(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 359 851**

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

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **07826258 .1**
(96) Fecha de presentación : **04.09.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2064217**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **03.06.2009**

(54) Título: **Proceso mejorado para la preparación de clopidogrel y sus sales farmacéuticamente aceptables.**

(30) Prioridad: **04.09.2006 IN DE1971/06**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI: **27.05.2011**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: **27.05.2011**

(73) Titular/es: **RANBAXY LABORATORIES LIMITED**
12th Floor, Devika Tower 06, Nehru Place
New Delhi 110019, IN

(72) Inventor/es: **Rathod, Parendu Dhirajlal;**
Aryan, Satish Kumar;
Aryan, Ram Chander y
Khanduri, Chandra Has

(74) Agente: **Durán Moya, Luis Alfonso**

ES 2 359 851 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

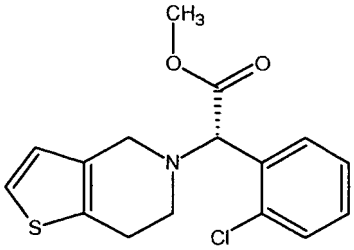
Proceso mejorado para la preparación de clopidogrel y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Sector de la invención

La presente invención da a conocer un proceso para la preparación de clopidogrel y sales farmacéuticamente aceptables del mismo que comprende resolver alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo racémico mediante la formación de sal de alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo con ácido alcanfor-10-sulfónico levógiro en exceso para obtener un rendimiento máximo de sal de alcanforsulfonato de S-(+)-alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo y transformar la sal de alcanforsulfonato en clopidogrel o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Antecedentes de la invención

El clopidogrel, un inhibidor de la agregación inducida por plaquetas, es el enantiómero dextrógiro de alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)-(2-clorofenil)-acetato de metilo, que tiene la configuración absoluta S y se representa mediante la Fórmula (I).



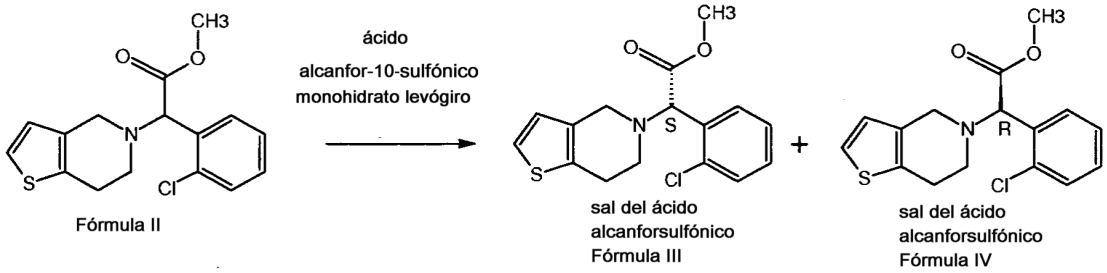
Fórmula I

La patente de Estados Unidos No. 4.529.596 da a conocer alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo.

La patente de Estados Unidos No. 4.847.265 (en lo sucesivo en el presente documento “la patente '265”) da a conocer el enantiómero dextrógiro de alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro(3,2-c)tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Las sales de clorhidrato, hidrógeno sulfato, bromhidrato y taurocolato se dan a conocer específicamente.

La patente '265 da a conocer un proceso para obtener sales de S-(+)-alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo, en el que el alfa-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridin-5(4H)-acetato de metilo racémico (Fórmula II) se resuelve mediante 0,399 equivalentes molares de ácido alcanfor-10-sulfónico monohidrato levógiro (con respecto a alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro(3,2-c)tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo) para dar la sal del ácido alcanforsulfónico (R)-(-)-alfa-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridin-5(4H)-acetato de metilo (Fórmula IV), que permanece en el agua madre y puede convertirse en (R)-(-)-alfa-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-acetato de metilo mediante métodos conocidos, con lo cual la sal del ácido alcanforsulfónico (S)-(+)-alfa-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridin-5(4H)-acetato de metilo (Fórmula III) se separa después de un largo periodo de cristalización (72 horas) en forma de un sólido con un rendimiento muy bajo [55% p/p y 31,94%] como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1



La Publicación de Patente PCT No. WO 98/51689 da a conocer el proceso de resolución de alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo en el **ejemplo 22** utilizando 0,39 equivalentes molares de ácido alcanfor-10-sulfónico monohidrato levógiro (con respecto a alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-

clorofenil)-acetato de metilo) con lo cual la sal del ácido alcanforsulfónico (S)-(+)-alfa-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridin-5(4H)-acetato de metilo (Fórmula III) se separa después de un largo periodo de cristalización (72 horas) en forma de un sólido con el 88% de rendimiento, lo que no es posible ni siquiera teóricamente ya que el proceso implica la utilización de solamente 0,39 equivalentes molares de ácido alcanfor-10-sulfónico monohidrato levógiro con respecto a alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo.

La Publicación de Patente PCT No. WO 2004/013147 da a conocer un proceso de resolución de alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo utilizando de 0,6 equivalentes molares a 0,8 equivalentes molares de ácido alcanfor-10-sulfónico levógiro (con respecto a alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo). Sin embargo, la patente no da a conocer el rendimiento de la sal del ácido alcanforsulfónico (S)-(+)-alfa-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridin-5(4H)-acetato de metilo.

La patente de Estados Unidos No. 6.504.030 da a conocer un proceso de resolución de alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo utilizando 0,6 equivalentes molares de ácido alcanfor-10-sulfónico levógiro (con respecto a alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo), con lo cual la sal del ácido alcanforsulfónico (S)-(+)-alfa-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridin-5(4H)-acetato de metilo (Fórmula III) se separa en forma de un sólido con el 33% de rendimiento mediante cristalización. Sin embargo, la patente no describe el tiempo de cristalización.

La patente de Estados Unidos No. 6.635.763 da a conocer un proceso de resolución de alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo en el **ejemplo 54**, utilizando 1 equivalente molar de ácido alcanfor-10-sulfónico levógiro (con respecto a alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo), con lo cual la sal del ácido alcanforsulfónico (S)-(+)-alfa-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridin-5(4H)-acetato de metilo (III) se separa en forma de un sólido con el 36% de rendimiento mediante cristalización. Sin embargo, la patente no da a conocer el tiempo requerido para la cristalización.

La solicitud de patente de Estados Unidos No. 2005/059696 da a conocer el proceso de resolución de alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo en el **ejemplo 7** utilizando 1 equivalente molar de ácido alcanfor-10-sulfónico levógiro (con respecto a alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo), con lo cual la sal del ácido alcanforsulfónico (S)-(+)-alfa-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridin-5(4H)-acetato de metilo (III) se separa en forma de un sólido con el 30,23% de rendimiento mediante cristalización durante 20 horas.

El problema con la preparación de clopidogrel y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo es el bajo rendimiento obtenido en la etapa de resolución de alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo mediante la formación de sal con ácido alcanfor-10-sulfónico levógiro, lo que aumenta el coste de producción global de clopidogrel y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La Publicación de Patente PCT No. WO 2004/074215 da a conocer un proceso de resolución de alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo en el **ejemplo 8** utilizando 1,05 equivalentes molares de ácido alcanfor-10-sulfónico levógiro (con respecto a alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo), con lo cual la sal del ácido alcanforsulfónico (S)-(+)-alfa-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridin-5(4H)-acetato de metilo (III) se separa en forma de un sólido con el 33% de rendimiento mediante cristalización.

Por consiguiente, se requiere un proceso económico y comercialmente viable para preparar clopidogrel y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Características de la invención

La presente invención da a conocer un proceso para la preparación de clopidogrel y sales farmacéuticamente aceptables del mismo que comprende resolver alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo racémico mediante la formación de sal de alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo con ácido alcanfor-10-sulfónico levógiro en exceso seguido de su cristalización estereoselectiva para obtener un máximo rendimiento de sal de alcanforsulfonato de S-(+)-alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo y transformar la sal de alcanforsulfonato en clopidogrel o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Descripción detallada de la invención

Un primer aspecto de la presente invención da a conocer un proceso para la preparación de clopidogrel y sales farmacéuticamente aceptables del mismo que comprende:

a) poner en contacto alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo con ácido alcanfor-10-sulfónico levógiro en exceso, y en el que el alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo y el ácido alcanfor-10-sulfónico levógiro se toman en la proporción molar, como mínimo, de 1:1,1,

b) aislar la sal de alcanforsulfonato de S-(+)-alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo,

c) transformar la sal de alcanforsulfonato de S-(+)-alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo en clopidogrel o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Puede obtenerse alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo racémico mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica, incluyendo los descritos en las patentes de Estados Unidos No. 4.529.596; 5.132.435; 5.189.170; 5.204.469; 6.495.691; y 6.635.763.

El alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo racémico puede tomarse en forma de una solución. La solución de alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo puede obtenerse disolviendo alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo en un disolvente orgánico.

El disolvente utilizado para la disolución de alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo incluye hidrocarburos clorados, alcoholes, cetonas, acetatos de alquilo, alquil nitrilos y una mezcla o mezclas de los mismos.

El alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo racémico y el ácido alcanfor-10-sulfónico levógiro pueden tomarse en una proporción molar de 1:1,1 a 1:1,5.

La solución obtenida en la etapa a) puede agitarse a una temperatura de aproximadamente 20-35ºC. Preferentemente, puede agitarse a aproximadamente 25ºC.

La solución obtenida en la etapa a) puede agitarse durante de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas. Preferentemente, puede agitarse durante aproximadamente 48 horas.

La solución obtenida en la etapa a), después de la agitación, puede enfriarse a una temperatura en el intervalo de 0 a 5ºC y puede agitarse durante de 30 minutos a 1 hora.

El aislamiento de la sal de alcanforsulfonato de S-(+)-alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo puede realizarse mediante enfriamiento, filtración, centrifugado o una combinación de los mismos.

La sal de alcanforsulfonato aislada de S-(+)-alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo puede secarse a presión reducida a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 50ºC durante de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 24 horas.

La sal de alcanforsulfonato de S-(+)-alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo puede convertirse en clopidogrel o sales farmacéuticamente aceptables del mismo mediante métodos convencionales tales como mediante el tratamiento de la sal de alcanforsulfonato de S-(+)-alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo con una base en un disolvente orgánico adecuado con agitación a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 30ºC.

La base utilizada para la liberación de clopidogrel puede incluir hidróxido sódico, hidróxido potásico, bicarbonato sódico o bicarbonato potásico, carbonato sódico y carbonato potásico. La base puede tomarse en forma de una solución acuosa.

Las sales farmacéuticamente aceptables de clopidogrel incluyen sales de base de clopidogrel con ácido acético, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de clopidogrel pueden prepararse tratando la base de clopidogrel con un ácido correspondiente en un disolvente adecuado.

Los ejemplos de disolvente orgánico adecuado incluyen hidrocarburos clorados, acetatos de alquilo, cetonas, éteres y una mezcla o mezclas de los mismos.

Los hidrocarburos clorados pueden seleccionarse entre el grupo que comprende diclorometano, dicloroetano, tricloroetano, tetracloroetano, dicloropropano, cloroformo, tetracloruro de carbono y una mezcla o mezclas de los mismos.

Los alcoholes pueden seleccionarse entre el grupo que comprende metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, 2-butanol y una mezcla o mezclas de los mismos.

Los alquil nitrilos pueden seleccionarse entre el grupo que comprende acetonitrilo, propionitrilo y una mezcla o mezclas de los mismos.

El acetato de alquilo puede seleccionarse entre el grupo que comprende acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo y una mezcla o mezclas de los mismos.

Las cetonas pueden seleccionarse entre el grupo que comprende acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona y una mezcla o mezclas de los mismos.

Los éteres pueden seleccionarse entre el grupo que comprende éter dietílico, éter diisopropílico, éter tert-butil metílico, dioxano, tetrahidrofurano y una mezcla o mezclas de los mismos.

La base de clopidogrel puede tratarse con ácido a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 35ºC.

Aunque la presente invención se ha descrito en términos de sus realizaciones específicas, ciertas modificaciones y equivalentes serán evidentes para los expertos en la materia y se pretende que estén incluidas en el alcance de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación de alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo

Se disolvió clorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (1 kg) en metanol (5 litros) y se trató secuencialmente con bicarbonato sódico (1,43 kg) y 2-cloro-o-clorofenil acetato de metilo (1,5 kg) a 25-30ºC. La solución se calentó a 65ºC y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25ºC, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (10 litros) y se lavó cuatro veces con agua (5 litros cada vez). La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo como producto oleoso.

Rendimiento: 1,75 kg.

Ejemplo 2: Preparación de sal de alcanforsulfonato de clopidogrel

Alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo (1 kg) obtenido del **ejemplo 1** se diluyó con acetona (2500 ml) y se trató con ácido 1R-10-alcanforsulfónico (794 g). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a 25ºC. La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se agitó durante 30 minutes. Los cristales obtenidos se filtraron, se lavaron con acetona helada (1 litro, 0ºC) y se secaron a presión reducida a 45ºC durante 15 horas.

Rendimiento: 860 g (49,93%)

Pureza: 98,32% (mediante HPLC).

Pureza quiral: 1,5% de isómero R.

Ejemplo 3: Preparación de clopidogrel

La sal de (R)-alcanforsulfonato de clopidogrel (100 g) obtenida del **ejemplo 2** se disolvió en diclorometano (600 ml) a 25-30ºC y una solución de bicarbonato sódico al 5% (400 ml) se añadió gota a gota en 30 minutos a 0-5ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 minutos a 0-5ºC. La capa orgánica se separó, se lavó tres veces con agua (200 ml cada vez) y se concentró a presión reducida a 30ºC para dar clopidogrel como producto oleoso.

Rendimiento: 57,6 g (99,2%)

Pureza: 99,21% (mediante HPLC).

Pureza quiral: 0,64% de isómero R.

Ejemplo 4: Preparación de sal de clopidogrel

A: Preparación de sal de bromhidrato de clopidogrel

Clopidogrel (10 g) obtenido del **ejemplo 3** se disolvió en éter diisopropílico (129,3 ml) a 25-30ºC y se añadió gota a gota una solución de ácido bromhídrico acuoso al 47% (3,79 ml) en 30 minutos a 25-30ºC. La suspensión resultante se agitó durante 3 horas a 25-30ºC. El sólido impuro resultante se filtró, se lavó con éter diisopropílico (10 ml) a 25-30ºC y se secó a presión reducida a 30-35ºC durante 15 horas.

Rendimiento: 12 g

El sólido impuro (5 g) se añadió a una mezcla de isopropanol (56 ml) y éter diisopropílico (37,3 ml) a 25-30ºC. La suspensión resultante se calentó a 65ºC y a continuación se enfrió a 25-30ºC en 1 hora. La solución resultante se agitó durante 15 horas a 25-30ºC y a continuación se enfrió de nuevo a 0ºC y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. El sólido resultante se filtró, se lavó con una mezcla de isopropanol (3 ml) y éter diisopropílico (2 ml) y se secó a presión reducida a 45ºC.

Rendimiento: 3,2 g

Pureza: 99,7% (mediante HPLC).

Pureza quiral: Isómero R cero.

B: Preparación de sal de bisulfato de clopidogrel

Clopidogrel (10 g) obtenido del **ejemplo 3** se disolvió en acetona (43 ml) a 5-10ºC y se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (1,78 ml) en 10 minutos a 5-10ºC. La solución resultante se agitó durante 1 hora a 5-10ºC. El sólido resultante se filtró y se secó a presión reducida a 50ºC durante 5 horas.

Rendimiento: 11 g

Pureza: 99,42% (mediante HPLC).

Pureza quiral: Isómero R cero.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de clopidogrel y sales farmacéuticamente aceptables del mismo que comprende:

a) poner en contacto alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo con ácido alcanfor-10-sulfónico levógiro, en el que el alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo y el ácido alcanfor-10-sulfónico levógiro se toman en la proporción molar, como mínimo, de 1:1,1,

b) aislar la sal de alcanforsulfonato de S-(+)-alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo,

c) transformar la sal de alcanforsulfonato de S-(+)-alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo en clopidogrel o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Proceso, según la reivindicación 1, en el que el alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo y el ácido alcanfor-10-sulfónico levógiro se toman en una proporción molar de 1:1,1 a 1:1,5.

3. Proceso, según la reivindicación 1, en el que el aislamiento de la sal de alcanforsulfonato de S-(+)-alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo se realiza mediante enfriamiento, filtración, centrifugado o una combinación de los mismos.

4. Proceso, según la reivindicación 1, en el que la sal de alcanforsulfonato aislada de S-(+)-alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo se seca a presión reducida a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 30 a 50ºC.

5. Proceso, según la reivindicación 4, en el que la sal de alcanforsulfonato aislada de S-(+)-alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo se seca durante de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 24 horas.

6. Proceso, según la reivindicación 1, en el que la sal de alcanforsulfonato de S-(+)-alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo se convierte en clopidogrel o sales farmacéuticamente aceptables del mismo mediante el tratamiento de la sal del alcanforsulfonato de S-(+)-alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c] tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo con una base en un disolvente orgánico adecuado.

7. Proceso, según la reivindicación 6, en el que la base se selecciona entre el grupo que comprende hidróxido sódico, hidróxido potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato sódico y carbonato potásico.

8. Proceso, según la reivindicación 6, en el que el disolvente orgánico adecuado se selecciona entre el grupo que comprende hidrocarburos clorados, acetatos de alquilo, cetonas, éteres y una mezcla o mezclas de los mismos.

9. Proceso, según la reivindicación 8, en el que el hidrocarburo clorado se selecciona entre el grupo que comprende diclorometano, dicloroetano, tricloroetano, tetracloroetano, dicloropropano, cloroformo, tetracloruro de carbono y una mezcla o mezclas de los mismos.

10. Proceso, según la reivindicación 8, en el que el acetato de alquilo se selecciona entre el grupo que comprende acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo y una mezcla o mezclas de los mismos.

11. Proceso, según la reivindicación 8, en el que la cetona se selecciona entre el grupo que comprende acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona y una mezcla o mezclas de las mismas.

12. Proceso, según la reivindicación 8, en el que el éter se selecciona entre el grupo que comprende éter dietílico, éter diisopropílico, éter tert-butil metílico, dioxano, tetrahidrofurano y una mezcla o mezclas de los mismos.

13. Proceso, según la reivindicación 1, en el que las sales farmacéuticamente aceptables de clopidogrel se preparan tratando clopidogrel con un ácido en un disolvente adecuado.