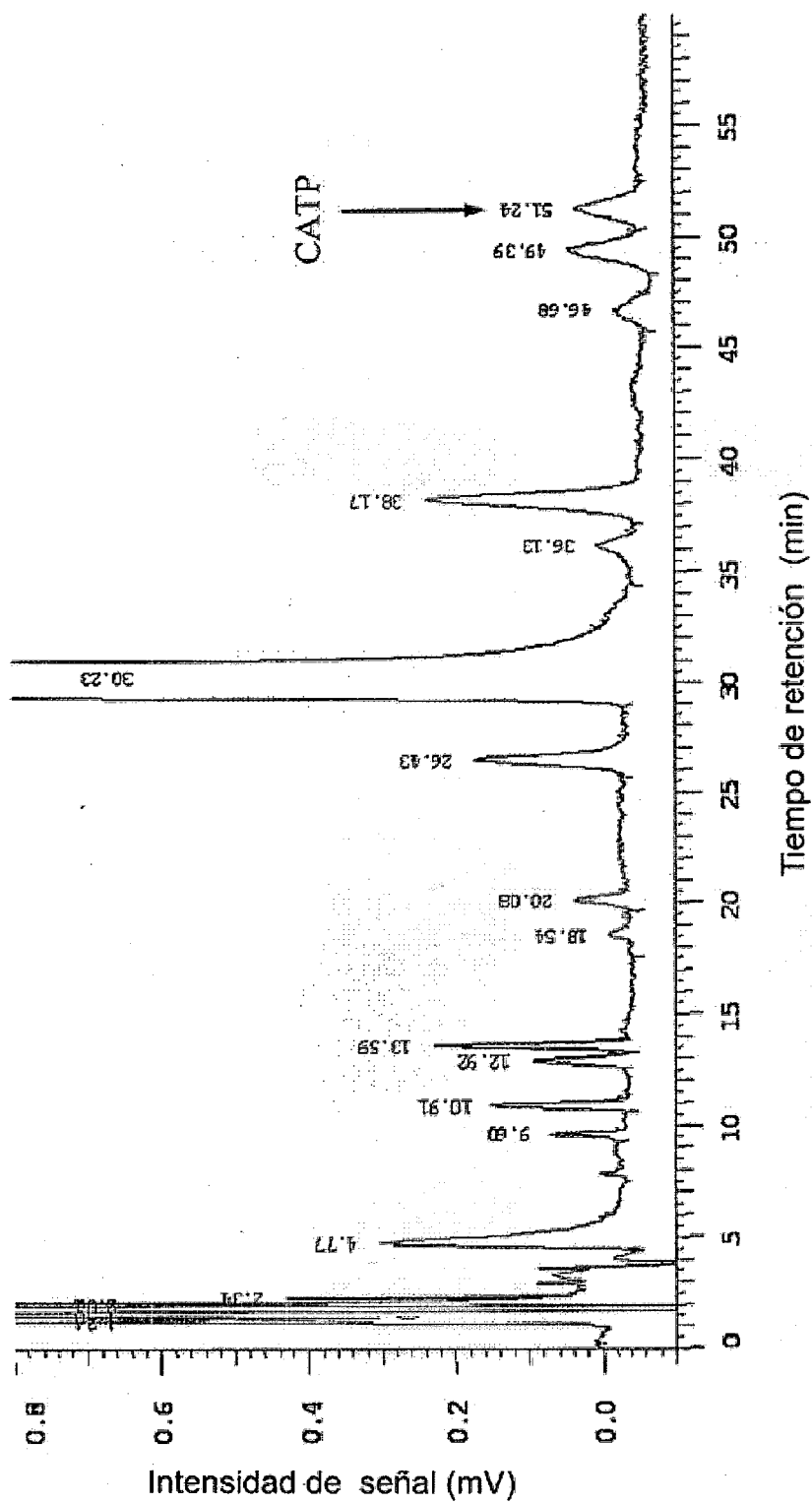
Traducción de dibujos

25 Figs 1-3

Signal intensity: intensidad de señal

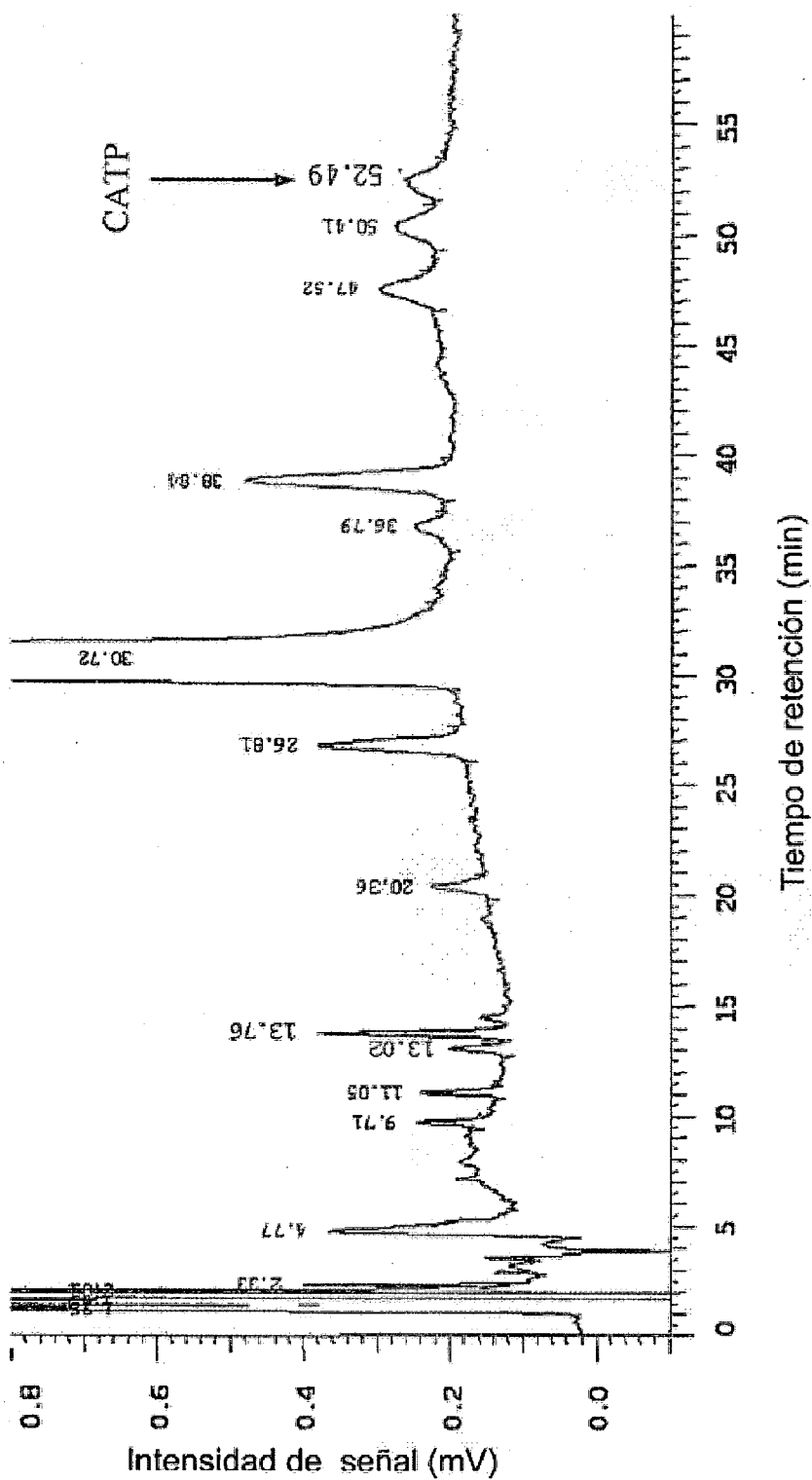
Retention time: tiempo de retención

Figura 1



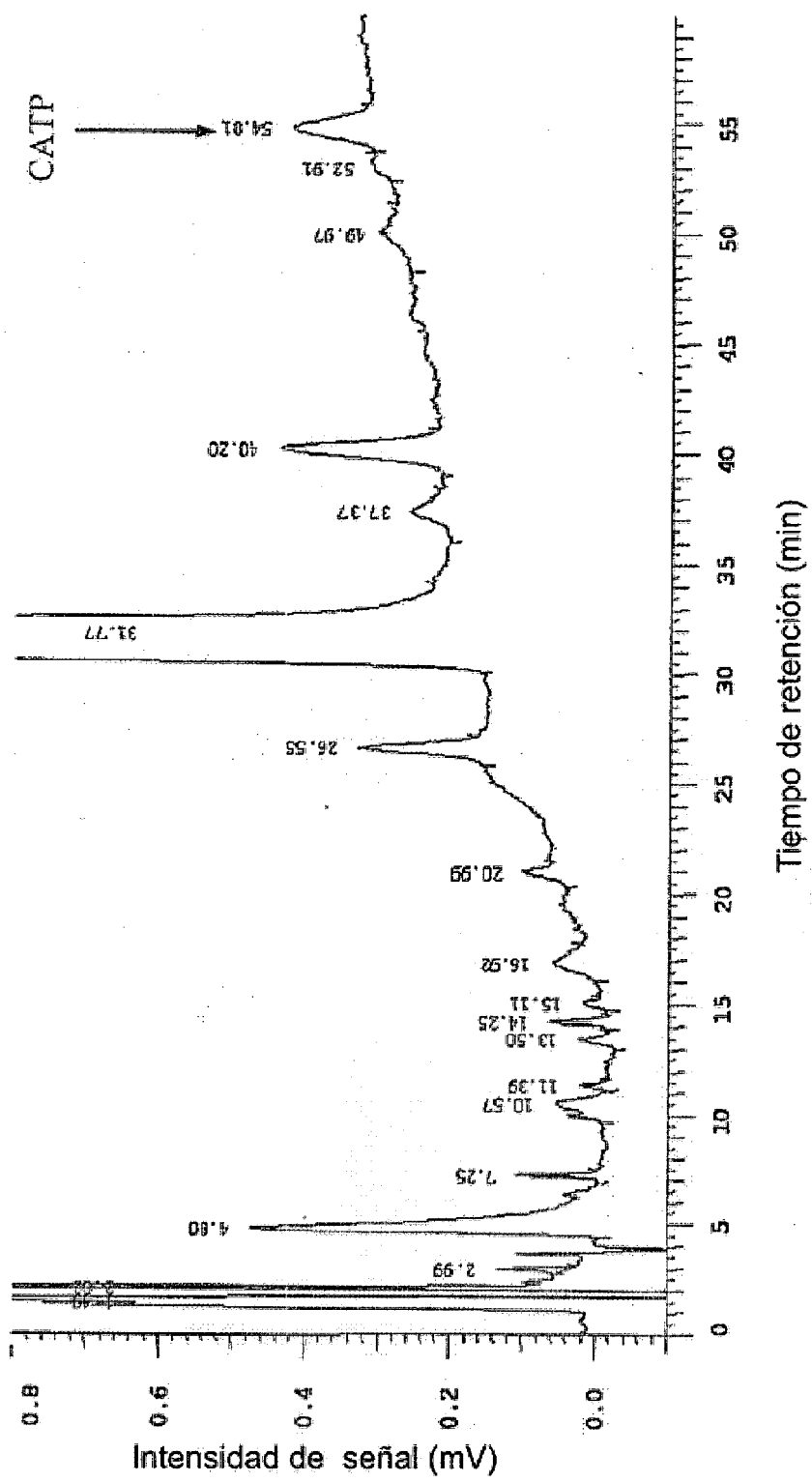
94

Figura 2



95

Figura 3]



PATENT COOPERATION TREATY

PCT/JP2008/053617

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ISHIBASHI, Koki
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
1-16-13, Kitakasai
Edogawa-ku, Tokyo 1340081
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 23 October 2008 (23.10.2008)	
Applicant's or agent's file reference DSPCT-FP0808	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP2008/053617	International filing date (day/month/year) 29 February 2008 (29.02.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 1030023 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 1038426 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
	☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned	
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned	
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Yamakawa Kumiko e-mail pt07.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 07
---	---

Facsimile No. +41 22 338 90 90

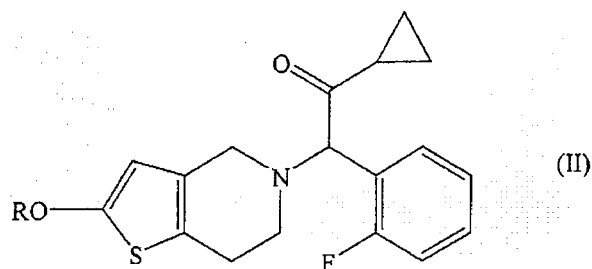
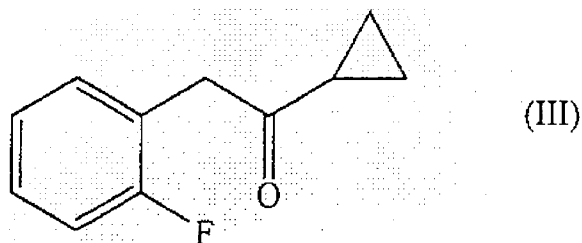
Form PCT/IB/306 (July 2008)

1/D107P2U00

(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 2007-053093 02/03/2007 JP	(51) Int Cl: C07D 495/004 (71) Solicitante(s) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED Y UBE INDUSTRIES LTD. (72) Inventor(es) HIROYUKI MIYATA Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 02/10/2009 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 29/02/2008 No. de solicitud PCT/JP2008/053617	(87) Publicación internacional Fecha: 12/09/2008 N° publicación: WO 2008/108291 A1
(54) Título: MÉTODO PARA LA PRODUCCIÓN DE CLORHIDRATO DE PRASUGREL DE ALTA PUREZA	

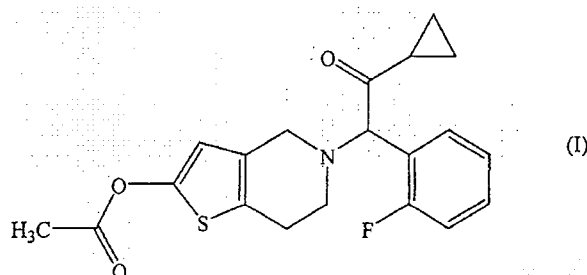
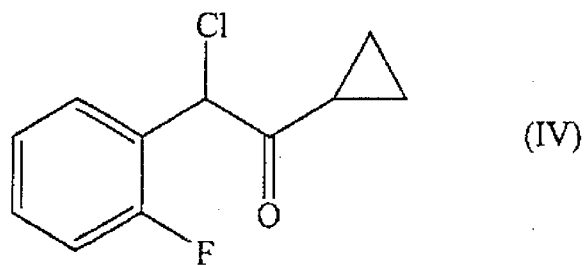
Reivindicación(es):

1.- Un método para producir un clorhidrato de prasugrel, que comprende las etapas de: (i) cloración de un compuesto representado por la fórmula:

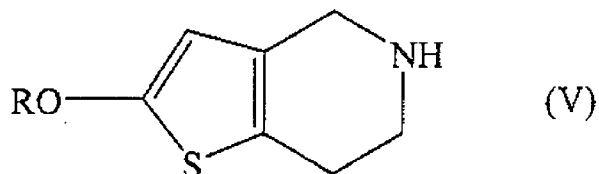


en donde R tiene el mismo significado al dado anteriormente, mediante la reacción de un agente de acetilación con este en un solvente en presencia de una base y un catalizador de acilación; y (iv) la adición de ácido clorhídrico, opcionalmente a gotas, al compuesto resultante representado por la fórmula:

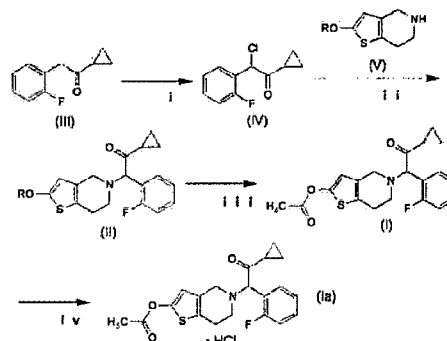
al agregar un agente de cloración opcionalmente a gotas a este en un solvente; (ii) reacción del compuesto resultante representado por la fórmula:



con un compuesto representado por la fórmula general:



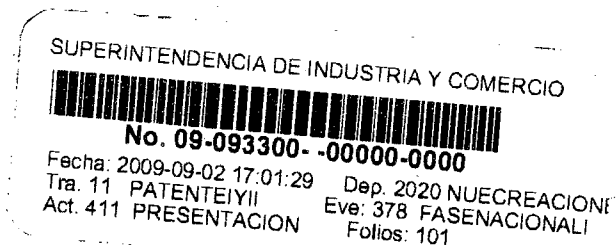
en donde R representa un grupo protector para un grupo hidroxilo, o una sal del mismo en un solvente en presencia de una base; (iii) acetilación del compuesto resultante representado por la fórmula general:



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 61,516
FECHA : AGOSTO 19 DE 2009



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854620	19/08/2009	70,663,000.00

***** CONCEPTO *****

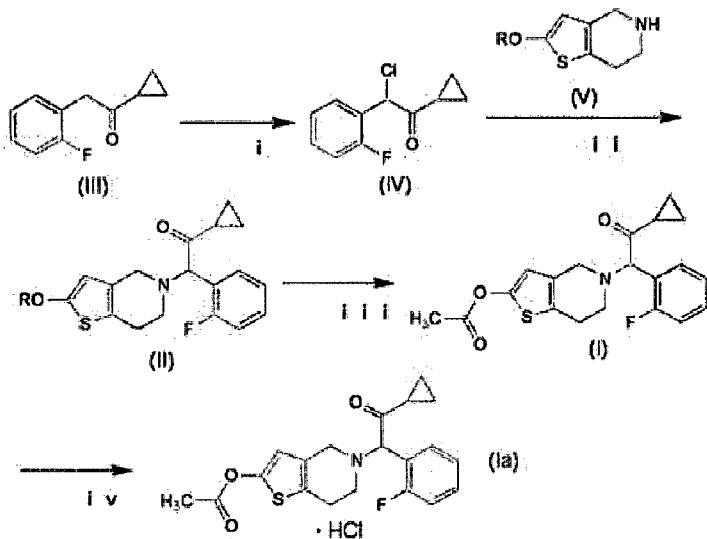
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	540,000.00

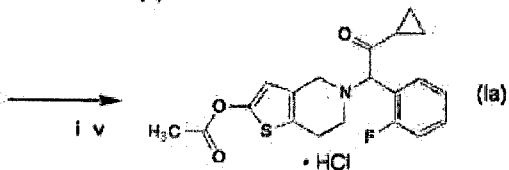
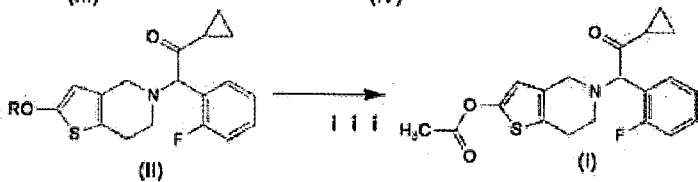
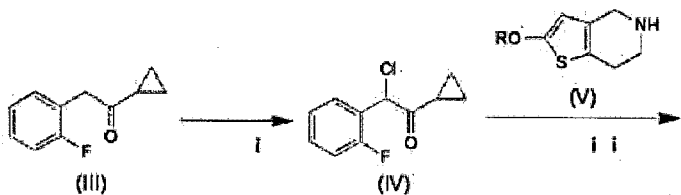
SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

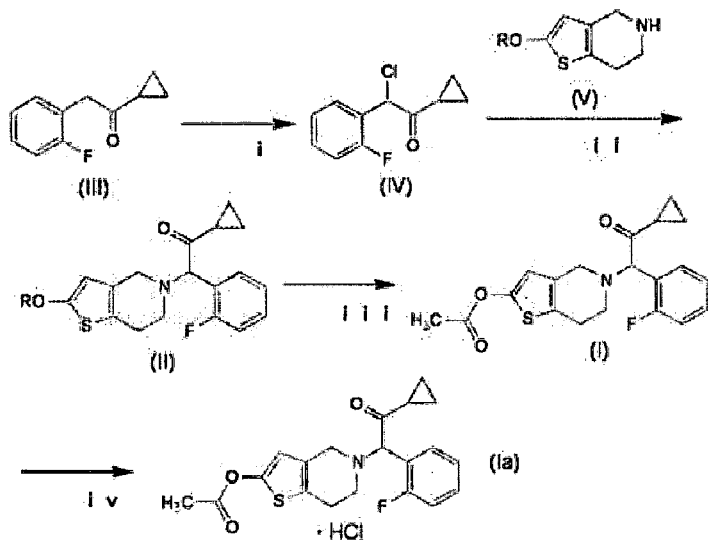
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 16732-841-002-9







SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 62,552
FECHA : AGOSTO 24 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-093300- -00000-0000

Fecha: 2009-09-02 17:01:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 101

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854631	24/08/2009	34,584,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	151,000.00
	TOTAL :	\$ 151,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 16732-841-002-9

101

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 62,553
FECHA : AGOSTO 24 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-093300- -00000-0000

Fecha: 2009-09-02 17:01:29 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 101

XXXX CONSIGNACION XXXX

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17654631	24/08/2009	34,584,000.00

XXXX CONCEPTO XXXX

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	151,000.00
TOTAL :			\$ 151,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0020:16732-841-002-9



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 ☒
- ◆ 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 ☐

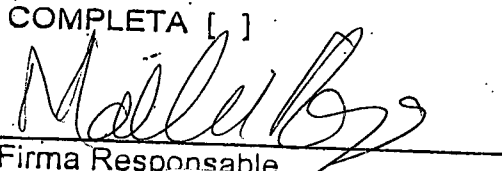
INCOMPLETA ☐

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 ☐

Firma Responsable 

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha



No. 09-093300-00000-0000

Fecha: 2009-09-02 17:01:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 101

arrera 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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED
UBE INDUSTRIES LTDA

REFERENCIA	Radicación No.	9 93300
	Solicitud internacional	PCT/JP2008/053617
	Fecha inicio fase nacional	02/10/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

11943

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 93300



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall **23 OCT. 2009**