



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102012902081742
Data Deposito	07/09/2012
Data Pubblicazione	07/03/2014

Classifiche IPC

Titolo

PROCESSO PER LA PRODUZIONE DI PRASUGREL CLORIDRATO

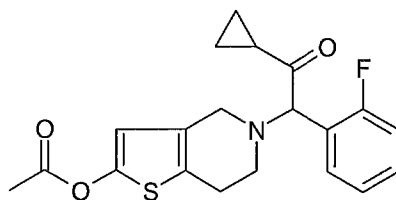
Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:**"PROCESSO PER LA PRODUZIONE DI PRASUGREL CLORIDRATO"**

Campo dell'invenzione

La presente invenzione riguarda un processo per la produzione industriale di Prasugrel cloridrato.

Stato della Tecnica

Il Prasugrel è il composto avente nome IUPAC 5-[2-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-ossoetil]-4,5,6,7-tetraidrotieno[3,2-c]piridin-2-il-acetato, e la seguente formula di struttura:



(I)

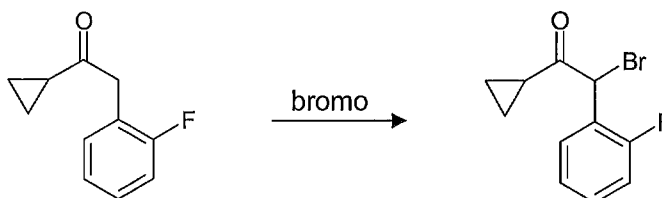
Il composto viene comunemente impiegato in forma del suo cloridrato, che si ottiene salificando la base libera con un equivalente di acido cloridrico.

Il Prasugrel fa parte della classe degli antagonisti dell'ADP, composti che riducono l'aggregazione delle piastrine, ed è quindi impiegato come antitrombotico, per esempio per la riduzione degli eventi trombotici cardiovascolari (compresa la trombosi degli stent) nei pazienti con sindrome coronarica acuta.

La famiglia di composti a cui appartiene Prasugrel, e metodi per la loro preparazione, sono stati descritti per la prima volta nella domanda di brevetto Europea EP 542411 A2 a nome Sankyo Co. Ltd. e Ube Industries Ltd.

La via di sintesi prevede essenzialmente:

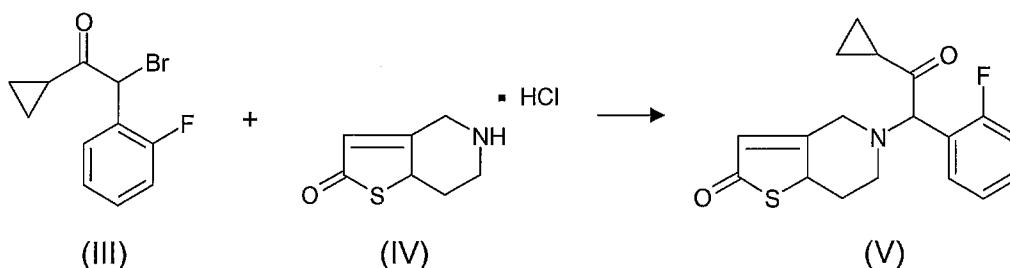
- la bromurazione di 1-ciclopropil-2-(2-fluorofenil)-etanone (II) a dare 2-bromo-1-ciclopropil-2-(2-fluorofenil)-etanone (III):



(II)

(III)

- la reazione del composto (III) con 2,3,4,5,6,7-esaidrotien-[3,2-c]piridin-2-one cloridrato (IV) a dare 5-[2-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-ossoetil]-5,6,7,7a-tetraidro-4H-tien[3,2-c]piridin-2-one (V):



- infine, l'acetilazione del chetone nella porzione tien-piridinica del composto (V) a formare Prasugrel (I).

Nel metodo descritto in questa domanda, il primo passaggio (bromurazione) viene realizzato impiegando come solvente tetracloruro di carbonio, che è un solvente classificato dall'ICH in Classe 1, cioè un solvente che deve essere evitato nella produzione di farmaci poiché cancerogeno o fortemente sospettato di essere cancerogeno o pericoloso per l'ambiente; inoltre, in questa reazione si forma HBr che, determinando l'apertura del ciclopropile, porta alla formazione di sottoprodotti.

Procedimenti di sintesi alternativi (o che avvengono in condizioni alternative) sono stati descritti in vari documenti brevettuali successivi, come per esempio i brevetti US 6.693.115 B2 e US 8.193.358 B2, la domanda di brevetto EP 2123656 A1, e le domande di brevetto internazionali WO 2009/062044 A2, WO 2009/066326 A2 e WO 2011/077173 A1. Anche i procedimenti di questi documenti presentano comunque degli inconvenienti. Per esempio, la domanda EP 2123656 A1 insegna, al posto della bromurazione indicata sopra, la realizzazione di una clorurazione in diclorometano, da far avvenire a temperatura inferiore a 5 °C, per evitare la reazione di apertura dell'anello ciclopropilico. Il brevetto US 6.693.115 B2 insegna l'impiego, per la fase di bromurazione, di N-bromosuccinimide/benzoilperossido in tetracloruro di carbonio, cioè, come detto sopra, con l'impiego di un solvente indicato come non ammesso dall'ICH.

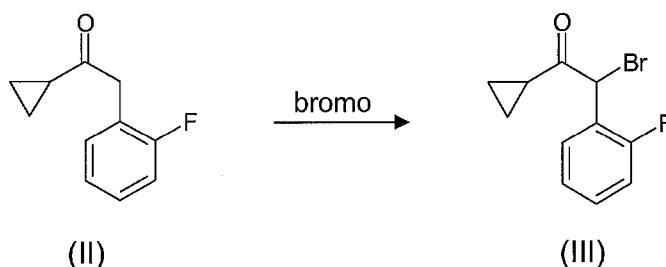
Sommario dell'invenzione

Uno degli scopi della presente invenzione è quello di fornire un processo alternativo per la produzione di Prasugrel cloridrato.

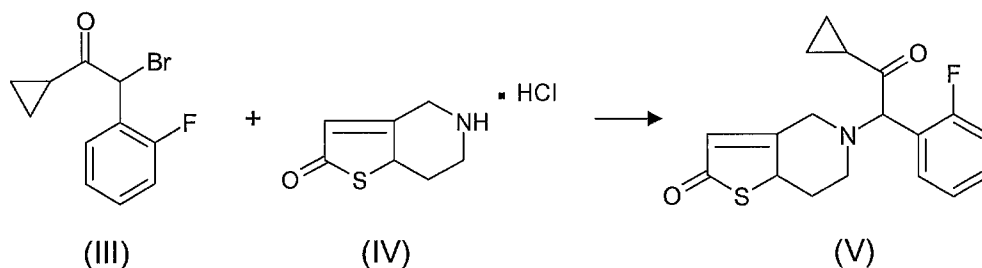
Un ulteriore scopo consiste nel fornire un processo di produzione di Prasugrel cloridrato ad elevate rese con bassi livelli di impurezze, utilizzando bassi quantitativi di solvente.

Questo ed altri scopi vengono conseguiti con la presente invenzione, che è relativa ad un processo per la produzione di Prasugrel cloridrato comprendente le seguenti fasi:

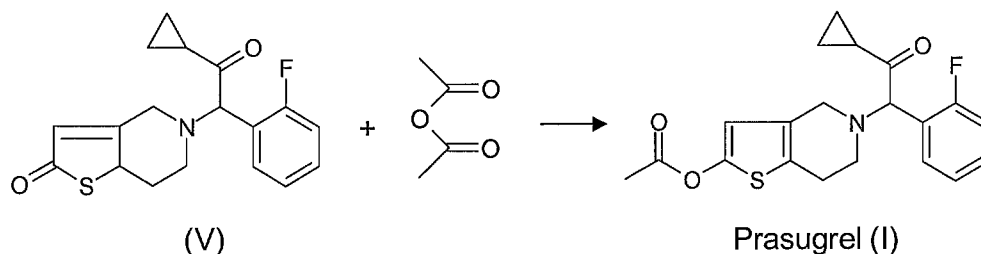
- a) bromurazione con bromo di 1-ciclopropil-2-(2-fluorofenil)-etanone (II) a dare 2-bromo-1-ciclopropil-2-(2-fluorofenil)-etanone (III), in cui il solvente è metanolo:



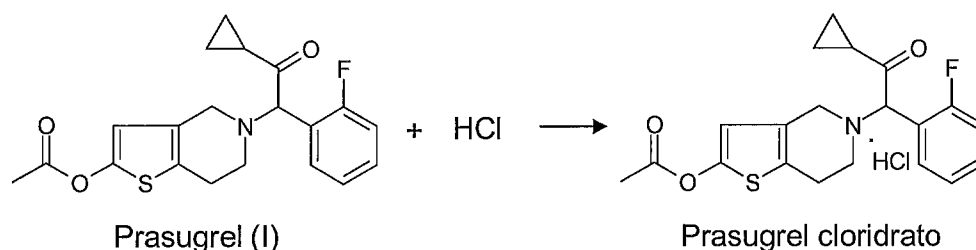
- b) reazione del composto (III) con 2,3,4,5,6,7-esaidrotien-[3,2-c]piridin-2-one cloridrato (IV) a dare 5-[2-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-ossoetil]-5,6,7,7a-tetraidro-4H-tien[3,2-c]piridin-2-one (V):



- c) acetilazione in posizione 2 con anidride acetica della porzione tieno-piridinica del composto (V) a formare Prasugrel base libera (I):



- d) formazione del cloridrato di Prasugrel mediante salificazione con HCl:



In accordo ad alcune forme di realizzazione, successivamente alla fase a) si sottopone la miscela di reazione ad un lavaggio basico.

In accordo ad alcune forme di realizzazione preferite il Prasugrel prodotto nella fase c), viene purificato per ricristallizzazione con solvente di toluene.

In particolare, gli inventori hanno trovato che operando secondo le modalità sopra descritte si ottiene, dopo la fase c), il Prasugrel in forma di base libera di qualità ICH (cioè, con un contenuto inferiore a 0,1% di ogni impurezza sconosciuta) e con una resa di circa l'80%, impiegando quantità minime di solvente.

Descrizione delle figure

La Fig. 1 mostra uno spettro IR del prodotto ottenuto secondo il processo dell'invenzione;

La Fig. 2 mostra uno spettro XRD del prodotto ottenuto secondo il processo dell'invenzione.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

La fase a), la prima delle fasi del processo dell'invenzione, comprende la reazione tra 1-ciclopropil-2-(2-fluorofenil)-etanone (II) e bromo liquido, a dare 2-

bromo-1-ciclopropil-2-(2-fluorofenil)-etanone (III). Questa fase iniziale del processo dell'invenzione viene realizzata utilizzando metanolo come solvente.

Poiché la reazione è esotermica, e l'innalzamento della temperatura porterebbe alla formazione di prodotti indesiderati, la reazione stessa viene preferibilmente condotta in un recipiente refrigerato, facendo in modo che la temperatura della miscela sia compresa tipicamente da 8 a 13 °C; allo scopo, il bromo può essere aggiunto lentamente ad una soluzione del composto (II).

In accordo ad alcune forme di realizzazione, il bromo viene usato come reagente in quantità prossima allo stechiometrico, tipicamente con un rapporto tra equivalenti di bromo e di composto (II) compreso da 0,95 a 1,1.

Alla fine della fase di aggiunta del bromo, si lascia reagire il sistema (mantenendo la T ad esempio tra 8 e 13 °C) per un tempo convenientemente compreso tra 1 e 6 ore. La reazione viene poi interrotta per aggiunta di un reagente noto utile allo scopo di eliminare l'eventuale eccesso di bromo ancora presente, per esempio bisolfito di sodio in soluzione acquosa.

In accordo ad alcune forme di realizzazione preferite della presente invenzione, la fase organica, contenente il prodotto della reazione, viene poi separata dalla fase acquosa e lavata con una soluzione acquosa di una base inorganica allo scopo di neutralizzare l'acido bromidrico formato (e rimasto nella fase organica in seguito alla separazione delle fasi). Si procede poi ad un'ulteriore separazione della fasi e la fase organica viene distillata per recuperare l'intermedio (III) desiderato, in forma di un residuo oleoso, che viene avviato alle lavorazioni successive.

La seconda fase del processo dell'invenzione, b), comprende la reazione tra l'intermedio (III) e 2,3,4,5,6,7-esaidrotien-[3,2-c]piridin-2-one cloridrato, composto (IV), a formare 5-[2-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-ossoetil]-5,6,7,7a-tetraidro-4H-tien[3,2-c]piridin-2-one (V).

Il composto (IV) viene preferibilmente impiegato in forma del suo cloridrato, in quantità di poco superiori allo stechiometrico; nel caso in cui non venga determinata la resa di reazione della fase a), e quindi la quantità di intermedio (III), si può impiegare il composto (IV) in una quantità compresa tra 1 e 1,1 moli per mole del composto di partenza (II).

Questa reazione viene fatta avvenire in un solvente, preferibilmente acetato di etile, a temperatura ambiente, in presenza di un'ammina, preferibilmente trietilammina, in quantità tipicamente comprese da circa 1 a 3 moli per mole di composto (IV).

Il prodotto della reazione può essere sottoposto a parziale purificazione, con gli usuali lavaggi con acqua o soluzioni acquose, separazione delle fasi, recupero della fase organica e distillazione fino ad ottenere un residuo oleoso, che può essere poi diluito in un opportuno solvente per la reazione successiva.

Nella terza fase del processo dell'invenzione, c), il composto (V) viene acetilato con anidride acetica, formando Prasugrel (I) grezzo.

L'intermedio (V) ottenuto nella reazione precedente, dissolto in un solvente, per esempio dimetilformammide, viene convenientemente fatto reagire con anidride acetica in presenza di una base forte, come un idruro alcalino. L'anidride acetica può essere impiegata in eccesso stechiometrico, per esempio da 2 a 3 moli per mole di intermedio (V). La reazione viene controllata mantenendo il sistema a 0 °C tramite opportuni mezzi refrigeranti. La miscela viene lasciata reagire tipicamente a 0 °C per tempi di circa un'ora, dopo di che il sistema può essere lasciato arrivare a temperatura ambiente e il suo pH viene portato ad un valore alcalino, per esempio 7,5, tramite aggiunta di una soluzione acquosa di una base inorganica, per neutralizzare l'acido acetico formato e *decomporre l'anidride acetica residua*.

Il Prasugrel grezzo ottenuto può essere sottoposto ad una purificazione preliminare, con gli usuali lavaggi con acqua o soluzioni acquose, separazione delle fasi, recupero della fase organica e distillazione fino ad ottenere un residuo quasi secco, che può essere poi fatto cristallizzare da un solvente a basso punto di ebollizione, per esempio metanolo, per poi essere isolato per filtrazione.

Il Prasugrel grezzo così prodotto viene poi purificato, in accordo con alcune forme di realizzazioni della presente invenzione, per ricristallizzazione da toluene. Questa fase può essere realizzata sospendendo il prodotto grezzo in toluene, ad esempio in un rapporto in peso pari a circa 1:1 tra i due componenti; portando la sospensione ad una temperatura di 65 °C, ottenendo la completa dissoluzione del prodotto; raffreddando prima a 30 °C e di seguito a 10 °C provocando la

precipitazione del Prasugrel purificato; separando il precipitato per esempio per centrifugazione, e lavando lo stesso con toluene in quantità pari a mezza parte in peso per parte in peso iniziale di Prasugrel grezzo.

L'ultima fase, d), del processo dell'invenzione, la formazione del cloridrato a partire dal Prasugrel purificato, viene condotta secondo modalità note agli esperti del settore. In particolare, operando secondo l'invenzione, nella fase d) si ottiene la forma di Prasugrel cloridrato nota dalla tecnica anteriore come polimorfo "B".

Il processo dell'invenzione offre, rispetto alla tecnica nota, il vantaggio di evitare la necessità di purificazione del prodotto tramite cromatografia, che rappresenta una notevole complicazione in un processo industriale. Inoltre, gli inventori hanno osservato che la purificazione da toluene consente di ottenere una base che rispetta gli standard di qualità ICH. Infine, nella fase di purificazione si impiega una quantità minima di solvente, con vantaggi di tipo ambientale (minori quantità di vapori da recuperare, minore quantità di energia richiesta per riscaldare e raffreddare le soluzioni).

La presente invenzione verrà ora descritta facendo riferimento ai seguenti esempi che vengono forniti a meri fini illustrativi e non devono essere intesi in senso limitativo della presente invenzione.

ESEMPIO 1

Preparazione di 2-bromo-1-ciclopropil-2-(2-fluorofenil)-etanone, composto (III).

In un reattore si caricano 10 kg di 1-ciclopropil-2-(2-fluorofenil)-etanone (composto (II), 56,11 moli) in 50 kg di metanolo. La soluzione viene portata ad una temperatura di circa 10 °C. Alla soluzione vengono aggiunti lentamente 9,3 kg di bromo liquido (58,20 moli, pari a circa 1,04 equivalenti), impiegando un sistema refrigerante ed operando in modo tale che la temperatura rimanga sempre nell'intervallo 8-13 °C; l'aggiunta del bromo richiede circa 1,5 ore. Alla fine dell'aggiunta del bromo, la miscela reagente viene mantenuta nell'intervallo di T sopra citato per 3 ore.

Si aggiungono poi 70 kg di cloruro di metilene, 50 kg di acqua distillata e 2 kg di una soluzione acquosa di bisolfito di sodio a concentrazione 20% in peso (per decomporre l'eccesso di bromo). Si separano le fasi e si elimina la fase acquosa

superiore.

La fase organica viene ricaricata nel reattore, quindi si aggiunge lentamente una soluzione formata da 0,6 kg di carbonato di potassio e 10 kg di acqua distillata, allo scopo di neutralizzare l'acido bromidrico residuo. Si separano le fasi e si elimina la fase acquosa superiore.

La fase organica viene ricaricata nel reattore e distillata fino ad ottenere un residuo oleoso. Si lascia raffreddare fino a T ambiente, si aggiungono 10 kg di acetato di etile, e si agita per ottenere una soluzione omogenea.

ESEMPIO 2

Preparazione di 5-[2-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-ossoetil]-5,6,7,7a-tetraidro-4H-tien[3,2-c]piridin-2-one, composto (V).

In un reattore si caricano 11,5 kg di 2,3,4,5,6,7-esaidrotien-[3,2-c]piridin-2-one cloridrato (composto (IV), 60 moli), 70 kg di acetato di etile e 11,5 kg di trietilamina. A temperatura ambiente, alla soluzione così formata si aggiunge la soluzione ottenuta nell'esempio precedente. Si lascia reagire la miscela a T ambiente per 7 ore, poi si aggiungono 50 kg di acqua distillata. Si separano le fasi e si elimina la fase acquosa inferiore.

Si distilla la fase organica fino ad ottenere un residuo oleoso, a cui si aggiungono poi 18 kg di N,N-dimetilformammide. Si lascia raffreddare a circa 20°C, quindi si pesa la soluzione ottenuta e su di essa si determina per titolazione il contenuto di prodotto (composto (V)); il risultato è un peso di circa 14 kg di prodotto al 100%, equivalenti a circa 42,25 moli, per una resa del 75,3% riferita al composto (II) di partenza.

ESEMPIO 3

Preparazione di Prasugrel grezzo.

In un reattore mantenuto in atmosfera inerte mediante azoto, si caricano 1,85 kg di una sospensione commerciale al 60% in peso di idruro di sodio in olio minerale e 10,5 kg di N,N-dimetilformammide; la sospensione ottenuta viene portata a circa 0 °C.

In un secondo reattore, la soluzione ottenuta nell'esempio precedente (formata da 14 kg di composto al 100% (V) e 18 kg di N,N-dimetilformammide) viene portata a 0 °C, e a questa vengono aggiunti lentamente 10,5 kg di anidride

acetica (circa 103 moli), facendo in modo che la temperatura della miscela rimanga sempre intorno a 0 °C. Dopo 5 minuti, la soluzione così preparata viene aggiunta lentamente alla sospensione contenente l'idruro sodio. Alla fine dell'aggiunta, si lascia reagire la miscela a 0 °C per un'ora, si porta poi la temperatura a circa 20 °C e si mantiene il sistema a questa T per 3 ore, quindi si aggiungono 53,2 kg di acetato di etile.

L'acidità del sistema viene poi neutralizzata per aggiunta controllata di una soluzione ottenuta sciogliendo 9,8 kg di carbonato di potassio in 84 kg di acqua distillata; il pH della massa risulta superiore a 7,5. La massa viene portata a circa 20°C, quindi si separa e si elimina la fase acquosa inferiore.

La fase organica viene distillata fino a residuo quasi secco, quindi si aggiungono 42 kg di metanolo, osservando la precipitazione di un solido. La massa precipitata viene agitata a circa 40 °C per 15 minuti, poi si raffredda a 20 °C, quindi si centrifuga e si lava il solido con altri 14,0 kg di metanolo.

Si ottengono circa 10 kg di Prasugrel grezzo, pari a circa 26,78 moli, con una resa di circa 63,3% riferita alla quantità di composto (V) iniziale.

ESEMPIO 4

Purificazione di Prasugrel grezzo tramite ricristallizzazione.

In un reattore vengono caricati i 10 kg di Prasugrel grezzo ottenuti nell'esempio precedente e 10 kg di toluene. La massa viene scaldata a circa 65°C fino a completa solubilizzazione del solido, quindi si porta la temperatura a circa 30°C e si attende la cristallizzazione del prodotto. Mantenendo la T di circa 30°C, si agitare la massa per un'ora, poi si raffredda a circa 10 °C, quindi si centrifuga e si lava il solido con 5 kg di toluene.

Si ottengono circa Kg 8 di Prasugrel purificato (21,42 moli), con una resa pari a 80% riferita al Prasugrel grezzo utilizzato in partenza.

ESEMPIO 5

Preparazione di Prasugrel cloridrato.

In un reattore si caricano gli 8 kg di Prasugrel puro ottenuti nell'esempio precedente e 112 kg di acetone. Si scalda a circa 45 °C fino ad ottenere la completa solubilizzazione del solido, quindi si aggiungono 1,02 kg di acido cloridrico concentrato (soluzione acquosa al 37% in peso; 10,35 moli di HCl), e 80

g di Prasugrel cloridrato come innesco. Si scalda la massa a ricadere (circa 56 °C) e si mantiene il sistema in queste condizioni per circa un'ora, fino ad ottenere una buona cristallizzazione.

Mantenendo la massa a ricadere, si aggiungono lentamente altri 1,02 kg di acido cloridrico concentrato (10,35 moli di HCl), si mantiene la massa a ricadere per un'ora, quindi si raffredda a circa 20 °C, si centrifuga e si lava il solido con 12 kg di acetone. Si essicca il solido a 45-55 °C.

Si ottengono circa Kg 7,8 di Prasugrel cloridrato, per una resa pari a 88,8%.

Il prodotto così ottenuto viene sottoposto a caratterizzazioni chimico-fisiche per confermarne la natura.

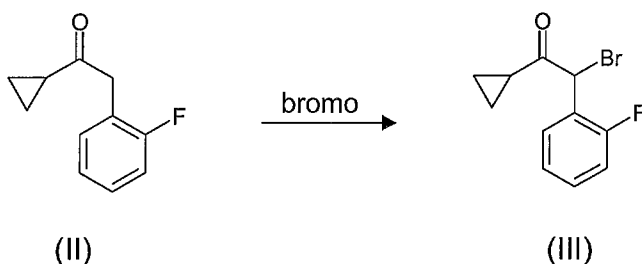
Una parte di polvere viene sottoposta ad un'analisi IR, confermando che il prodotto ottenuto è Prasugrel cloridrato; lo spettro IR ottenuto è allegato come Fig. 1.

Su un'altra parte di polvere viene effettuata una prova di diffrattometria a raggi X (strumento Rigaku-Miniflex, radiazioni α_1 e α_2 del rame, di lunghezza d'onda pari rispettivamente a 1,54060 Å e 1,54439 Å); lo spettro ottenuto è allegato come Fig. 2, e la posizione dei picchi conferma che il prodotto è un polimorfo di Prasugrel cloridrato, in particolare il polimorfo identificato come "B" nel brevetto US 8.193.358 B2.

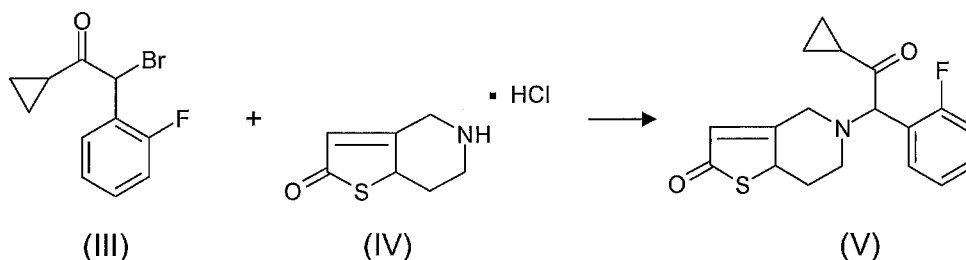
RIVENDICAZIONI

1. Processo per la produzione di Prasugrel cloridrato che comprende le seguenti fasi:

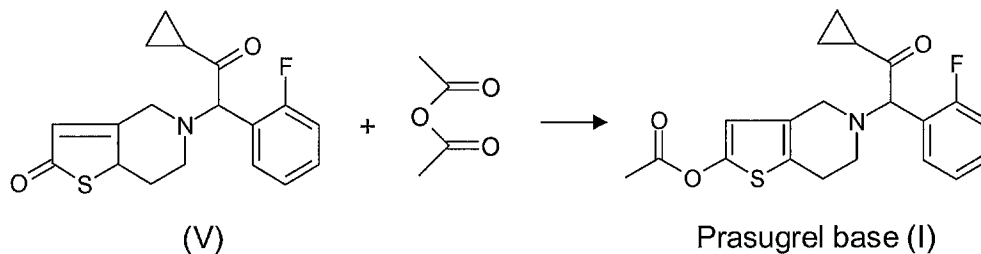
- a) bromurazione con bromo di 1-ciclopropil-2-(2-fluorofenil)-etanone (II) a dare 2-bromo-1-ciclopropil-2-(2-fluorofenil)-etanone (III), in cui il solvente è metanolo:



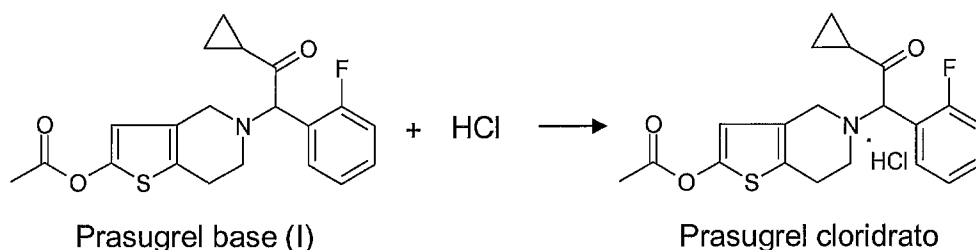
- b) reazione del composto (III) con 2,3,4,5,6,7-esaidrotien-[3,2-c]piridin-2-one cloridrato (IV) a dare 5-[2-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-ossoetil]-5,6,7,7a-tetraidro-4H-tien[3,2-c]piridin-2-one (V):



- c) acetilazione in posizione 2 con anidride acetica della porzione tieno-piridinica del composto (V) a formare Prasugrel base (I):



d) formazione del cloridrato di Prasugrel:



2. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui successivamente alla fase a) si sottopone la miscela di reazione ad un lavaggio basico, preferibilmente con una soluzione acquosa di carbonato di potassio.
3. Processo secondo la rivendicazione 1 o 2 in cui il Prasugrel base della fase c) viene purificato mediante ricristallizzazione con toluene.
4. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3, in cui la bromurazione della fase a) viene condotta in un recipiente refrigerato, aggiungendo il bromo ad una soluzione del composto (II) e mantenendo la temperatura della miscela da 8 a 13 °C.
5. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni 1-4, in cui si impiegano da 0,95 a 1,05 equivalenti di bromo per mole di composto (II).
6. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni 1-5 in cui nella fase b) il composto (IV) viene impiegato in forma del suo cloridrato, in una quantità compresa da 1 a 1,1 moli per mole del composto di partenza (II).
7. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni 1-6, in cui la fase b) viene condotta in presenza di un'ammina in una quantità compresa da 1 a 3 moli per mole di composto (IV).
8. Processo secondo la rivendicazione 7 in cui detta ammina è trietilammina.
9. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni 1-8, in cui la fase c) viene condotta a 0 °C, in presenza di una base forte, con una quantità di anidride acetica compresa da 2 a 3 moli per mole di intermedio (V).
10. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni 1-9, in cui detta fase di purificazione di Prasugrel prodotto nella fase c) tramite ricristallizzazione con toluene viene realizzata sospendendo Prasugrel grezzo in toluene in un rapporto in peso pari a circa 1:1 tra i due componenti, portando la sospensione ad una temperatura di 65 °C per realizzare la completa

dissoluzione del prodotto, raffreddando prima a 30 °C e di seguito a 10 °C provocando la precipitazione del Prasugrel purificato, separando il precipitato e lavando lo stesso con toluene in quantità pari a mezza parte in peso per parte in peso iniziale di Prasugrel grezzo.

(AC/ln)



Fig. 1

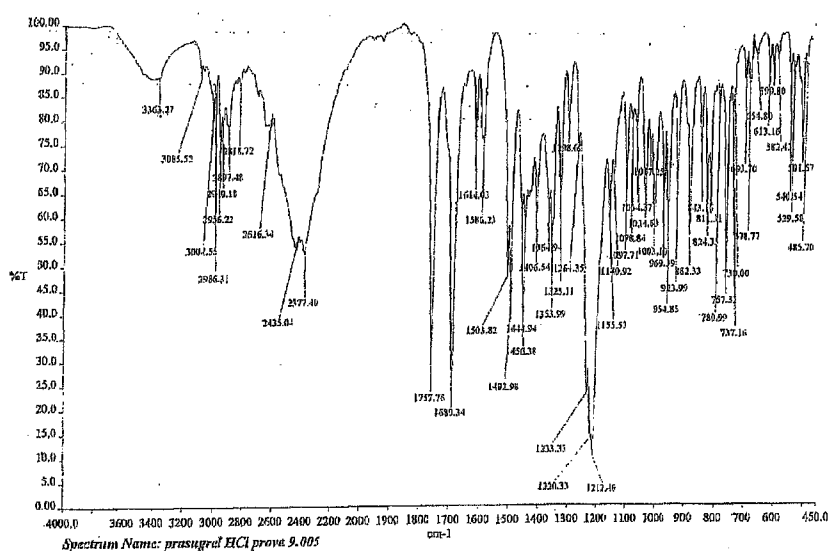




Fig. 2

