

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 040730

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2022.07.21

(21) Номер заявки

201892806

(22) Дата подачи заявки

2017.06.22

(51) Int. Cl. C07D 495/04 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРАСУГРЕЛА ВЫСОКОЙ ЧИСТОТЫ

(31) P1600389

(32) 2016.06.23

(33) HU

(43) 2019.07.31

(86) PCT/IB2017/053721

(87) WO 2017/221187 2017.12.28

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

РИХТЕР ГЕДЕОН НИРТ. (HU)

(72) Изобретатель:

Неу Йозеф, Сабо Тамаш, Гараднаи
Шандор (HU)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(56) WO-A1-2012052788

WO-A2-2012018791

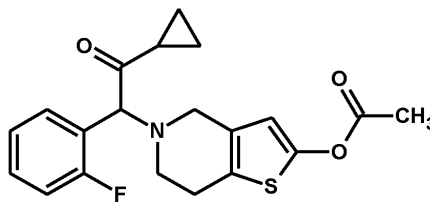
WO-A1-2012001486

WO-A1-2013014295

WO-A2-2009062044

SAMPATH AALLA ET AL.: "Process Improvements of Prasugrel Hydrochloride: An Adenosine Diphosphate Receptor Antagonist", ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, vol. 16, no. 2, 17 February 2012 (2012-02-17), pages 240-243, XP055398314, US ISSN: 1083-6160, DOI: 10.1021/op200325u scheme 1

(57) Область изобретения относится к новому, пригодному для промышленного производства способу получения высокочистого 5-[2-циклопропил-1-(2-фторфенил)-2-оксоэтил]-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ила ацетата (прасугрела) формулы (I).



(I)

В частности, при крупномасштабном производстве одной из основных причин накопления нежелательных примесей является использование растворителей группы простых эфиров, поэтому на всех стадиях данного способа простые эфиры исключены. Исключение простых эфиров привело к новым условиям получения промежуточных продуктов на различных стадиях способа согласно изобретению. Условия определены таким образом, чтобы каждая стадия, начиная с начальной, способствовала минимизации содержания нежелательных примесей в конечном продукте.

B1

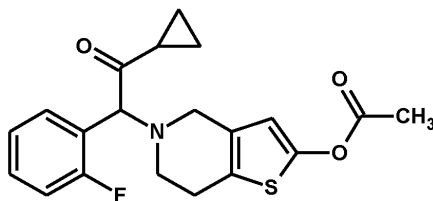
040730

040730

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к пригодному для промышленного производства способу получения высокочистого 5-[2-циклопропил-1-(2-фторфенил)-2-оксоэтил]-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ила ацетата (прасугрела) формулы (I).



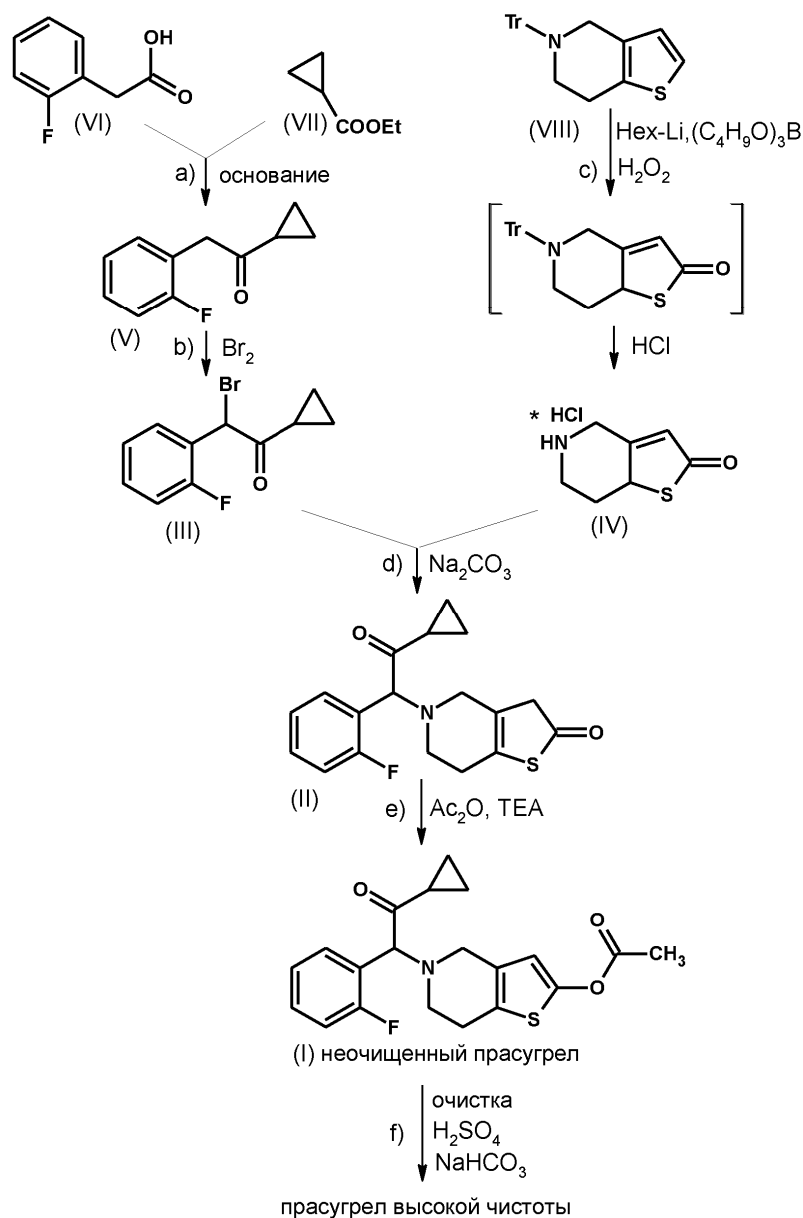
(I)

Предшествующий уровень техники

Прасугрел - это фармацевтический препарат, который действует как ингибитор тромбоцитов и который используют для профилактики тромбоза; он разрешен для применения с целью снижения частоты тромботических сердечнососудистых явлений у людей с острым коронарным синдромом. Прасугрел был впервые описан в японском патенте JP 2683479 B2, европейский и американский эквиваленты: EP 0542411 B1, US 5288726 A. Прасугрел был впервые разработан компанией Daiichi Sankyo Co. и произведен компанией Ube Industries Ltd.

Существует несколько применимых в промышленности способов получения прасугрела. Синтез обычно начинают с простых и относительно дешевых молекул, и в многостадийном синтезе конечного продукта может возникнуть множество нежелательных примесей. Основные усилия производителей нацелены на удержание количеств этих нежелательных примесей ниже необходимых пределов. Автор первоначального изобретения раскрыл в публикациях EP 2003136 A4 и EP 2367831 A1 способ получения высокочистого прасугрела со сниженным количеством нежелательной примеси, а именно ОХТР. В публикации US 2008/0176893 (Eli Lilly & Co.) описаны способы снижения количеств иминиевой соли, а также ОХТР 1 и ОХТР 2, образующихся во время хранения таблеток прасугрела. Автор первоначального изобретения в публикации EP 2123656 B1 описал способ снижения количества важной примеси - 2-ацетокси-5-[5-хлор-1(2-фторфенил)-2-оксоэтил]-4,5,6,7-тетрагидротиено-[3,2-с]пиридина - хлорпентильного загрязнения (которое также называют САТР). В описании настоящего изобретения упоминается бромпентильный аналог (формула (X) в данной публикации). В публикации WO 2012/153348 (Glennmark Pharm. Ltd.) раскрыт способ подавления образования 1,5-дибромпентильного производного (формулы (IX)), предшественника вещества формулы (X). М. Sybulski et al. опубликовали способы ВЭЖХ для различных нежелательных примесей: <http://science24.com/paper/31051>, <http://science24.com/event/mknol2014/>.

Схема 1



Органы здравоохранения издают особенно строгие предписания относительно потенциально генотоксичных примесей (Европейское агентство по лекарственным средствам, "Руководство по предельному содержанию генотоксичных примесей"). Предельно допустимая концентрация генотоксичной примеси обычно лежит в диапазоне миллионных долей. Фактическая предельно допустимая концентрация определяется числом таких примесей и дневной дозой активного ингредиента.

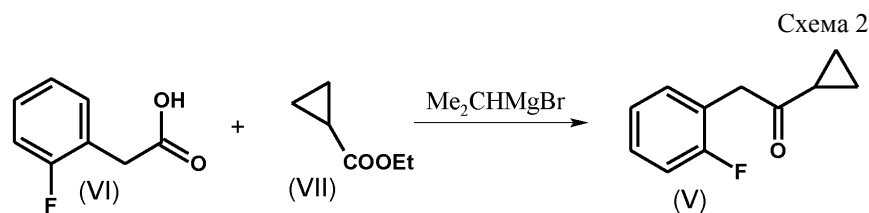
Из литературы известно несколько схем реакций согласно известным способам. Схема 1 основана на способах, использованных в EP 0542411 B1, EP 1298132 B1, US 2007/0243243 A1, и сходные схемы были использованы в нескольких опубликованных документах.

Стадия а.

Промежуточное соединение 1-циклопропил-2-(2-фторфенил)этанон формулы (V) можно получить через соединения Гриньяра, полученные либо из ароматического компонента, либо из другой части целевой молекулы, включающей циклопропильный фрагмент. В публикации US 5288726 A1 описан способ получения соединения Гриньяра из ароматического компонента, и сходные решения опубликованы в публикациях WO 2009/122440 A1 (Torrent Pharm. Ltd.), WO 2009/66326 A2 (MSN Labs Ltd.), US 2007/243243 (Cogentus Pharm. Inc.), WO 2009/68923 A2 и WO 2014/114964 A2 (EGIS Pharm. Ltd.).

В заявках на патенты WO 2011/42918 A2 и US 2012/202066 A1 (MSN Labs Ltd.) раскрыты способы, в которых соединения Гриньяра получают из циклопропильного фрагмента.

Другие типы способов опубликованы в публикациях WO 2011/42918 A2 (MSN Labs Ltd.) и WO 2012/1486 A1 (Mayuka Labs Pvt. Ltd.): неприсоединяемая часть молекулы образует соединение Гриньяра, а изопропилмагнийбромид используют в качестве основания для получения 1-циклопропил-2-(2-фторфенил)этанона формулы (V):



Во всех этих способах используют растворители группы простых эфиров, которые ответственны за опасное перекисное окисление и являются основным источником последующих нежелательных примесей; кроме того, простые эфиры создают риск замедления реакции в промышленном масштабе (образование соединения Гриньяра не начинается мгновенно).

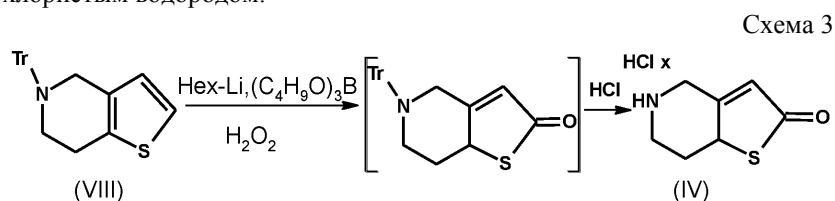
Стадия b.

В заявке на патент WO 2009/122440 A1 (Torrent Pharm. Ltd) для получения 2-бром-1-циклопропил-2-(2-фторфенил)этанона формулы (III) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин используют в качестве галогенирующего агента, а 2,2'-азо-бис-изобутиронитрил - в качестве катализатора. В заявке на патент WO 2012/52788 A1 (EGIS Pharm. Ltd.) N-бромсукцинимид используют для бромирования с катализом п-толуолсульфокислотой. Сходный способ используют в заявке на патент WO 2012/1486 A1 (Mayuka Labs PVT Ltd.): дибензоилпероксид используют в качестве катализатора. Согласно способу из публикации WO 2013/14295 A (Labs Lesvi) 2-бром-1-циклопропил-2-(2-фторфенил)этанон формулы (III) получают посредством галогенирования элементарным бромом.

В заявке PCT WO 2012/153348 (Glenmark Pharm. Ltd.) раскрыт способ снижения количества нежелательных примесей. Использование для бромирования четвертичного бромид аммония в тетрагидрофуране (ТГФ) и метаноле дает продукт, содержащий от 1% до 2% и 0,5% дибромпроизводных. Однако эти количества все еще значительно превышают допустимые пределы.

Стадия с.

Продукт 5,6,7,7а-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-(4Н)-она гидрохлорид формулы (IV) можно получить согласно схеме 3 в реакции N-тритил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридина формулы (VIII) с гексиллитием, трибутилборатом и пероксидом водорода в ТГФ через (обычно выделяемое) промежуточное соединение (называемое тритилоксотиенопиридином), из которого образуется соединение формулы (IV) в реакции с хлористым водородом.



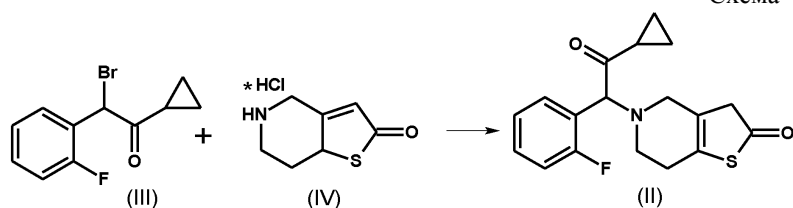
В таблице сведены данные об известных способах (для каждого указанного способа опубликованы лишь данные, полученные в лабораторном масштабе).

	Растворитель	Добавление HexLi °C	Нагревание °C	Добавление бората °C	Нагревание °C	Добавление пероксида °C	Выход %	Избыток HexLi %
US4740510A (Sanofi S.A.)	ТГФ	0		-20		-40	64	120
WO201177173 (EGIS Pharm.)	ТГФ	-40	10	-40	10	-40	92	150
WO20121486 (Mayuka Labs.)	2ТГФ : 5 толуола	-5	10	-5	10	20	76	148
WO201142918 (MSN Labs.)	ТГФ	0-5	10	0-5	10	0-5	85	157
Reproducton Richter	ТГФ	0-5	10-15	0-5	10-15	0-5	85-90	157

Стадия d.

Согласно патентному документу US 5288726 A (примеры 12, 34) 5-[α-циклопропилкарбонил-2-фторбензил]-2-оксо-2,4,5,6,7,7а-гексагидротиено[3,2-с]пиридин формулы (II) можно получить в результате реакции конденсации из 2-бром-1-циклопропил-2-(2-фторфенил)этанона формулы (III) и 5,6,7,7а-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2(4Н)-она гидрохлорида формулы (IV). В примере 34 гидрохлоридную соль формулы (II) получают посредством кристаллизации из диэтилового эфира. Эту реакцию также применяли в нескольких более поздних публикациях.

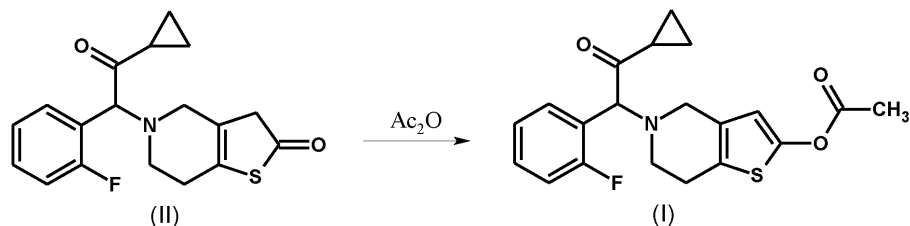
Схема 4



Стадия e.

Согласно публикации US 5288726 A, пример 23, неочищенный 5-[2-циклопропил-1-(2-фторфенил)-2-оксоэтил]-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-ила ацетат (прасугрел) формулы (I) можно получить из оксосоединения 5-[α-циклопропилкарбонил-2-фторбензил]-2-оксо-2,4,5,6,7,7а-гексагидроотиено[3,2-с]пиридина формулы (II). Кристаллы были получены из диизопропилового эфира.

Схема 5



Сходные, но усовершенствованные способы также использованы в ряде других патентных документов.

Стадия f (очистка прасугрела).

Очевидный способ очистки неочищенного прасугрела включает получение соли, кристаллизацию соли, фильтрование кристаллов, растворение и повторное преобразование их в основание, повторную кристаллизацию и фильтрование. Однако этот способ двойной кристаллизации эффективен только в том случае, если все предыдущие стадии были выполнены в строго определенных условиях.

В публикации EP 2003136 A1 (Daiichi Sankyo Co.) описан способ устранения серьезной проблемы с загрязнением за счет изменения указанной ранее процедуры; промежуточный продукт (ОХТР) удаляли из прасугрела посредством кристаллизации, поэтому концентрация нежелательного компонента была снижена до 2-300 ч./млн.

В публикациях EP 2112155 B1 (Sandoz AG) и EP2325187 A1 (Lunan Pharm. Co Ltd.) раскрыты примеры получения сульфатной соли прасугрела.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение предусматривает применимый в промышленности экономичный способ получения высокочистого 5-[2-циклопропил-1-(2-фторфенил)-2-оксоэтил]-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-ила ацетата (прасугрела) формулы (I). Во всех стадиях нашего способа (схема 1) с самого начала использованы такие условия, которые обеспечивают ограничение содержания всех известных нежелательных примесей в конечном продукте.

Согласно способу по настоящему изобретению, начиная с 1-циклопропил-2-(2-фторфенил)этанола формулы (V), каждый продукт реакции получают, строго исключая растворители группы простых эфиров (диэтиловый эфир, ТГФ, диизопропиловый эфир и т.п.).

Регулируя условия бромирования 1-циклопропил-2-(2-фторфенил)этанола формулы (V), ограничивают количество побочного продукта, приводящего к нежелательной примеси формулы (X).

В противоположность способам, обычно применяемым в литературе, в нашем способе 5,6,7,7а-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2(4Н)-она гидрохлорид формулы (IV) получают без использования растворителей группы простых эфиров, за счет чего исключается образование побочных продуктов в высоких концентрациях, в частности во время масштабирования способа.

Настоящее изобретение предусматривает усовершенствованную операцию очистки, применяемую только в тех случаях, в которых результаты промежуточного анализа подтверждают необходимость ее использования для дополнительного подавления образования потенциально опасной примеси. В реакции очистки эту нежелательную примесь преобразуют в легко удаляемое высокополярное соединение.

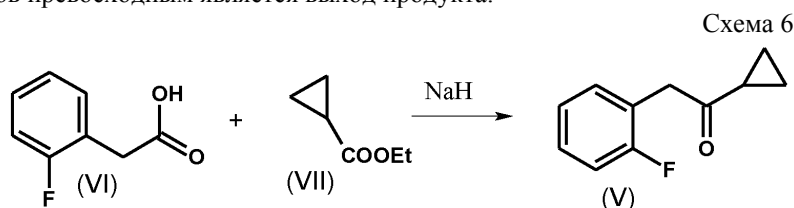
Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

В способе по настоящему изобретению неочищенный прасугрел получают способом, схематически изображенным на схеме 1, в основном - согласно способу, опубликованному в публикации US 5288726 A (пример 23, соединение 190). Неожиданно было обнаружено, что, в частности при крупномасштабном производстве, одной из основных причин образования нежелательных примесей является использование растворителей группы простых эфиров, поэтому на каждой стадии способа по настоящему изобретению простые эфиры были полностью исключены. Исключение простых эфиров привело к новым условиям получения промежуточных соединений: на стадии a в качестве основания используют LiH в среде, не содержащей простых эфиров, проведение реакции сочетания на стадии d с получением 5-[α-

циклопропилкарбонил-2-фторбензил)-2-оксо-2,4,5,6,7,7а-гексагидротиено[3,2-с]пиридина формулы (II) является новым и уникальным, и очистку активного соединения также осуществляют новым способом. Условия были определены так, что каждая стадия, начиная с начальной, способствует минимизации содержания нежелательных примесей в конечном продукте.

Стадия а.

Авторы изобретения начали со способов из заявок на патенты WO 2011/42918 A2 и WO 2012/1486 A1, в которых для получения 1-циклопропил-2-(2-фторфенил)этанона формулы (V) неприсоединяемая часть молекулы образует основание Гриньяра, и изопропилмагнийбромид используют исключительно в качестве основания. Авторы изобретения проверили, можно ли провести эту реакцию в растворителях, не являющихся простыми эфирами, с использованием других основных соединений. Неожиданно было обнаружено, что использование соединений Гриньяра, которое обычно также влечет за собой использование простых эфиров, не является необходимым. Реакция протекает и в других растворителях, например - в смеси толуола и диметилсульфоксида в присутствии NaH, кроме того, при оптимизации соотношения компонентов превосходным является выход продукта.



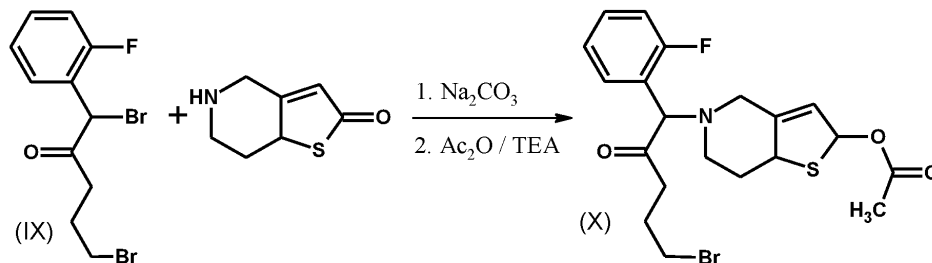
Основность гидрида натрия можно легко регулировать посредством изменения состава смеси растворителей. В чистом диметилсульфоксиде 1-циклопропил-2-(2-фторфенил)этанон формулы (V) практически становится минорным компонентом. Если используют только толуол, реакция вообще не происходит. Выход продукта увеличивается, если содержание диметилсульфоксида в растворителе превышает 50%, а степень чистоты продукта повышается по мере снижения содержания диметилсульфоксида. Смесь толуола и диметилсульфоксида можно использовать при соотношении компонентов, лежащем в диапазоне от 1:1 до 98:2, предпочтительным является соотношение 9:1, а соотношение, равное 95:5, является наиболее предпочтительным согласно нашим данным.

Стадия реакции, осуществленная таким образом, является более экономичной, нежели другие известные способы, она обеспечивает более безопасное производство в промышленном масштабе, кроме того, она является стабильной: при массе, равной 20 кг, получают высокочистое промежуточное соединение с выходом, равным 87%.

Стадия b.

Авторы изобретения воспроизвели и исследовали способы, описанные в публикациях WO 2009/122440 A1, WO 2012/52788 A1, WO 2012/1486 A1 и WO 2013/14295 A, и им удалось показать, что количество побочного продукта 1,5-дибром-1-(2-фторфенил)пентан-2-она формулы (IX) значительно увеличивается при производстве в промышленном масштабе. Если при массе, лежащей в диапазоне от 5 до 10 г, его концентрация равна всего 0,3%, при массе, лежащей в диапазоне от 250 до 300 г, концентрация равна 0,59%, а при массе, лежащей в диапазоне от 4000 до 5000 г, она равна 1,6%. Примесь формулы (IX) требует особого внимания, это предшественник 5-[5-бром-1-(2-фторфенил)-2-оксопентил]-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ила ацетата - бромпентильной примеси формулы (X), которую невозможно удалить из конечного продукта посредством кристаллизации из-за ее характеристик растворимости.

Схема 7



Согласно результатам, полученным авторами изобретения, продукты бромирования N-бромсукцинимидом или 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоином содержат от 1 до 5% нежелательного 1,5-дибром-1-(2-фторфенил)пентан-2-она формулы (IX), даже в лабораторных условиях.

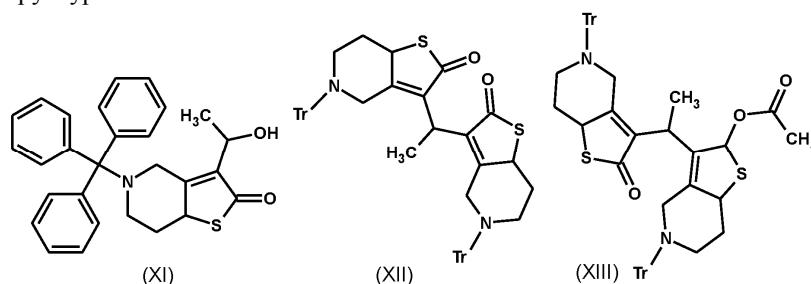
Аналитические исследования авторов с использованием способов идентификации структуры и сочетанного разделения подтвердили возможность образования также других следовых нежелательных примесей.

Поскольку даже при воспроизведении способа бромирования из публикации WO 2012/153348 A2 все еще образуется от 5000 до 10000 ч./млн потенциальных нежелательных примесей, авторы изобретения исследовали возможности предотвращения образования 1,5-дибром-1-(2-фторфенил)пентан-2-она

формулы (IX). Неожиданно было обнаружено, что при оптимизации температуры реакции, молярного соотношения и других условий способа можно получить 2-бром-1-циклопропил-2-(2-фторфенил)этанон формулы (III), содержащий не более 0,05% 1,5-дибром-1-(2-фторфенил)пентан-2-она формулы (IX), даже в полупромышленном масштабе (17 кг). Для получения наилучших результатов бром используют в эквивалентном количестве, температура реакции лежит в диапазоне от 20 до 25°C, температуру при выделении продукта реакции поддерживают в диапазоне от 0 до 5°C и образующийся бромистый водород абсорбируют основанием.

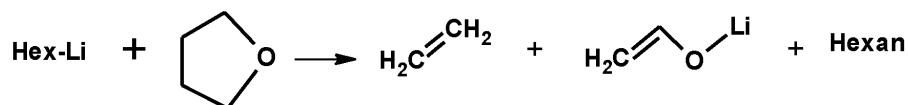
Стадия с.

Авторы изобретения воспроизвели стадию с в лабораторном и полупромышленном (10 кг) масштабе в условиях, указанных в таблице. Несмотря на то же время и ту же температуру добавления концентрации неизвестного побочного продукта формулы (XI) выросла от 2-3% в лабораторном масштабе до 18-20% в случае полупромышленного масштаба, и появились еще два дополнительных побочных продукта с формулами (XII, XIII), согласно результатам, полученным способами сочетанного разделения и идентификации структуры:



Хотя из литературы (M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*, John Wiley & Sons 1994, W. Weiss, EP 0753520 B1) известно, что при более высокой температуре гексилитий реагирует с ТГФ, при температуре, лежащей в диапазоне от 0 до 5°C, такая реакция не ожидалась, даже при таком большом количестве.

Схема 8



Эти побочные продукты не только снижают выход целевого продукта, но и препятствуют достижению фармакопейного и более высоких уровней качества.

Некоторые производители используют крайне низкую температуру, которая может уменьшить проблемы с качеством, но повышает расходы. В своих исследованиях авторы изобретения попытались предотвратить нежелательные реакции, чтобы избежать используемых в настоящее время согласно литературе крайне низкой температуры и сложных температурных циклов (таблица). В частности, при производстве в более крупном масштабе дополнительным преимуществом является того, что выделение продукта реакции из реакционной смеси не требует применения дополнительного растворителя (этого невозможно избежать, например в случае смешивающегося с водой ТГФ).

Авторы изобретения исследовали возможность исключения растворителей группы простых эфиров. С учетом свойств растворимости гексилития и N-третил-4,5,6,7-тетрагидропиридино[2,3-с]пиридина формулы (VII), среди других растворителей был использован толуол, и авторы изобретения обнаружили, что в чистом толуоле реакция вообще не идет. Из литературы известно, что растворители группы простых эфиров разрушают агрегаты гексилития в гексане, что повышает его химическую активность. Для повышения реакционной способности можно также использовать N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (TMED; от англ.: tetramethylethylenediamine) в ТГФ (J. Am. Chem. Soc, 92, 4664, 1970). Также из литературы известно, что активированный таким образом бутиллитий (который можно считать очень сходным с гексилитием) способен металлировать бензол, толуол и т.п. с образованием соответствующей ариллитиевой соли (J. Am. Chem. Soc, 88, 460, 1966). Неожиданно было обнаружено, что эту стадию реакции можно также провести без использования ТГФ или других простых эфиров. Если N-третил-4,5,6,7-тетрагидропиридино[2,3-с]пиридин формулы (VII) растворить в толуоле, затем добавить TMED и по каплям добавить раствор гексилития в гексане при температуре, лежащей в диапазоне от 0 до 5°C, то реакция обмена с участием лития может пройти. Образующаяся литиевая соль N-третил-4,5,6,7-тетрагидропиридино[2,3-с]пиридина может вступить в реакцию с трибутилборатом, а после ее окисления образовавшееся, но не выделенное промежуточное соединение разлагают хлористым водородом, в результате чего получают 5,6,7,7а-тетрагидропиридино[3,2-с]пиридин-2(4H)-она гидрохлорид формулы (IV) с хорошим выходом.

В качестве дополнительного преимущества этот способ не требует дополнительного растворителя для экстракции. Способ делает возможным экономичное литиирование в стандартно используемом температурном диапазоне от 0 до 5°C, исключаяющее циклы охлаждения-нагревания, обычно используемые

согласно литературе (см. таблицу). Исключение выделения промежуточного соединения N-третил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-она снижает расходы, и в результате подавления нежелательных побочных реакций после удаления защитной группы получают 5,6,7,7a-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2(4H)-она гидрохлорид формулы (IV) подходящей степени чистоты.

Стадия d и стадия e.

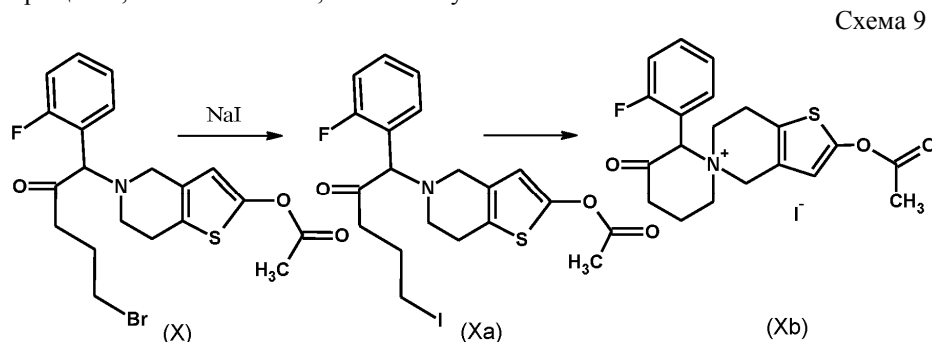
Авторы изобретения использовали две эти стадии, объединенные согласно способам, известным из литературы, но с исключением использования растворителей группы простых эфиров.

Стадия f.

Предыдущие стадии способа в целом обеспечивают такую степень чистоты неочищенного прасугрела, что во время этой стадии очистки получение соли посредством кристаллизации, выделение кристаллов посредством фильтрации, повторное получение основания прасугрела и выделение основания посредством фильтрации обеспечивают высокочистый конечный продукт прасугрел. В зависимости от концентрации 1,5-дибром-1-(2-фторфенил)пентан-2-она формулы (X) в неочищенном прасугреле в стадию очистки можно включить дополнительный способ очистки.

Этот способ основан на неожиданном обнаружении того, что нежелательная примесь 5-[5-бром-1-(2-фторфенил)-2-оксопентил]-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил ацетат формулы (X) может вступить в такую реакцию, даже в присутствии довольно чувствительного прасугрела (активный сложный эфир!), в которой образуется легко удаляемое высокополярное четвертичное йодидное соединение формулы (Xb).

Обнаружено, что согласно схеме 9 предпочтительным является двухстадийное преобразование, в котором вначале бром осторожно заменяют на йод, так как эта йод-углеродная связь обладает большей реакционной способностью в отношении образования водорастворимой четвертичной соли. Подходящими для этой цели растворителями являются ацетонитрил, кетоны с небольшим числом атомов углерода (<6), например ацетон, метилэтилкетон, метилизобутилкетон и т.п.



Реакция может идти при низкой температуре, но нагревание ускоряет ее. При комнатной температуре для выполнения преобразования согласно схеме 9 необходимо 24 ч, при 40°C необходимо 6 ч.

Предпочтительно реакцию осуществляют в растворителе, смешиваемом с водой, поскольку при разбавлении реакционной смеси водой очищенный продукт выпадает в осадок, а нежелательная примесь, преобразованная в йодидное соединение четвертичного аммония, остается в водной фазе. Выход этой специальной операции очистки: удаление от 94 до 96% бромпентильной нежелательной примеси из неочищенного прасугрела.

Неочищенный прасугрел, не содержащий бромпентильной нежелательной примеси, очищают посредством формирования, кристаллизации и выделения сульфатной соли, преобразования соли в основание прасугрела и повторной кристаллизации и выделения основания. В условиях согласно изобретению получают гигроскопичную смешанную серосодержащую соль, согласно результатам титриметрии она является смесью гидросульфата прасугрела и сульфата прасугрела. (Образование однородных кристаллов не является необходимостью во время этой фазы.) Без полного просушивания выделенную сульфатную соль растворяют в дихлорметане, обрабатывают раствором гидрокарбоната натрия, затем заменяют растворитель и посредством дополнительной кристаллизации и выделения получают высокочистое основание прасугрела, не содержащее генотоксичных и других нежелательных примесей.

Описание примеров осуществления изобретения

Приведенные ниже примеры являются исключительно иллюстративными и представлены для того, чтобы обеспечить специалисту в данной области техники возможность осуществить настоящее изобретение на практике. Примеры не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Пример 1. Получение 1-циклопропил-2-(2-фторфенил)этанона формулы (V).

Приготовили смесь растворителей из 228 л толуола и 12 л диметилсульфоксида. В 120 л приготовленной таким образом смеси растворителей отмерили 21,12 кг гидрида натрия, затем при интенсивном перемешивании добавили раствор 24,66 кг 2-фторфенилуксусной кислоты в 80 л смеси растворителей. После завершения добавления температуру реакционной смеси повысили до 95-100°C, затем добавили 30 л смеси растворителей и 23,2 л (0,195 моль) этилового эфира циклопропанкарбоновой кислоты. Повы-

сили температуру до 108-110°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при этой температуре. К реакционной смеси добавили 24 л диметилсульфоксида, затем смесь охладили и добавили к 240 л воды. Эмульсию перемешивали в течение 3 ч при температуре, лежавшей в диапазоне от 20 до 25°C. Фазы разделили и водную фазу промыли 40 л толуола. Объединенную органическую фазу промыли дистиллированной водой, после чего ее испарили из водяной бани при пониженном давлении, равном 0,9 Па, и при температуре, лежавшей в диапазоне от 130 до 138°C, и высушили.

Получили 25,1 кг титульного соединения (выход 88%).

Пример 2. Получение 2-бром-1-циклопропил-2-(2-фторфенил)этанона формулы (III).

В 230 л метанола отмерили 17,82 кг 1-циклопропил-2-(2-фторфенил)этанона. К реакционной смеси при непрерывном перемешивании за период времени, лежавший в диапазоне от 2 до 2,5 ч, постепенно добавили 15,98 кг брома, реакционную смесь охладили до температуры, лежавшей в диапазоне от 0 до 5°C, затем добавили 230 л дихлорметана, 8,4 кг гидрокарбоната натрия и 230 л воды. Разделили фазы и водную фазу промыли 100 л дихлорметана. Объединенную органическую фазу промыли 100 л воды, высушили и испарили при пониженном давлении.

Получили 26,11 кг титульного соединения (с поправкой на содержание: 24,62 кг, выход 95,8%); концентрация 1,5-дибром-1-(2-фторфенил)пентан-2-она формулы (IX) составила не более 0,005% (по результатам капиллярной газовой хроматографии).

Пример 3. Получение 5,6,7,7а-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2(4Н)она гидрохлорида формулы (IV).

В 165 л толуола отмерили 26,14 кг N-третил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридина и 15,5 л N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина. При перемешивании охладили полученный раствор до 0°C±3°C, затем постепенно за период времени, лежавший в диапазоне от 30 до 60 мин, добавили 50,0 л раствора гексилития с концентрацией, равной 2,47 моль/л.

После завершения добавления желтый раствор перемешивали при температуре, равной 0±3°C, в течение 30 мин, затем добавили смесь 37,2 л трибутилбората и 37,2 л толуола, затем раствор перемешивали в течение 1 дополнительного часа при температуре, равной 0±3°C. К реакционной смеси добавили 30,7 л раствора пероксида водорода с концентрацией, равной 30%. Температуре позволили подняться до 20-25°C и при этой температуре перемешивали смесь в течение еще 1 ч. Фазу толуола промыли вначале 50 л воды, затем 3×30 л воды. Органическую фазу высушили, испарили, затем добавили 110 л ацетона. К суспензии добавили 7,0 л раствора хлористого водорода с концентрацией 36%. После перемешивания в течение 1 часа продукт отфильтровали, промыли 1×20,00 л ацетона и высушили.

Соответственно получили 11,31 кг титульного соединения (выход 86,1%).

Пример 4. Получение неочищенного основания прасугрела формулы (I).

В 52 л метилизобутилкетона отмерили 17,8 кг безводного карбоната натрия и 10,0 кг 96%-ного 5,6,7,7а-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2(4Н)она гидрохлорида формулы (IV), затем добавили 13,4 кг 96%-ного 2-бром-1-циклопропил-2-(2-фторфенил)этанона формулы (III). Смесь перемешивали в течение 10 ч при 40°C, затем охладили и отфильтровали неорганические соединения. К фильтрату добавили 300 г диметиламинопиридина и 22,4 л триэтиламина, охладили до температуры, лежавшей в диапазоне от 0 до 5°C, затем по каплям добавили 11,0 л уксусного ангидрида. Через 2 ч к смеси по каплям добавили 40 л этилацетата, затем 40 л воды. После разделения фаз органическую фазу высушили, затем выпарили до сухости. На остаток вылили 2×40 л этанола, затем выпарили. Маслянистый остаток растворили в 40 л этанола. Кристаллический материал вначале перемешивали при 20-25°C в течение 1 ч, затем при 0-5°C в течение еще 1 ч, после чего отфильтровали, промыли 8 л холодного этанола и высушили.

Соответственно получили 11,4 кг неочищенного основания прасугрела (выход 61%).

Пример 5. Получение неочищенного основания прасугрела, не содержащего бромпентильной примеси формулы (X).

В 44,0 л ацетона отмерили 11,0 кг неочищенного основания прасугрела и 1,1 кг йодида натрия. Смесь нагрели до 60°C, перемешивали в течение 6 ч при этой температуре, затем добавили 44,0 л воды. Смесь охладили до температуры, лежавшей в диапазоне от 0 до 5°C, затем отфильтровали очищенный сырой прасугрел, промыли водой и высушили.

Соответственно получили 10,5 кг титульного соединения. (Суммарное содержание нежелательных примесей: 0,48%, содержание каждой отдельной примеси менее 0,19% по результатам газовой хроматографии).

Пример 6. Получение высокочистого основания прасугрела.

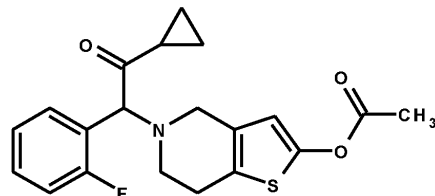
В 150,0 л ацетона отмерили 10,0 кг основания прасугрела, не содержавшего бромпентильной примеси формулы (X). Полученный раствор охладили до температуры, лежавшей в диапазоне от -5°C до -10°C, и по каплям добавили 1,5 л свежеприготовленного раствора 95-97%-ной серной кислоты и 40,0 л ацетона. После перемешивания в течение 3 ч продукт отфильтровали и промыли.

Влажный продукт в форме сульфатной соли растворили в 45 л дихлорметана, затем раствор промыли 60 л насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. После просушивания органическую фазу выпарили, растворитель заменили на этанол. Остаток кристаллизовали из 33 л этанола, отфильтровали и высушили.

Получили 8,6 кг высокочистого основания прасугрела. (Суммарное содержание нежелательных примесей: 0,13%, содержание каждой отдельной примеси менее 0,1%, концентрация соединения формулы (X) менее 150 ч./млн по результатам ВЭЖХ.)

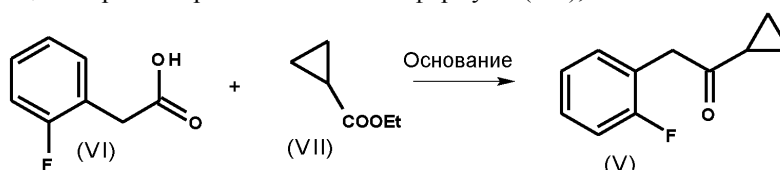
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения 5-[2-циклопропил-1-(2-фторфенил)-2-оксоэтил]-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ила ацетата (прасугрела) формулы (I), включающий следующие стадии:

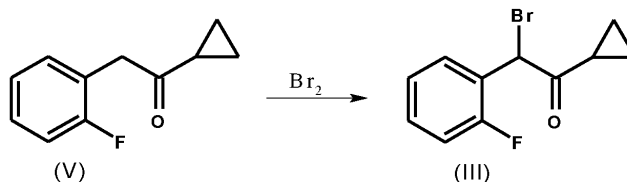


(I)

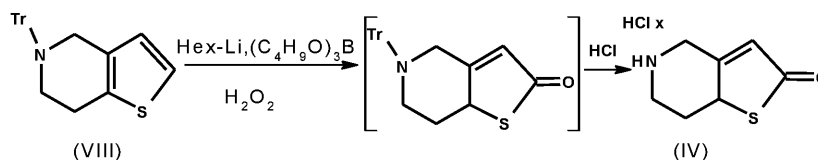
a) осуществление реакции (2-фторфенил)уксусной кислоты формулы (VI) в присутствии основания с этиловым эфиром циклопропанкарбоновой кислоты формулы (VII),



b) последующее бромирование полученного 1-циклопропил-2-(2-фторфенил)этанона формулы (V) с получением основания 2-бром-1-циклопропил-2-(2-фторфенил)этанона формулы (III),

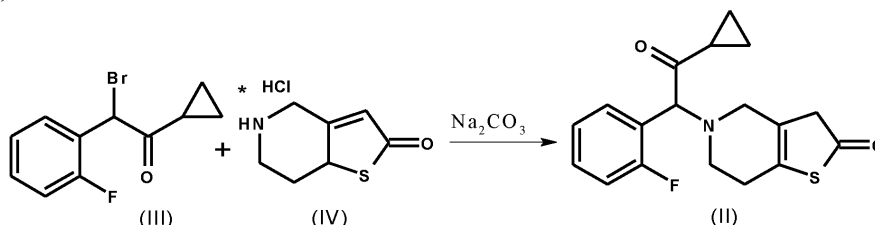


c) осуществление реакции N-тритил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридина формулы (VIII) с гексиллитием, затем с трибутилборатом и в заключение с пероксидом водорода, с последующим разложением образовавшегося, но не выделенного промежуточного соединения хлористым водородом



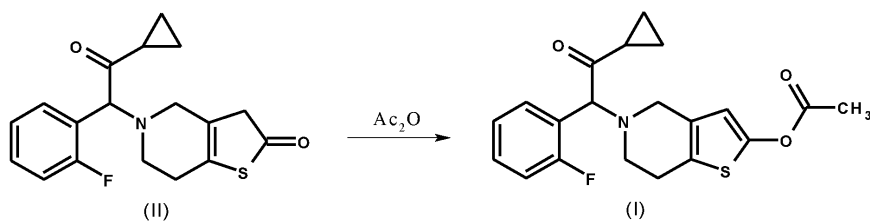
с получением 5,6,7,7а-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2(4Н)-она гидрохлорида формулы (IV),

d) осуществление реакции основания 2-бром-1-циклопропил-2-(2-фторфенил)этанона формулы (III) в присутствии карбоната натрия с 5,6,7,7а-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2(4Н)-она гидрохлоридом формулы (IV),

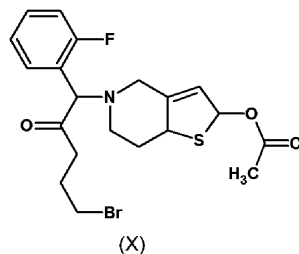


с получением 5-[α-циклопропилкарбонил-(2-фторбензил)-2-оксо-2,4,5,6,7,7а-гексагидротиено[3,2-с]пиридина формулы (II),

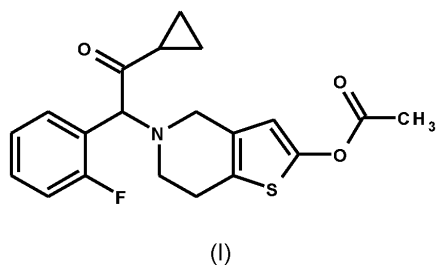
e) ацелирование соединения формулы (II) с получением в результате этого неочищенного 5-[2-циклопропил-1-(2-фторфенил)-2-оксоэтил]-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ила ацетата (прасугрела) формулы (I),



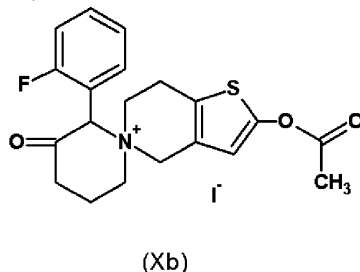
f) в заключение, в процессе стадии очистки, преобразование неочищенного прасугрела в очищенный продукт прасугрел путем удаления бромпентильной примеси формулы (X)



из 5-[2-циклопропил-1-(2-фторфенил)-2-оксоэтил]-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ила ацетата (прасугрела) формулы (I)

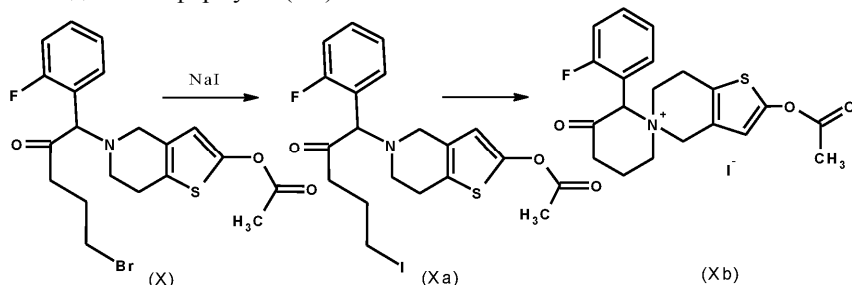


причем указанную примесь преобразуют в легко удаляемое высокополярное йодидное соединение четвертичного аммония формулы (Xb)



и причем во всех стадиях способа исключено использование растворителей группы простых эфиров.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что неочищенный прасугрел, содержащий бромпентильную примесь формулы (X), растворяют в органическом растворителе, затем осуществляют реакцию этой примеси с избытком йодида натрия с заменой атома галогена, преобразуя ее в соединение (Xa), затем - в водорастворимое соединение формулы (Xb):



и в заключение, после добавления воды, очищенный прасугрел выделяют посредством фильтрации и просушивают.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что реакцию с йодидом натрия осуществляют в апротонном растворителе.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что апротонный растворитель представляет собой ацетон.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что реакцию стадии а) осу-

ществляют в присутствии основания гидрида натрия.

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что реакцию стадии а) осуществляют в смеси растворителей толуола и диметилсульфоксида.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что смесь толуола и диметилсульфоксида представляет собой смесь с соотношением 95:5.

8. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что бромирование на стадии б) осуществляют с эквивалентным количеством брома при температуре, лежащей в диапазоне от 24 до 27°C, образующийся бромистый водород удаляют при температуре, лежащей в диапазоне от 0 до 5°C, с использованием основания в водной фазе и получают 2-бром-1-циклопропил-2-(2-фторфенил)этанол посредством испарения органической фазы.

9. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что литиирование согласно стадии с) осуществляют в толуоле с использованием в качестве катализатора третичного амина.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что литиирование согласно стадии с) осуществляют в присутствии N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина.

11. Способ по п.9 или 10, отличающийся тем, что литиирование согласно стадии с) осуществляют при температуре, лежащей в диапазоне от 0 до 5°C.

