



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 332 773**

51 Int. Cl.:
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02786781 .1**
96 Fecha de presentación : **22.11.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1483269**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.12.2004**

54 Título: **Racemización y separación enantiomérica de clopidogrel.**

30 Prioridad: **02.08.2002 US 400738 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.02.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.02.2010

73 Titular/es: **Teva Pharmaceutical Industries Limited**
5 Basel Street, Box 3190
Petah Tikvah 49131, IL

72 Inventor/es: **Merli, Valeriano;**
Daverio, Paola y
Bianchi, Stefano

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 332 773 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Racemización y separación enantiomérica de clopidogrel.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la estereoquímica del clopidogrel.

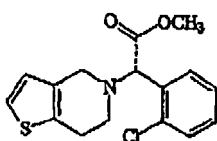
10 **Antecedentes de la invención**

La aterosclerosis es la acumulación de placa en las paredes de las arterias lo que conduce a un engrosamiento y una reducción de la elasticidad de las arterias. La aterosclerosis es consecuencia del daño producido en la capa interior de la arteria. El daño lo causan las actividades normales y las enfermedades tales como el elevado colesterol, la presión arterial elevada, el fumar y las infecciones.

15 Las placas se forman en las paredes interiores de las arterias los lugares de daño. Las placas comprenden principalmente tejido graso y células de músculo liso. La formación de placa frecuentemente conduce a la coagulación de la sangre resultante de la agregación de las plaquetas en los lugares de daño. Esta coagulación puede producir una reducción o eliminación del flujo sanguíneo en órganos vitales lo que produce ataques cardíacos u otros trastornos serios. La placa también puede romperse y liberar coágulos de sangre a través de la arteria, referidos como trombos, que si se depositan en vasos sanguíneos menores pueden bloquear por completo el flujo de la sangre.

20 La actividad antiplaquetaria es deseable en la lucha contra las frecuentemente fatales consecuencias de la aterosclerosis. El clopidogrel es un inhibidor de la agregación inducida de las plaquetas que actúa mediante la inhibición de la unión del difosfato de adenosina a su receptor. El clopidogrel se metaboliza en el hígado a la forma activa. Su actividad antiplaquetaria es extensa en el sentido de que inhibe toda actividad plaquetaria incluso hasta diez días después de su administración.

25 El nombre químico del propidogrel es metil (+)-(S)- α -(o-clorofenil)-6-7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-acetato. Tienen la siguiente estructura:



30 El clopidogrel se da a conocer en la patente US n° 4.529.596 (EP99802, JP 59027895), n° 6.258.961, n° 5.036.156 (EP420706, JP 3120286), n° 6.080.875 (EP 971915, JP 2001513806), n° 6.180.793 (EP 981529, JP 2001525829), FR 2769313 patente US n° 4.529.596 dan a conocer una mezcla racémica de clopidogrel y procedimientos de preparación de dicha mezcla. La patente US n° 5.036.156 da a conocer un procedimiento para la preparación de un intermedio en la síntesis de clopidogrel, ácido 2-cloro- α -bromofenil acético y un procedimiento para la condensación de su éster metílico con tetrahidrotioceno piridina. El documento FR 2769313 da a conocer un intermedio en la síntesis del metil éster del ácido clopidogrel (R)-2-bencensulfoniloxi-2-(2-clorofenil)acético y procedimientos para su preparación. El documento FR2769313 además da a conocer la conversión del éster a clopidogrel mediante sustitución nucleofílica con tetrahidrotienopiridina. La patente US n° 5.036.156 da a conocer la preparación de los derivados de piridina mediante reacción de un benzaldeído con tribromometano e hidróxido de potasio en agua y en presencia de un disolvente inerte.

35 La actividad inhibidora de las plaquetas de clopidogrel lo hace un fármaco efectivo para la reducción de la incidencia del ictus isquémico, los ataques cardíacos o la claudicación debida a las enfermedades vasculares tales como la aterosclerosis mediante la inhibición de la agregación de las plaquetas, el clopidogrel reduce la posibilidad del bloqueo arterial, evitando así el ictus y los ataques cardíacos. La patente US n° 5.576.328 describe un procedimiento destinado a la prevención de los eventos de isquemia secundarios mediante la administración de clopidogrel, y se incorpora a la presente memoria como referencia.

40 Estudios recientes han demostrado que el clopidogrel es más efectivo en el bloqueo de la agregación de las plaquetas que la aspirina y que es mucho más suave en el tracto gastrointestinal. El clopidogrel es más efectivo que la aspirina incluso a dosis muy inferiores. Una dosis de 75 mg de base equivalente se ha demostrado que es más efectiva que una dosis de 325 mg de aspirina. Además de ser más efectivo, el clopidogrel produce mucha menos hemorragia gastrointestinal que la aspirina.

45 El clopidogrel se administra como su sal de bisulfato (sulfato ácido). El bisulfato de clopidogrel tiene la fórmula empírica $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$. Actualmente se comercializa como pastillas PLAVIX[®], que comprenden aproximadamente 98 mg de bisulfato de clopidogrel, que es equivalente a 75 mg de clopidogrel base. El PLAVIX[®] es un polvo blanco blanquecino prácticamente insoluble en agua a pH neutro pero muy soluble a pH ácido. Se disuelve fácilmente en metanol, algo en cloruro de metileno y poco en éter etílico.

El enantiómero (S) del clopidogrel es particularmente preferido ya que es el compuesto farmacéuticamente activo.

La patente US nº 6.080.875 (EP 971915, JP 2001513806 prepara (S) clopidogrel mediante la reacción de 2-tienilglicidato sódico con (S) 2-cloro fenilglicina en presencia de cianoborohidruro.

5 La patente US nº 6.180.793 (EP 981.529, JP 2001525819) y las publicaciones relacionadas WO 98/51681, WO 98/51682 y WO/51689 preparan el enantiómero (S) mediante procedimientos que controlan la quiralidad de los intermedios utilizados en la síntesis de clopidogrel con el fin de reducir la formación del enantiómero (R). La patente US nº 6.180.793 y arte relacionado dan a conocer procedimientos de síntesis de (S) clopidogrel mediante la reacción de
10 una forma activada de 2-tiofeno etanol con (S)2-clorofenil glicinamide (S)-2-clorofenil- α -amino acetonitrilo o (S)2-clorofenil glicinmetiléster. Después de la condensación, el compuesto resultante se cicliza, hidroliza y esterifica.

El documento WO 98/39286 da a conocer un procedimiento de racemización para los ésteres de fenil glicina. Una
15 mezcla de enantiómeros de ésteres de fenil glicina se trata con un compuesto de carbonilo en presencia de un ácido carboxílico y un solo enantiómero de un ácido α -aminoácido N-prottegido como agente para resolverlos. La formación de un intermedio imino resulta en la racemización del producto inicial y la precipitación de una sola de las sales diastereoisómeras. Después de la hidrólisis de la sal, se obtiene un solo enantiómero del éster de fenil glicina.

La patente US nº 4.847.265 (EP 291459, JP 63203684) da a conocer procedimientos para separa uno de otro los
20 enantiómeros de clopidogrel mediante la cristalización selectiva del alcanforsulfonato del enantiómero (S). La patente 265 da a conocer la cristalización del enantiómero (S) a partir de fimetilformamida ("DMF"), cetonas y alcoholes, aunque principalmente se da a conocer la cristalización con acetona. La patente US nº 5.132.435 (EP 465358, JP 3055819), 6.215.005 y 6.258.961 también dan a conocer la separación del enantiómero (S) de clopidogrel mediante cristalización del alcanforsulfonato en acetona.

25 La patente US nº 5.204.469 (EP 466569, JP 4230387) da a conocer un procedimiento enantioselectivo para la síntesis de clopidogrel mediante reacción de (+)-2-cloro fenilglicina y una forma activada de 2-tiofeno etanol seguido de ciclización con formaldehído.

30 El documento WO 00/27840 (EP 1129087) da a conocer la utilización de una base para racemizar un intermedio de amida en la síntesis de clopidogrel. El procedimiento de WO 00/27840 requiere pasar a través de un intermedio de amida, que no siempre se utiliza en la preparación de clopidogrel, como se ilustra mediante los Ejemplos 1 y 2 de la presente invención. Es ventajoso preparar clopidogrel, y a continuación racemizar el propidogrel en lugar del intermedio, con el fin evitar la necesaria conversión del intermedio de amida a un éster tal como requiere WO
35 00/27840. El documento WO 02/059128 también generalmente da a conocer la racemización de un intermedio de clopidogrel y clopidrogel con una cantidad equimolar de una base, aunque no se proporciona un ejemplo relativo a la racemización de clopidrogel.

Un problema de la preparación de clopidogrel es la presencia de un enantiómero terapéuticamente inactivo, el
40 enantiómero (R). La presencia del enantiómero (R) produce la contaminación del producto principal y reduce el rendimiento por ser un producto de desecho. Existe la necesidad en la materia de preparar el enantiómero (S) de clopidogrel sustancialmente libre de enantiómero (R) en una forma fácil adecuada a escala industrial.

Sumario de la invención

45 En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de base libre de clopidogrel (S) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende las etapas de hacer reaccionar una mezcla de base libre de clopidogrel (R) y (S) con ácido alcanforsulfónico levógiro en una mezcla de hidrocarburos C₅ a C₁₂ y un co-disolvente adecuado para precipitar alcanforsulfonato de clopidogrel (S) y convertir alcanforsulfonato de clo-
50 pidogrel (S) en base libre de clopidogrel o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una sal preferida es el bisulfato. Preferentemente, la mezcla comprende entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 20% (vol/vol) del codisolvente, más preferentemente comprende entre aproximadamente el 5% y el 10% de codisolvente. Preferentemente, el codisolvente se selecciona de entre el grupo constituido por DMF, butanol y acetona. Preferentemente, el hidrocarburo es un hidrocarburo aromático, más preferentemente xileno, benceno, tolueno y clorobenceno, y más
55 preferentemente tolueno.

También comprende una etapa de racemización de clopidogrel (R) que comprende hacer reaccionar clopidogrel
(R) con una cantidad catalítica de una base en un disolvente para convertir una parte del clopidogrel (R) a clopidogrel (S). Las bases preferidas son el t-butóxido sódico, t-butóxido potásico, diisopropilamida, hidruro sódico, hidruro po-
60 tásico, metóxido sódico y metóxido potásico. Preferentemente, el disolvente es un hidrocarburo tal como se describió anteriormente. Preferentemente, la racemización se realiza a una temperatura inferior a aproximadamente 20°C, más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 0°C.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de una sal farmacéuticamente
65 aceptable de de clopidogrel (S) que comprende las etapas de hacer reaccionar una primera mezcla de clopidogrel (R) y (S) con ácido alcanforsulfónico levógiro en una mezcla de hidrocarburos C₅ a C₁₂ y un codisolvente adecuado para precipitar un primer alcanforsulfonato de clopidogrel (S), racemizar el clopidogrel (R) remanente en la mezcla de hidrocarburo y el codisolvente mediante reacción con una cantidad catalítica de base con el fin de obtener una segunda

mezcla de clopidogrel (R) y (S), precipitar las dos formas de clopidogrel de la segunda mezcla de clopidogrel (R) y (S) mediante la adición de un ácido para generar una sal, convertir la sal en una base libre, repitiendo la primera etapa del procedimiento con el fin de obtener un segundo alcanforsulfonato de clopidogrel (S) a partir de la base libre y convertir el primer y segundo alcanforsulfonato de clopidogrel (S) en una sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel (S).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel (S) que comprende las etapas de hacer reaccionar una primera mezcla de clopidogrel (R) y (S) con ácido alcanforsulfónico levógiro en una mezcla de hidrocarburo C₅ a C₁₂ y un codisolvente adecuado para hacer precipitar un primer alcanforsulfonato de clopidogrel (S), racemizando el clopidogrel (R) remanente en la mezcla de hidrocarburo y codisolvente mediante una reacción con cantidades catalíticas de una base con el fin de obtener una segunda mezcla de clopidogrel (R) y (S), haciendo reaccionar la segunda mezcla de clopidogrel (R) y (S) con un ácido alcanforsulfónico levógiro con el fin de precipitar un segundo alcanforsulfonato de clopidogrel (S) y convertir el primer y segundo alcanforsulfonato de clopidogrel (S) en una sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel (S).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación del enantiómero (S) de bisulfato de clopidogrel que comprende las etapas de hacer reaccionar una disolución de clopidogrel (R) y (S) en tolueno con una disolución de ácido alcanforsulfónico levógiro en DMF, generando de este modo un primer alcanforsulfonato de clopidogrel (S) como precipitado, eliminar DMF y el exceso de ácido sulfónico, racemizar el clopidogrel (R) mediante reacción con una cantidad catalítica de una base en tolueno con el fin de producir una mezcla de clopidogrel (R) y (S), hacer reaccionar la mezcla de clopidogrel (R) y (S), con un ácido alcanforsulfónico levógiro en tolueno, generando así un segundo clopidogrel (S) alcanfor sulfonato como un precipitado y convertir el primer y segundo alcanforsulfonato de clopidogrel (S) en bisulfato de clopidogrel (S).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de bisulfato de clopidogrel (S) que comprende las etapas de hacer reaccionar una disolución de clopidogrel (R) y (S) en tolueno con un ácido alcanforsulfónico levógiro en DMF, produciendo así un primer alcanforsulfonato de clopidogrel (S) en forma de un precipitado, eliminar el exceso de DMF y el exceso de ácido alcanforsulfónico, racemizar el clopidogrel (R) remanente en el tolueno haciendo reaccionar con una cantidad catalítica de una base en tolueno con el fin de generar una mezcla de clopidogrel (R) y (S), añadir ácido sulfúrico a la mezcla de clopidogrel (R) y (S) con el fin de precipitar el clopidogrel (R) y (S) como bisulfato, convertir el bisulfato en la base libre, repetir la primera etapa del procedimiento con el fin de obtener un segundo alcanforsulfonato de clopidogrel (S) a partir de la base libre y convertir el primer y segundo alcanforsulfonato de clopidogrel (S) en bisulfato de clopidogrel (S).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de preparar bisulfato de clopidogrel (S) que comprende las etapas de hacer reaccionar una disolución de clopidogrel (R) y (S) en tolueno con una disolución de ácido alcanforsulfónico levógiro en DMF, generando así alcanforsulfonato de clopidogrel (S) como un precipitado y convertir el alcanforsulfonato de clopidogrel (S) en bisulfato de clopidogrel.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de base libre de clopidogrel (S) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende las etapas de hacer reaccionar una mezcla de base libre de clopidogrel (R) y (S) con un ácido alcanforsulfónico levógiro en un hidrocarburo C₅ a C₁₂ con el fin de precipitar alcanforsulfonato de clopidogrel (S) y convertir el alcanforsulfonato de clopidogrel (S) en clopidogrel base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo.

En otra aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel (S) que comprende las etapas de hacer reaccionar una mezcla de clopidogrel (R) y (S) con un ácido alcanforsulfónico levógiro en un hidrocarburo aromático C₅ a C₁₂ con el fin de precipitar alcanforsulfonato de clopidogrel (S), racemizar el clopidogrel (R) remanente en el hidrocarburo haciendo reaccionar con una cantidad catalítica de una base en el hidrocarburo con el fin de obtener una mezcla de clopidogrel (R) y (S), recuperar el clopidogrel (S) y convertir el clopidogrel (S) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 proporciona una ilustración pictórica de los múltiples ejemplos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento fácil de separación del enantiómero (S) de clopidogrel a partir de una mezcla racémica de enantiómeros, y reciclar el enantiómero (R) después de la etapa de separación con el fin de producir más del enantiómero (S), el clopidogrel utilizado en la presente invención se puede sintetizar según los procedimientos descritos en la presente invención o cualquier otro procedimiento conocido en la técnica.

La presente invención utiliza bases con el fin de liberar la base de clopidogrel o desprotonar el clopidogrel para la racemización. Los expertos en la materia apreciarán que se pueden utilizar muchas bases con el fin de liberar la base o desprotonar el clopidogrel. Los ejemplos de bases comprenden, por ejemplo, una amina orgánica, un alcóxido, un hidróxido de metal alcalino un hidróxido de metal alcalino térreo, un hidruro de metal alcalino, un hidruro de metal alcalinotérreo o un carbonato o bicarbonato de metal alcalino o metal alcalinotérreo. Los ejemplos específicos de bases comprenden, por ejemplo, 1,8-bis(N,N-dimetilamino)naftaleno, metóxido sódico, etóxido sódico, fenóxido só-

dico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, hidróxido magnésico, hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro cálcico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato cálcico y alúmina básica. La base preferida y sus concentraciones pueden oscilar dependiendo de la tarea deseada. Por ejemplo, cuando se desprotona, se prefiere una base fuerte tal como un alcóxido mejor que una base débil tal como una amina. Las bases preferidas para la racemización por desprotonación son la diisopropilamida de litio ("LDA"), hidruro potásico, hidruro sódico, metóxido de litio, metóxido y t-butóxido sódico.

Con el fin de separar los enantiómeros (S) de bisulfato de clopidogrel de la mezcla racémica, primero se prepara una mezcla racémica de base libre de clopidogrel haciendo reaccionar la sal de bisulfato con una base. Las bases preferidas son bases no orgánicas, particularmente el carbonato sódico/potásico o el hidróxido.

Todo sulfato que se forma, particularmente el sulfato sódico, se puede eliminar mediante procedimientos convencionales tales como la filtración. A continuación se cristaliza la base libre a partir de una mezcla de hidrocarburos C₅ a C₁₂ y un codisolvente adecuado en presencia de ácido alcanforsulfónico levógiro.

En una forma de realización preferida, una mezcla de bisulfato de clopidogrel se trata con un ligero exceso de hidróxido sódico en un hidrocarburo C₅ a C₁₂. La mezcla utilizada puede tener una mayor proporción de uno de los enantiómeros que del otro, o ser una mezcla racémica. La disolución resultante de base libre de clopidogrel en el hidrocarburo a continuación se añade a la disolución de ácido alcanforsulfónico levógiro en un codisolvente adecuado del hidrocarburo utilizado. Los codisolventes adecuados son los miscibles en el hidrocarburo C₅ a C₁₂ utilizado y que permite la cristalización del alcanforsulfonato de clopidogrel (S). Preferentemente, el codisolvente se puede separar del hidrocarburo mediante lavado con agua. Los ejemplos de dichos disolventes adecuados comprenden alcoholes C₁ a C₄ tales como el metanol, etanol, isopropanol y butanol, cetonas inferiores tales como acetona y amidas inferiores tales como la dimetilformamida ("DMF"). El butanol, por ejemplo, a pesar de su miscibilidad relativamente baja en agua, se puede lavar continuamente y eliminar. La utilización de DMF como codisolvente es preferida, en particular en una mezcla con tolueno. Los hidrocarburos C₅ a C₁₂ preferidos son los hidrocarburos aromáticos no sustituidos y sustituidos, tales como el benceno, xileno, tolueno y clorobenceno. Un hidrocarburo aromático preferido es el tolueno. En múltiples formas de realización, se puede utilizar la combinación de tolueno con acetona, DMF y butanol, ilustrándose en la presente invención la combinación de DMF/tolueno.

La mezcla de hidrocarburos y el codisolvente resultante es una mezcla de como máximo el 50%, más preferentemente de entre el 3% y aproximadamente el 20%, más preferible de entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 10% codisolvente:hidrocarburo (vol/vol). La cantidad de codisolvente tal como DMF, influencia la velocidad de resolución y el exceso de diastereoisómero obtenido. Una cantidad excesiva de DMF ralentiza el proceso de cristalización y reduce el rendimiento.

A continuación, se cristaliza el enantiómero (S) de clopidogrel de la disolución, dejando sustancialmente el enantiómero (R) en la disolución. La proporción de base libre de clopidogrel a ácido alcanforsulfónico está comprendida preferentemente entre aproximadamente 1/0,6 y 1/0,8, más preferentemente aproximadamente 1/0,6 (mol/mol) de clopidogrel:ácido alcanforsulfónico. La proporción es en relación a los dos enantiómeros de clopidogrel. Los cristales están sustancialmente en forma de alcanforsulfonato de clopidogrel (S). Sin quedar vinculado a la teoría, se cree que el enantiómero (R), siendo incapaz de formar una sal con el ácido alcanforsulfónico levógiro, permanece en disolución. Mientras, el alcanforsulfonato de clopidogrel (S), poco soluble en el disolvente, se cristaliza de la disolución. Con el fin de acelerar la cristalización, la disolución se puede sembrar o se puede reducir la temperatura de la disolución. Preferentemente la temperatura se reduce entre aproximadamente 5°C y 25°C, siendo la preferible 15°C. La presente invención comprende tanto las formas de realización en las que se induce la cristalización, como aquellas en las que tiene lugar la cristalización espontáneamente con el contacto.

La disolución se puede seguir durante el procedimiento de cristalización con el fin de asegurar la cristalización de sustancialmente todo el enantiómero (S). En una forma de realización preferida, la disolución se sigue con un polarímetro. Para obtener resultados óptimos, el procedimiento de cristalización se detiene cuando la rotación óptica de la disolución (el licor madre) permanece constante durante por lo menos aproximadamente 1 hora.

En otra forma de realización, no se utiliza codisolvente. En su lugar, se utiliza un hidrocarburo tal como se describió anteriormente como disolvente libre de codisolvente para la reacción de la base libre de clopidogrel con el alcanforsulfónico levógiro, seguido de precipitación. Preferentemente, el hidrocarburo comprende solamente trazas de otros disolventes, más preferentemente el hidrocarburo está puro.

El alcanforsulfonato de clopidogrel (S) se puede convertir a continuación en bisulfato de clopidogrel (S) de modo rutinario. Primero se libera la base libre mediante tratamiento del alcanforsulfonato con una base, tal como se describió anteriormente, preferentemente con bicarbonato sódico/potásico. Preferentemente se utiliza una base débil o diluida con el fin de evitar la racemización. En un procedimiento preferido, el alcanforsulfonato de clopidogrel (S) se disuelve en una mezcla de agua y éster tal como acetato de etilo o acetona. A continuación se añade bicarbonato sódico/potásico y/o hidróxido sódico con el fin de alcalinizar el agua, produciendo base libre de clopidogrel (S). A continuación se extrae la base libre del agua con un disolvente orgánico adecuado, tal como diclorometano o acetato de etilo, seguido de concentración de la fase orgánica. El residuo se añade a un disolvente adecuado, tal como acetona, en presencia de ácido sulfúrico, lo que produce la precipitación de bisulfato de clopidogrel.

ES 2 332 773 T3

La presente invención comprende también una etapa que permite el reciclado del enantiómero (R) remanente en el licor madre. Los procedimientos de la presente invención logran este procedimiento de reciclado mediante la racemización del enantiómero (R) en una mezcla de enantiómeros (R) y (S), y la separación de los dos enantiómeros tal como se describió anteriormente. Tal como apreciaría un experto en la materia, la etapa de reciclado se puede repetir muchas veces con el fin de reciclar la mayor parte posible de enantiómero (R). Una pequeña parte del enantiómero (R) se puede purgar cada vez con el fin de mejorar la eficacia general del procedimiento.

La etapa de racemización se puede realizar en el mismo o diferente disolvente que la etapa anterior. El disolvente utilizado para la racemización, sin embargo, debe ser uno que evite problemas de reactividad con bases fuertes. Dicha reactividad puede tener lugar, por ejemplo, cuando se utiliza una cetona. Sin embargo, se puede utilizar DMF en la etapa de racemización, pero la siguiente sal de alcanforsulfonato es soluble en DMF. La sustitución de DMF con otro disolvente, después de la racemización, sería necesaria para una cristalización óptima. Un disolvente preferido para la racemización es un hidrocarburo tal como se describió anteriormente.

El enantiómero (R) se racemiza mediante tratamiento con una base. Tal como se utiliza en la presente memoria, "racemizar clopidogrel (R)" se refiere a obtener una mezcla óptimamente inactiva, o a detener el procedimiento de racemización en un punto cualquiera con el fin de obtener una mezcla desigual de las formas. El clopidogrel (R) se puede hacer reaccionar/contactar con una base en presencia o ausencia de clopidogrel (S), es decir, haciendo reaccionar clopidogrel (R) con una base comprende las dos formas de realización. Por ejemplo, es poco probable que el 100% del clopidogrel (S) precipite como alcanforsulfonato, dejando así algo de clopidogrel (S) en la disolución durante la etapa de racemización.

El licor madre que comprende el enantiómero (R) preferentemente se lava primero para eliminar todo el ácido alcanforsulfónico remanente. Un procedimiento preferido para eliminar el ácido alcanforsulfónico es alcalinizar el licor madre, tal como mediante la utilización de una disolución acuosa de bicarbonato sódico. A continuación se separa la fase orgánica de la fase acuosa resultante. El lavado elimina el codisolvente, dejando solamente trazas del codisolvente que permanecen durante la racemización.

Se puede utilizar una base para racemizar el clopidogrel (R). Una base inorgánica preferida es el hidróxido sódico/potásico, mientras que una base orgánica preferida es un alcóxido C₁ a C₄. Una base particularmente preferida es el t-butóxido sódico/potásico, que es más efectivo que el metóxido sódico/potásico.

Las bases, en particular los alcóxidos tales como los t-butóxidos son muy reactivos con la humedad y para que sea efectivo el t-butóxido añadido, la fase orgánica preferentemente debe tener un bajo contenido en agua. Preferentemente, el contenido en agua de la fase orgánica es inferior o igual a aproximadamente el 0,1%, más preferentemente el 0,05%, tal como se determina mediante el procedimiento Kart Fischer. Después de lograr un nivel aceptable de agua, se añade a la fase orgánica una cantidad catalítica de t-butóxido potásico. Preferentemente, la cantidad de t-butóxido potásico se encuentra comprendida entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,15 moles relativo a las dos formas de clopidogrel, más preferentemente aproximadamente 0,05 moles. La proporción molar generalmente también se aplica a otras bases. Preferentemente, el t-butóxido se añade a la fase orgánica a una temperatura inferior a los 20°C, más preferentemente a una temperatura inferior a aproximadamente 10°C, todavía más preferentemente a una temperatura inferior a aproximadamente 5°C y todavía más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 0°C.

Después de la adición del t-butóxido, algo del enantiómero (R) se convierte en el enantiómero (S), produciendo una mezcla de las formas. Frecuentemente es suficiente un pequeño intervalo de tiempo, inferior a aproximadamente una hora, más probablemente inferior a aproximadamente 30 minutos, frecuentemente para permitir la conversión. La racemización produce una mezcla óptimamente inactiva.

Una vez obtenida una mezcla de las formas, la recuperación de las formas se puede realizar mediante procedimientos convencionales. Primero, se neutraliza el t-butóxido, por ejemplo mediante la adición de un ácido. Un ejemplo de un ácido es el ácido acético, cuya adición produce la formación de t-butanol. A continuación, la fase orgánica se lava preferentemente con agua con el fin de eliminar el alcohol, la sal formada y el ácido residual.

A continuación, preferentemente se concentra la fase orgánica. Se pueden utilizar los procedimientos convencionales tales como evaporación a presión reducida, calentamiento o incremento del área superficial (es decir, evaporado rotatorio) con el fin de concentrar la fase orgánica. Preferentemente, el resultado de la concentración es un aceite espeso.

A continuación, se puede cristalizar la mezcla racémica mediante la adición del aceite a un disolvente orgánico en presencia de ácido sulfúrico u otro ácido. Los ejemplos de disolventes comprenden alcoholes inferiores, ésteres, éteres y cetonas (tales como acetona). El disolvente preferido puede depender de si se cristaliza el alcanforsulfonato o el bisulfato de la disolución. En una forma de realización preferida, el aceite se añade a una mezcla de tolueno/DMF, seguido de la adición de ácido sulfúrico, lo que resulta en la cristalización de una mezcla racémica de bisulfato de clopidogrel. A continuación se puede separar el enantiómero (S) de la mezcla racémica tal como se describió anteriormente, es decir, mediante la conversión de la base libre de clopidogrel, precipitación como sal de alcanforsulfonato de clopidogrel (S) y conversión a la sal de adición de ácido deseable.

ES 2 332 773 T3

En otra forma de realización, se añade el aceite a un disolvente tal como acetona o una mezcla de tolueno/DMF en presencia de ácido alcanforsulfónico levógiro, lo que resulta en la producción de alcanforsulfonato de clopidogrel (S). El alcanforsulfonato de clopidogrel (S) se convierte a continuación en bisulfato mediante procedimientos convencionales.

5

La presente invención permite un procedimiento continuo de preparación de clopidogrel (S), en el que el clopidogrel (S) se extrae constantemente a la vez que se añade clopidogrel (S) adicional como material inicial o del reciclado del enantiómero (R). El procedimiento de reciclado continuo permite un procedimiento eficiente a escala industrial. En una forma de realización preferida, la mezcla racémica generada mediante el reciclado del enantiómero (R) se cristaliza como una sal de bisulfato u otra sal y se utiliza como material inicial mediante la conversión a base libre. En otra forma de realización, el clopidogrel (S) se cristaliza de la mezcla reciclada como alcanforsulfonato y a continuación se convierte en el bisulfato. Una pequeña parte del material residual se puede purgar a medida que procede el procedimiento.

10

El procedimiento de la presente invención se puede utilizar en la preparación de cualquier sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel. Estos procedimientos se han ilustrado hasta aquí con la sal de bisulfato. Los ejemplos de otras sales farmacéuticamente aceptables se dan a conocer en la patente US nº 4.847.265, incorporada a la presente memoria como referencia: sales de acético, benzoico, fumárico, maleico, cítrico, tartárico, gentísico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico y laurilsulfónico, taurocolato y bromhídrico. De entre estas, las sales de taurocolato y bromhídrico, como las sales de bisulfato muestran las mejores propiedades farmacéuticas. El procedimiento de preparación de estas sales es el mismo que el de la sal de bisulfato excepto que en lugar de ácido sulfúrico se añade otro ácido para obtener la sal de adición de ácido deseada. Estas sales se pueden convertir en la base libre de modo similar al discutido para la sal de bisulfato.

15

20

Como inhibidor de las plaquetas, el clopidogrel es efectivo para la supresión de los efectos letales de la coagulación de la sangre. La agregación de las plaquetas tiene lugar frecuentemente alrededor de los vasos sanguíneos dañados. Basta con que los vasos sanguíneos tengan pequeñas fisuras o placas para inducir la agregación de las plaquetas.

25

La agregación de las plaquetas conduce al bloqueo de las arterias, incrementando así el riesgo de infartos primarios y secundarios y ataques cardíacos. Mediante la inhibición de la agregación de las plaquetas, el bisulfato de clopidogrel reduce el riesgo de ataques cardíacos e ictus. El clopidogrel es particularmente efectivo en la prevención secundaria de los eventos isquémicos, que se definen en la materia como la disminución de la llegada de sangre a un órgano del cuerpo, tejido o parte resultante de la constricción u obstaculización de los vasos sanguíneos.

30

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden el enantiómero (S) de bisulfato de clopidogrel, opcionalmente en una mezcla con otros ingredientes activos. Además del ingrediente(s) activo, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender uno o más excipientes. Los excipientes se añaden a la composición para una multiplicidad de propósitos.

35

Los diluyentes incrementan el bulto de composición farmacéutica sólida, y pueden hacer que una forma de dosis que comprenda la composición sea más fácil de manejar por el paciente o cuidador. Los diluyentes para las composiciones sólidas comprenden, por ejemplo, celulosa microcristalina (p. ej., Avicel®), celulosa microfina, lactosa, almidón, almidón pregelatinizado, carbonato cálcico, sulfato cálcico, azúcar, dextratos, dextrina, dextrosa, dihidrato de fosfato cálcico dibásico, fosfato cálcico tribásico, caolín, carbonato magnésico, óxido magnésico, maltodextrina, manitol, polimetacrilatos (p. ej., Eudragit®), cloruro potásico, celulosa en polvo, cloruro sódico, sorbitol y talco.

40

45

Las composiciones farmacéuticas sólidas que se compactan en formas de dosis, tales como las tabletas, pueden comprender excipientes cuyas funciones comprenden ayudar a agregar el ingrediente activo y otros excipientes después de la comprensión. Los agregantes para composiciones farmacéuticas sólidas comprenden acacia, ácido algínico, carbómero (p.ej., carbopol), carboximetilcelulosa sódica, dextrina, etilcelulosa, gelatina, goma guar, aceite vegetal hidrogenado, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa (p. ej., Klucel®), hidroxipropilmetil celulosa (p. ej., Methocell®), glucosa líquida, silicato aluminicomagnésico, maltodextrina, metilcelulosa, polimetacrilatos, povidona (p. ej., Kollidon®, Plasdone®), almidón pregelatinizado, alginato sódico y almidón.

50

La velocidad de disolución de una composición farmacéutica sólida compactada en el estómago de un paciente se puede acelerar mediante la adición de un desagregante a la composición. Los desagregantes comprenden ácido algínico, carboximetil celulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica (p. ej., Ac-Di-sol®, Primelosa®) óxido silícico coloidal, croscaramelosa sódica, crospolvidona (p. ej., Kollidon®, Polyplasdone®), goma guar, silicato aluminico magnésico, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polacrilina potásica, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, alginato sódico, glicolato de almidón sódico (p.ej., Explotab®), y almidón.

55

60

Los deslizantes se pueden añadir con el fin de mejorar la fluidez de una composición sólida no compactada y mejorar la precisión de la dosificación. Los excipientes que actúan como deslizantes comprenden el dióxido de silicio coloidal, trisilicato magnésico, celulosa en polvo almidón, talco y fosfato cálcico tribásico.

65

Cuando una forma de dosis tal como una tableta se fabrica por compactación de una composición en polvo, la composición se someta a presión por un pistón y molde. Algunos excipientes e ingredientes activos tienen tendencia a adherirse a la superficie del pistón y molde, lo que hace que el producto tenga cráteres y otras irregularidades

ES 2 332 773 T3

superficiales. Se puede añadir un lubricante a la composición con el fin de reducir la adhesión y facilitar la liberación del producto del molde. Los lubricantes comprenden estearato de magnesio, estearato cálcico, gliceril monestearato, gliceril palmitoestearato, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato sódico, lauril sulfato sódico, estearil fumarato sódico, ácido esteárico, talco y estearato de zinc.

Los agentes saborizantes y amplificadores de sabor hacen que las formas de dosis sean más apetitosas para el paciente. Los agentes saborizantes y amplificadores del sabor comunes para los productos farmacéuticos que pueden comprender las composiciones de la presente invención comprenden maltol, vainillina, etil vainillina, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, etil maltol y ácido tartárico.

Las composiciones sólidas y líquidas también se puede colorear utilizando cualquier colorante farmacéuticamente aceptable con el fin de mejorar su apariencia y/o facilitar la identificación del producto y el nivel de dosis unitaria por el paciente.

En las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención, el bisulfato de clopidogrel y cualquier otro excipiente sólido se disuelven o suspenden en un vehículo líquido tal como agua, aceite vegetal, alcohol, polietilenglicol, propilenglicol o glicerol.

Las composiciones farmacéuticas líquidas pueden comprender agentes emulgentes con el fin de dispersar un ingrediente activo u otro excipiente no soluble en el vehículo líquido a través de la composición. Los agentes emulgentes que pueden ser de utilidad en las composiciones líquidas de la presente invención comprende, por ejemplo, gelatina, clara de huevo, caseína, colesterol, acacia, tragacanto, chondrus, pectina, metilcelulosa, carbómero, alcohol cetosteárico y alcohol cetílico.

Las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención pueden comprender también agentes que incrementan la viscosidad con el fin de mejorar la sensación oral del producto y/o recubrir el interior de tracto gastrointestinal. Tales agentes comprenden acacia, ácido algínico bentonita, carbómero, carboximetilcelulosa cálcica o sódica, alcohol cetosteárico, metilcelulosa, etilcelulosa, gelatina de goma guar, hidroximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, maltodextrina, alcohol polivinílico, povidona, carbonato de propileno, alginato de propilenglicol, alginato sódico, glicolato sódico de almidón, almidón tragacanto y goma de xantano.

Los agentes edulcorantes tales como el sorbitol, sacarina, sacarina sódica, sacarosa, aspartamo, fructosa, manitol y azúcar invertido se pueden utilizar con el fin de mejorar el sabor.

Los agentes preservantes y quelantes tales como el alcohol, benzoato sódico, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado y ácido etilendiamino tetraacético se pueden añadir a niveles seguros para la ingestión con el fin de mejorar la estabilidad de almacenamiento.

Según la presente invención, una composición líquida también puede comprender un tampón tal como ácido glucónico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido acético, gluconato sódico, lactato sódico, citrato sódico o acetato sódico.

La selección de excipientes y las cantidades utilizadas se pueden determinar fácilmente por los científicos de formulación con base en la experiencia y en la consideración de los procedimientos estándar y trabajos de referencia en la materia.

Las composiciones sólidas de la presente invención comprenden polvos, granulados, agregantes y composiciones compactadas. Las dosis comprenden dosis utilizadas para la administración oral, bucal, rectal, parenteral (comprendida la subcutánea, intramuscular e intravenosa), inhalada y oftálmica. Aunque la administración más adecuada en un caso cualquiera dependerá de la naturaleza y gravedad del trastorno tratado, la vía más preferida en la presente invención es la oral. Las dosis se pueden presentar convenientemente en formas de dosis unitarias y preparar mediante uno cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

Las formas de dosis comprenden formas de dosis sólidas tales como tabletas, polvos, supositorios, sellos, cápsulas, pastillas, así como también jarabes líquidos, suspensiones y elixires.

La forma de dosis de la presente invención puede ser una cápsula que comprende la composición, preferentemente una composición en polvo o sólido granulado de la presente invención, dentro de una cápsula dura o blanda. La cápsula puede estar fabricada de gelatina y opcionalmente contener un plastificante tal como glicerol y sorbitol y un agente opacificante o colorante.

El ingrediente activo y los excipientes pueden estar formulados en composiciones y formas de dosis según los procedimientos conocidos en la técnica.

Una composición para el tableteo o relleno de cápsulas se puede preparar por granulación húmeda. En la granulación húmeda, algunos o todos los ingredientes activos y excipientes en forma de polvo se combinan y luego se mezclan en presencia de un líquido, típicamente agua, que hace que los polvos se agreguen formando gránulos. El granulado se cierne y/o muele, o se seca y a continuación se cierne y/o muele al tamaño de partícula deseado. A

ES 2 332 773 T3

continuación el granulado se puede tabletear, o se pueden añadir otros excipientes antes del tableteado, tales como un deslizante y/o lubricante.

Una composición para tableteado se puede preparar convencionalmente mediante el mezclado en seco. Por ejemplo, la composición mezclada de activos y excipientes se puede compactar en una bala o lámina y a continuación reducir a gránulos compactados. Los gránulos compactados se pueden a continuación comprimir en tabletas.

Como alternativa a la granulación en seco, una composición mezclada se puede comprimir directamente en una forma de dosis compactada utilizando procedimientos de compresión directa. Los excipientes particularmente adecuados para el tableteado por compresión directa comprenden celulosa microcristalina, lactosa secada por rociado, fosfato dicálcico dihidrato y sílice coloidal. La utilización adecuada de estos y otros excipientes en el tableteado por compresión directa es bien conocida por los expertos en el arte con experiencia y habilidad con los retos particulares del tableteado por compresión.

El relleno de una cápsula de la presente invención puede comprender una cualquiera de las mezclas y granulados que se describieron en referencia al tableteado, sin embargo, no están sujetos a la etapa final de tableteado.

Las cápsulas, tabletas y gragea y otras formas de dosis unitarias preferentemente comprende un equivalente de base de 75 mg, que es aproximadamente 98 mg de bisulfato de clopidogrel. La forma de dosis unitaria tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una cantidad de las múltiples formas de clopidogrel comprendida en el vehículo de administración, tal como una tableta o cápsula. En una forma de realización preferida, la forma de dosis unitaria en una tableta para la administración oral comprende un equivalente en base de entre aproximadamente 25 mg y 150 mg. La más preferible es de aproximadamente 75 mg de equivalente en base. Un experto en la materia apreciará que otras formas de dosis unitarias se pueden preparar según sea necesario de forma rutinaria.

Instrumentación utilizada

El polarímetro utilizado fue Perkin Elmer® 241, y el análisis de Kart Fischer se realizó con un Metrohom® 703. Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención adicionalmente.

Ejemplos

Ejemplo 1

Síntesis de clorhidrato de tetrahidrotienopiridina

Se hizo reaccionar 2-tieniletilamina con formaldehído con el fin de producir la correspondiente formimina, que se añadió a una disolución de ácido clorhídrico en DMF, lo que resulta en la ciclización del clorhidrato de tetrahidrotienopiridina. El DMF utilizado fue anhidro, KF \leq 0,05%, con el fin de evitar la hidrólisis de la formimina.

Ejemplo 2

Síntesis de clopidogrel racémico

Se hizo reaccionar clorhidrato de tetrahidrotienopiridina del Ejemplo 1 con metil éster de ácido α -bromo-2-clorfenilo en acetona en presencia de carbonato potásico con el fin de producir clopidogrel racémico. Después de la filtración de la sal inorgánica, el producto se recuperó como bisulfato, mediante la adición de ácido sulfúrico.

Ejemplo 3

Preparación de base libre de clopidogrel a partir de bisulfato

Se suspendió bisulfato de clopidogrel en una mezcla de tolueno y agua. El pH de la suspensión se ajustó a entre 11 y 12 con una disolución de hidróxido sódico al 50%. La mezcla de reacción se mantuvo a 35°C, seguido de la separación de fases. La fase orgánica se filtró a través de arcilla decolorante. El filtrado se evaporó al vacío hasta que se eliminó todo el tolueno. El aceite resultante contuvo base libre de clopidogrel.

Ejemplo 4

Resolución mediante formación de sal alcanforsulfónica

Se cargó un reactor con clopidogrel racémico del Ejemplo 3 y tolueno. Se cargó otro reactor con DMF y ácido (-)-(R)-alcanforsulfónico (CSA/Rac clopidogrel = 0,6/1 mol/mol) y se calentó a 30°C. La disolución de tolueno se añadió a la disolución de DMF/ácido (-)-(R)-alcanforsulfónico. Todos los reactivos se midieron con base en la cantidad calculada de clopidogrel racémico utilizada.

El lote de disolución se mantuvo a 30°C y se sembró con alcanforsulfonato de clopidogrel (+), a continuación se enfrió a 15°C con el fin de inducir la cristalización del producto. Se midió la rotación de los filtrados de una muestra

ES 2 332 773 T3

filtrada. Las muestras se tomaron cada 30 minutos hasta que dos de los resultados tomados estuvieron a 0,01 del otro, dentro del rango de $-0,455 \pm 0,035$ o hasta que la rotación empezó a disminuir. El producto se filtró, se lavó con tolueno y a continuación se secó al vacío a $\leq 35^{\circ}\text{C}$.

5 Ejemplo 5

Bis Resolución (formación de sal de ácido alcanforsulfónico)

10 Metil éster de ácido (+)-(S)-a-(2-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-C]piridil-5-acético, sal (-) CSA, se suspendió en acetona a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente se filtró y se secó al vacío a una temperatura de 35°C .

Ejemplo 6

15 *Preparación de bisulfato de clopidogrel forma I a partir de sal de alcanforsulfonato*

Sal de (+) clopidogrel (-) CSA se añadió a acetato de etilo y agua. A continuación se cargó hidróxido sódico en el lote, seguido de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y a continuación se decoloró con carbón. Una vez se filtró el carbón, el lote se concentró. El residuo se disolvió en acetona y a continuación se 20 añadió ácido sulfúrico seguido de semilla polimórfica de clopidogrel. Los cristales se envejecieron con agitación, a continuación se filtraron y se lavaron con acetona. A continuación se secaron los cristales al vacío a una temperatura inferior a los 25°C .

Ejemplo 7

25 *Racemización y recuperación de bisulfato racémico*

El licor madre del Ejemplo 4 se lavó con una disolución de bicarbonato sódico al 6%. Las dos fases resultantes se separaron. Después de la separación, la fase orgánica se secó mediante destilación aceotrópica a presión reducida 30 hasta $\text{KF} \leq 0,05\%$. Se añadió una cantidad catalítica de ter-butóxido de potasio a 0°C y la racemización tuvo lugar en 20 minutos. Después de la neutralización del ter-butóxido de potasio con ácido acético y lavar con agua, la disolución orgánica se concentró hasta que se obtuvo un aceite espeso. Después de disolver en acetona, se añadió ácido sulfúrico y se recuperó clopidogrel racémico como bisulfato.

35 Ejemplo 8

Racemización y recuperación de alcanforsulfonato de clopidogrel (S)

40 El licor madre del Ejemplo 4 se lava con disolución 6% de bicarbonato sódico. Las dos fases resultantes se separaron. Después de la separación, la fase orgánica se seca mediante destilación aceotrópica a presión reducida hasta $\text{KF} \leq 0,05\%$. Se añade una cantidad catalítica de ter-butóxido de potasio a 0°C y la racemización tiene lugar en 20 minutos. Después de la neutralización del ter-butóxido de potasio con ácido acético y lavado con agua, la disolución orgánica se concentra hasta que se obtiene un aceite espeso. Después de disolver en acetona, se añade ácido alcanforsulfónico y se recupera alcanforsulfonato de clopidogrel (S) como alcanforsulfonato. El alcanforsulfonato de clopidogrel (S) se 45 añade a continuación a una base, seguido de la adición de un ácido para obtener la sal de adición de ácido deseada.

Por lo tanto, una vez descrita la presente invención haciendo referencia a formas de realización particulares y ejemplos ilustrativos, los expertos en la materia pueden apreciar modificaciones de la presente invención tal como se describen e ilustran, que no se apartan del alcance de la presente invención tal como se describe en las reivindicaciones. 50 Los ejemplos se dan a conocer con el fin de ayudar a la comprensión de la invención pero no se pretende, ni se debe pretender que, limiten su alcance en modo alguno. Los ejemplos no comprenden descripciones detalladas de procedimientos convencionales. Dichos procedimientos son bien conocidos por los expertos ordinarios en la materia y se describen en numerosas publicaciones. Todas las referencias mencionadas en la presente memoria se incorporan en su totalidad.

55

60

65

ES 2 332 773 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento de preparación de base libre de clopidogrel (S) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende las etapas siguientes:
- a) hacer reaccionar una mezcla de base libre de clopidogrel (R) y (S) con ácido alcanforsulfónico levógiro en un hidrocarburo C₅ a C₁₂ para precipitar alcanforsulfonato de clopidogrel (S); y
 - 10 b) convertir el alcanforsulfonato de clopidogrel (S) en base libre de clopidogrel o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción de una mezcla de base libre de clopidogrel (R) y (S) con ácido alcanforsulfónico levógiro se realiza en una mezcla de un hidrocarburo C₅ a C₁₂ y un codisolvente apto.
- 15 3. Procedimiento de preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de una sal de clopidogrel (S) según la reivindicación 2 que comprende las etapas siguientes:
- 20 a) hacer reaccionar una primera mezcla de clopidogrel (R) y (S) con ácido alcanforsulfónico levógiro en una mezcla de hidrocarburo C₅ a C₁₂ y un codisolvente apto para precipitar un primer alcanforsulfonato de clopidogrel (S);
 - b) racemizar clopidogrel (R) remanente en la mezcla del hidrocarburo y el codisolvente mediante reacción con una cantidad catalítica de una base para obtener una segunda mezcla de clopidogrel (R) y (S);
 - 25 c) precipitar las dos formas de clopidogrel de la segunda mezcla de clopidogrel (R) y (S) mediante la adición de un ácido para formar una sal;
 - d) convertir la sal en base libre;
 - 30 e) repetir la etapa (a) del procedimiento con el fin de obtener un segundo alcanforsulfonato clopidogrel (S) a partir de la base libre; y
 - 35 f) convertir el primer y segundo alcanforsulfonato de clopidogrel (S) en una sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel (S).
4. Procedimiento de preparación de una sal de clopidogrel (S) farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 2 que comprende las etapas siguientes:
- 40 a) hacer reaccionar una primera mezcla de clopidogrel (R) y (S) con ácido alcanforsulfónico levógiro en una mezcla de hidrocarburo C₅ a C₁₂ y un codisolvente apto para precipitar un primer alcanforsulfonato de clopidogrel (S);
 - b) racemizar el clopidogrel (R) remanente en la mezcla de hidrocarburo y el codisolvente mediante la reacción con una cantidad catalítica de una base con el fin de obtener una segunda mezcla de clopidogrel (R) y (S);
 - 45 c) hacer reaccionar la segunda mezcla de clopidogrel (R) y (S) con ácido alcanforsulfónico levógiro con el fin de precipitar un segundo alcanforsulfonato de clopidogrel (S); y
 - 50 d) convertir el primer y segundo alcanforsulfonato clopidogrel (S) en una sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel (S).
5. Procedimiento según la reivindicación 3 ó 4, que comprende además una etapa de eliminar el codisolvente y el exceso de ácido alcanforsulfónico entre las etapas (a) y (b).
- 55 6. Procedimiento según la reivindicación 4, que comprende además repetir las etapas (b), (c) y (d) por lo menos una vez.
- 60 7. Procedimiento según la reivindicación 2, 3 ó 4, en el que el codisolvente se selecciona de entre el grupo constituido por DMF, butanol y acetona.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el codisolvente es DMF.
9. Procedimiento según la reivindicación 2, 3 ó 4, en el que la mezcla comprende aproximadamente entre un 3% y aproximadamente un 20% (vol/vol) del codisolvente.
- 65 10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la mezcla comprende entre aproximadamente un 5% y aproximadamente un 10% de codisolvente.

ES 2 332 773 T3

11. Procedimiento de preparación de enantiómero (S) de bisulfato de clopidogrel según la reivindicación 4, que comprende las etapas siguientes:

- a) hacer reaccionar una disolución de clopidogrel (R) y (S) en tolueno con una disolución de ácido alcanforsulfónico levógiro en DMF, formando de este modo un primer alcanforsulfonato de clopidogrel (S) en forma de precipitado;
- b) eliminar el DMF y el exceso de ácido alcanforsulfónico;
- c) racemizar el clopidogrel (R) remanente en el tolueno mediante la reacción con una cantidad catalítica de una base en tolueno para formar una mezcla de clopidogrel (R) y (S);
- d) hacer reaccionar la mezcla de clopidogrel (R) y (S) con ácido alcanforsulfónico levógiro en tolueno, formando de este modo un segundo alcanforsulfonato de clopidogrel (S) en forma de precipitado; y
- e) convertir el primer y segundo alcanforsulfonato de clopidogrel (S) en bisulfato de clopidogrel (S).

12. Procedimiento de preparación de bisulfato de clopidogrel (S) según la reivindicación 3, que comprende las etapas siguientes:

- a) hacer reaccionar una disolución de clopidogrel (R) y (S) en tolueno con una disolución de ácido alcanforsulfónico levógiro en DMF, formando de este modo un primer alcanforsulfonato de clopidogrel (S) en forma de precipitado,
- b) eliminar DMF y el exceso de ácido alcanforsulfónico;
- c) racemizar el clopidogrel (R) remanente en el tolueno mediante la reacción con una cantidad catalítica de una base en tolueno para formar una mezcla de clopidogrel (R) y (S);
- d) añadir ácido sulfúrico a la mezcla de clopidogrel (R) y (S) para precipitar clopidogrel (R) y (S) como un bisulfato;
- e) convertir el bisulfato en una base libre,
- f) repetir la etapa (a) del procedimiento con el fin de obtener un segundo alcanforsulfonato de clopidogrel (S) a partir de la base libre de la etapa (e); y
- g) convertir el primer y segundo alcanforsulfonato de clopidogrel (S) en bisulfato de clopidogrel (S).

13. Procedimiento de preparación de bisulfato de clopidogrel (S) según la reivindicación 2, que comprende las etapas siguientes:

- a) hacer reaccionar una disolución de clopidogrel (R) y (S) en tolueno con una disolución de ácido alcanforsulfónico levógiro en DMF, formando de este modo alcanforsulfonato de clopidogrel (S) como un precipitado; y
- b) convertir el alcanforsulfonato de clopidogrel (S) en bisulfato de clopidogrel.

14. Procedimiento según la reivindicación 11, 12 ó 13, en el que el volumen de DMF es inferior a aproximadamente el 20% en comparación con el del tolueno.

15. Procedimiento de preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel (S) según la reivindicación 1, que comprende las etapas siguientes:

- a) hacer reaccionar una mezcla de clopidogrel (R) y (S) con ácido alcanforsulfónico levógiro en un hidrocarburo aromático C₅ a C₁₂ para precipitar alcanforsulfonato de clopidogrel (S),
- b) racemizar el clopidogrel (R) remanente en el hidrocarburo mediante la reacción con una cantidad catalítica de una base en el hidrocarburo con el fin de obtener una mezcla de clopidogrel (R) y (S);
- c) recuperar clopidogrel (S); y
- d) convertir el clopidogrel (S) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Procedimiento según la reivindicación 3, 4, 11, 12 ó 15, en el que la cantidad catalítica de base es inferior a aproximadamente 0,15 moles relativa al clopidogrel.

ES 2 332 773 T3

17. Procedimiento según la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 15, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es sal de bisulfato.

5 18. Procedimiento según la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 15, en el que el hidrocarburo es un hidrocarburo aromático sustituido o no sustituido.

19. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que e hidrocarburo aromático saturado o insaturado sustituido o no sustituido se selecciona de entre el grupo constituido por xileno, benceno, tolueno y clorobenceno.

10 20. Procedimiento según la reivindicación 19, en el que el hidrocarburo es tolueno.

21. Procedimiento según la reivindicación 3, 4, 11, 12 ó 15 en el que la base se selecciona de entre el grupo constituido por t-butóxido sódico, t-butóxido de potasio, diisopropilamida, hidruro sódico, hidruro potásico, metóxido sódico y metóxido potásico.

15 22. Procedimiento según la reivindicación 21, en el que la base es t-butóxido o metóxido sódico/potásico.

23. Procedimiento según la reivindicación 3, 4, 11, 12 ó 15, en el que la racemización se realiza a una temperatura inferior a aproximadamente 20°C.

20 24. Procedimiento según la reivindicación 23, en el que la temperatura es de aproximadamente 0°C.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

Ilustración del ejemplo 3:

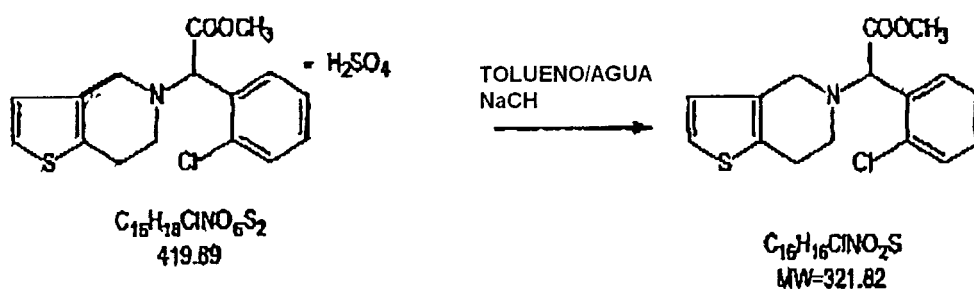


Ilustración del ejemplo 4:

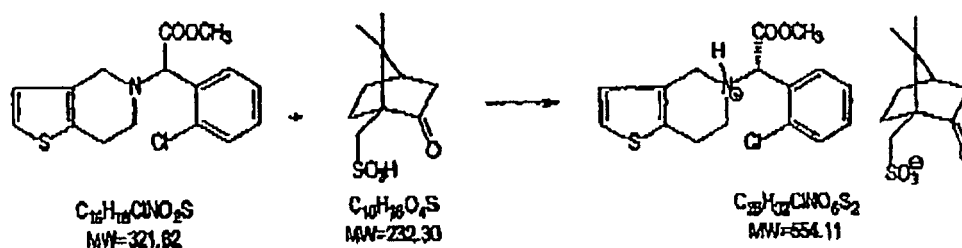


Ilustración del ejemplo 5:

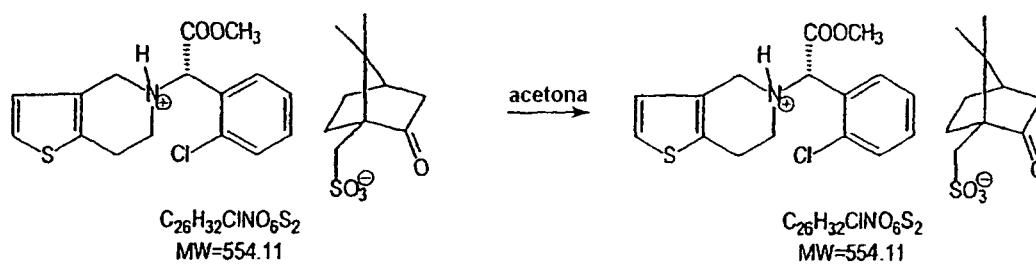


Ilustración del ejemplo 6:

