



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 660**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04763994 .3**

96 Fecha de presentación : **11.08.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1656381**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.05.2006**

54

Título: **Cristalización de formas sólidas de sales de adición de clopidogrel.**

30

Prioridad: **13.08.2003 DE 103 37 773**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.07.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.07.2011**

73

Titular/es: **Krka, torvarna zdravil, d.d., Novo mesto  
Smarjeska cesta 6  
8501 Novo mesto, SI**

72

Inventor/es: **Kotar-Jordan, Berta;  
Simonic, Igor;  
Zupet, Rok;  
Ruzic, Milos;  
Grcman, Marija y  
Pecavar, Anica**

74

Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 362 660 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

Cristalización de formas sólidas de sales de adición de clopidogrel.

### 5 **Campo técnico**

La presente invención pertenece al campo de la química orgánica y se refiere a un procedimiento para preparar la forma cristalizada 1 del hidrogenosulfato de clopidogrel. La invención se refiere asimismo a la utilización de 2-propilsulfato de clopidogrel y a la utilización del perclorato de clopidogrel como productos intermedios en la preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1.

Clopidogrel es el nombre genérico del (+)-(S)- $\alpha$ -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo y es un compuesto que ha mostrado actividad con propiedades inhibitorias hacia la agregación plaquetaria. Interfiere con el mecanismo de formación de trombosis arteriales y venosas y resulta útil para el tratamiento y la prevención de los trastornos plaquetarios.

En adelante, el (+)-(S)- $\alpha$ -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo se designa base de clopidogrel, mientras que la denominación clopidogrel se utiliza para designar la base libre, así como las sales de adición de la misma.

### 20 **Problema técnico**

Según los procedimientos de la técnica anterior, la formación y la cristalización del hidrogenosulfato de clopidogrel, particularmente de la forma conocida actualmente como forma 1 del hidrogenosulfato de clopidogrel, dan generalmente lugar a una mezcla de diferentes formas polimórficas. En particular, la preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 puro, es decir, de la forma 1 del hidrogenosulfato de clopidogrel sin presencia sustancial de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 2, es difícil de lograr.

Considerando las desventajas expuestas anteriormente de los procedimientos según la técnica anterior, existe la necesidad de desarrollar un procedimiento de cristalización con el que se obtenga un hidrogenosulfato de clopidogrel cristalino con una pureza polimórfica satisfactoria y, particularmente, un hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 con una pureza polimórfica elevada.

Además, existe la necesidad de precursores que permitan una preparación sencilla de las formas polimórficas cristalinas del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Estos problemas se solucionan mediante la presente invención.

También se dan a conocer un sólido amorfo del hidrogenosulfato de clopidogrel, el 2-propilsulfato de clopidogrel y el perclorato de clopidogrel, así como procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

### **Antecedentes de la invención**

45 El documento EP 0 099 802 da a conocer el clopidogrel, así como la actividad plaquetaria antiagregante de dicho compuesto.

El documento EP 0 281 459 describe la existencia de dos enantiómeros de clopidogrel y las sales de hidrogenosulfato cristalizado de los mismos, presentando el isómero dextrógiro una actividad terapéutica sustancialmente mayor. Un procedimiento para preparar hidrogenosulfato cristalizado de clopidogrel incluye la cristalización con acetona fría.

El documento WO 99/65915 describe dos formas polimórficas del hidrogenosulfato de clopidogrel, designadas forma 1 y forma 2. La forma 1 y la forma 2 del hidrogenosulfato de clopidogrel se caracterizan, por ejemplo, porque presentan datos de rayos X, FT-IR y DSC. La preparación de la forma 1 y la forma 2 del hidrogenosulfato de clopidogrel se llevan a cabo mediante la disolución de la base de clopidogrel en acetona con adición de ácido sulfúrico. Se afirma que las aguas madres de la reacción liberan la forma 2 del hidrogenosulfato de clopidogrel al cabo de un periodo comprendido entre 3 y 6 meses. Las aguas madres de acetona acuosa contienen entre 0,3 y 1% de agua y aproximadamente 10% de clopidogrel.

El documento WO 03/051362 da a conocer las formas cristalinas III, IV, V y VI del hidrogenosulfato de clopidogrel y la forma amorfa del hidrogenosulfato de clopidogrel, así como composiciones farmacéuticas de las mismas y procedimientos para la preparación de dichos compuestos. Se afirma que el hidrogenosulfato de clopidogrel de forma III es un solvato de 1-butanol, la forma IV del isopropanol, la forma V del 2-butanol y la forma VI del 1-propanol. La forma amorfa del hidrogenosulfato de clopidogrel se prepara, por ejemplo, disolviendo hidrogenosulfato de clopidogrel en acetona y eliminando el disolvente.

**Descripción detallada de la invención**

- 5 Según la presente invención, se da a conocer un procedimiento para la preparación de la forma cristalizada 1 del hidrogenosulfato de clopidogrel a partir de una solución de hidrogenosulfato de clopidogrel en un disolvente, en el que dicho disolvente es
- (a) ciclohexanona, acetato de etilo o acetato de isopropilo, o  
(b) una mezcla de los disolventes (a) con, por lo menos, otro disolvente.
- 10 El otro disolvente de la mezcla de (b) se selecciona de entre el grupo de disolventes en los que el hidrogenosulfato de clopidogrel es soluble, es decir, metanol, etanol, acetonitrilo y ácidos carboxílicos tales como el ácido fórmico y el ácido acético.
- 15 La mezcla de disolventes preferida es una mezcla de acetato de isopropilo y metanol.
- Se ha descubierto que la forma polimórfica del producto está determinada por la elección del disolvente, el contenido de agua del mismo, la concentración de hidrogenosulfato de clopidogrel en el mismo y la temperatura.
- 20 Los disolventes y mezclas de disolventes utilizados en el procedimiento según la presente invención ofrecen la ventaja adicional de que, en presencia de ácido sulfúrico, no conducen a la formación del subproducto no deseado de óxido de mesitilo ni a la formación de agua, que puede tener un efecto negativo en la pureza polimórfica del producto final.
- 25 La solución de hidrogenosulfato de clopidogrel se puede obtener de diversas maneras. En primer lugar, el hidrogenosulfato de clopidogrel en cualquier forma, como la forma cristalina 1 o la forma 2, así como la forma sólida amorfa, se puede disolver en el disolvente o la mezcla de disolventes seleccionados. En segundo lugar, la base de clopidogrel se puede hacer reaccionar con ácido sulfúrico en el disolvente o mezcla de disolventes seleccionados a fin de formar una solución de hidrogenosulfato de clopidogrel. En ambos casos, el producto final deseado se obtiene por cristalización convencional, tal como mediante agitación o evaporación parcial del disolvente, y medidas de recuperación, tal como filtración. Si el hidrogenosulfato de clopidogrel se prepara a partir de la base libre por reacción con ácido sulfúrico, el ácido se utiliza preferentemente en una cantidad comprendida entre 1,0 y 1,3 equivalentes, más preferentemente entre 1,1 y 1,2 equivalentes, con respecto a la base de clopidogrel.
- 30 El procedimiento según la presente invención resulta adecuado para preparar la forma cristalizada 1 del hidrogenosulfato de clopidogrel, ya que permite su preparación con una pureza polimórfica particularmente elevada. Para este fin, se ha puesto de manifiesto que resulta preferido que el disolvente o solución comprendan no más del 1% en peso, preferentemente no más del 0,5% en peso y de la forma más preferente no más del 0,2% en peso de agua. Una cantidad mayor de agua favorecería la formación de la forma 2.
- 35 El término hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 se refiere a la forma cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel cuyo difractograma de rayos X en polvo muestra los picos característicos siguientes expresados como distancias interplanares aproximadamente en 9,60; 3,49; 3,83; 3,80; 4,31; 8,13; 4,80; 3,86; 5,80 y  $4,95 \times 10^{-10}$  m, y cuyo espectro de infrarrojos muestra absorciones características expresadas en  $\text{cm}^{-1}$  en 2987, 1753, 1222, 1175 y 841 en el documento EP 1087976.
- 40 En una forma de realización preferida, el procedimiento para preparar la forma 1 del hidrogenosulfato de clopidogrel incluye la obtención de la solución de hidrogenosulfato de clopidogrel poniendo en contacto la base de clopidogrel en el disolvente seleccionado con ácido sulfúrico.
- 45 En una primera forma de realización, resulta preferido que dicha puesta en contacto se lleve a cabo a una temperatura del disolvente o solución comprendida entre 0 y 50°C, preferentemente entre 22 y 35°C, más preferentemente entre 24 y 30°C. Además, resulta preferido que la disolución de la base se lleve a cabo a la misma temperatura.
- 50 En una segunda forma de realización, resulta preferido para este propósito que la puesta en contacto se lleve a cabo a una temperatura del disolvente o solución comprendida entre 0 y 15°C. Además, resulta preferido que la disolución de la base se lleve a cabo a la misma temperatura.
- 55 En ambas formas de realización, la precipitación del material cristalizado se produce con una agitación o una inseminación efectivas.
- 60 En una forma de realización preferida, el procedimiento para preparar la forma 1 del hidrogenosulfato de clopidogrel incluye la obtención de la solución de hidrogenosulfato de clopidogrel disolviendo hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo o cristalino en el disolvente.
- 65 Resulta asimismo preferido disolver el hidrogenosulfato de clopidogrel sólido amorfo en el disolvente. El

hidrogenosulfato de clopidogrel sólido amorfo ha demostrado ser particularmente útil en la preparación de la forma polimórfica 1 pura del hidrogenosulfato de clopidogrel.

5 Cuando se utiliza el hidrogenosulfato de clopidogrel en su forma amorfa, el procedimiento según la presente invención se lleva a cabo preferentemente mediante la disolución del mismo en ciclohexanona (con el disolvente a temperatura ambiente) y agitando la solución obtenida a temperatura ambiente, preferentemente a 25°C, para llevar a cabo la cristalización mediante agitación o inseminación.

10 La solución de hidrogenosulfato de clopidogrel también se puede obtener mediante la disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel cristalino en el disolvente. Esta forma de realización del procedimiento se lleva a cabo preferentemente diluyendo el hidrogenosulfato de clopidogrel cristalino en metanol, ácido fórmico o ácido acético, evaporando parcialmente el disolvente, diluyendo la mezcla residual con acetona o éster, según lo definido anteriormente, y agitando la mezcla diluida, por ejemplo, a una temperatura comprendida entre 0 y 15°C para llevar a cabo la formación de la forma cristalina 1.

15 Para la preparación del hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1, la concentración de hidrogenosulfato de clopidogrel está comprendida preferentemente entre el 20 y el 60% en peso, más preferentemente entre el 25 y el 50% en peso.

20 En general, la forma 1 del hidrogenosulfato de clopidogrel resulta de difícil preparación en forma sustancialmente pura porque se favorece la formación de la forma 2, termodinámicamente más estable. Sin embargo, utilizando el procedimiento anterior según la presente invención, ha sido posible preparar la forma 1 del hidrogenosulfato de clopidogrel no sólo en rendimientos elevados superiores a 90%, sino también con una pureza polimórfica elevada. Así, el procedimiento según la presente invención permite la preparación de la forma 1 del hidrogenosulfato de clopidogrel sustancialmente pura sin presencia de la forma 2 ni de solvatos.

25 Sorprendentemente, se puso de manifiesto que para la formación de la forma 2 del hidrogenosulfato resulta preferido que el disolvente o solución comprenda más de 1% en peso de agua y más de 10% en peso de hidrogenosulfato de clopidogrel. Resulta preferido utilizar estas condiciones y llevar a cabo la cristalización a temperatura ambiente; no resulta necesaria la utilización de cristales de inoculación de la forma 2 del hidrogenosulfato de clopidogrel. Generalmente, el producto cristaliza al cabo de una hora o menos con agitación efectiva. El contenido de agua es preferentemente inferior a 10% en peso.

35 El término hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 2 se refiere a la forma cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel cuyo difractograma de rayos X en polvo presenta los siguientes picos característicos expresados como distancias interplanares en aproximadamente 4,11; 6,86; 3,60; 5,01; 3,74; 6,49 y  $5,66 \times 10^{-10}$  m, y cuyo espectro de infrarrojos muestra absorciones características expresadas en  $\text{cm}^{-1}$  en 2551, 1497, 1189 y 1029, tal como se da a conocer en el documento EP 1 087 976.

40 Particularmente, la cristalización de la forma 2 se lleva a cabo en 2-propanol y en la mezcla del mismo con metanol, acetato de etilo o acetona. Si se utiliza una mezcla con metanol u otros disolventes, la cristalización se lleva a cabo preferentemente a una temperatura de la solución comprendida entre 10 y 60°C, preferentemente entre 20 y 60°C, de la forma más preferida entre 30 y 60°C.

45 Se da asimismo a conocer un procedimiento para preparar la forma sólida amorfa del hidrogenosulfato de clopidogrel. El hidrogenosulfato de clopidogrel sólido amorfo presenta ventajas particularmente al preparar la forma 1 del hidrogenosulfato de clopidogrel morfológicamente pura.

50 En el procedimiento de preparación del hidrogenosulfato sólido amorfo

- (a) el hidrogenosulfato de clopidogrel se disuelve en un disolvente adecuado,
- (b) la solución obtenida se diluye con agua, y
- (c) la solución diluida se seca por pulverización o se liofiliza.

55 Son disolventes preferidos los disolventes miscibles en agua, particularmente los alcoholes alquílicos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente metanol y etanol, y los ácidos carboxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, preferentemente ácido fórmico o ácido acético.

Otro procedimiento preferido para la preparación del hidrogenosulfato sólido amorfo incluye las etapas que consisten en

60 (a) disolver el hidrogenosulfato de clopidogrel en un disolvente o mezcla de disolventes, preferentemente metanol, 2-propanol, metilisobutilcetona o heptano, o una mezcla de los mismos,

(b) opcionalmente, eliminar una parte del disolvente o mezcla de disolventes,

65 (c) preferentemente, añadir otro disolvente o mezcla de disolventes, preferentemente disolventes seleccionados de

entre el grupo constituido por 2-propanol, acetona, metilisobutilcetona, heptano y mezclas de los mismos, y

(d) evaporar todos los disolventes, preferentemente a presión reducida, o filtrar la mezcla de la etapa (b) o (c) para aislar el producto amorfo.

5 En la etapa (a), resulta preferido utilizar el metanol. La solución de la etapa (a) se puede purificar por filtración antes de proseguir el procedimiento. Resulta preferido llevar a cabo por lo menos las etapas (a), (c) y (d).

10 La forma sólida amorfa del hidrogenosulfato de clopidogrel es estable a temperaturas inferiores a 10°C, mientras que temperaturas más elevadas o la trituración a temperaturas de 5°C o más dan lugar a la transformación progresiva en la forma 1 y la forma 2 del hidrogenosulfato de clopidogrel.

El estado amorfo de la sustancia se confirmó mediante los datos de rayos X.

15 La forma amorfa del hidrogenosulfato de clopidogrel es particularmente útil para la preparación de la forma 1 del hidrogenosulfato de clopidogrel. Por lo tanto, un procedimiento preferido según la presente invención para la preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 incluye las etapas que consisten en

20 (1) preparar hidrogenosulfato de clopidogrel sólido amorfo, y

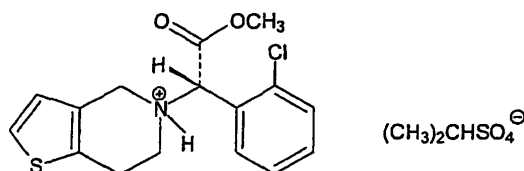
(2) convertir dicho hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo de la etapa (1) en la forma 1 del hidrogenosulfato de clopidogrel.

25 La etapa (1) y la etapa (2) se llevan a cabo preferentemente tal como se ha descrito anteriormente.

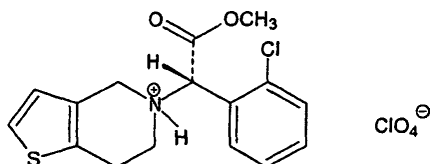
Los procedimientos según la presente invención dan lugar a hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1, en el que no existe presencia sustancial de la forma 2, es decir, contiene menos del 5% en peso, preferentemente menos de 3% en peso, más preferentemente menos de 1% en peso de la forma 2. Además, el producto contiene preferentemente menos de 1,0% en peso, más preferentemente menos de 0,5% en peso y todavía más preferentemente menos de 0,2% en peso del isómero R de clopidogrel.

30 Por último, se dan a conocer nuevas sales de clopidogrel, concretamente el 2-propilsulfato de clopidogrel (1) y el perclorato de clopidogrel (2), de acuerdo con la siguiente fórmula

35 2-propilsulfato de clopidogrel (1)



40 perclorato de clopidogrel (2)



45 La estructura del 2-propilsulfato de clopidogrel (1) se ha confirmado mediante análisis elemental: calc. 49,29%C, 5,44%H, 3,02%N, encontrado 48,23%C, 5,55%H, 2,89%N, datos espectroscópicos de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, disolvente DMSO-d<sub>6</sub>, en ppm): 1,11 (d, 6H, 2Me i-propilo), 3,1 - 4,3 (m, anillo tetrahidropiridínico), 3,76 (s, 3H, COOMe), 4,3 (q, 1H, CH i-propilo), 5,64 (s, 1H, N-CH=), 6,89 (d, 1H, anillo tiofénico), 7,45 (d, 1H, anillo tiofénico), 7,50 - 7,60 (m, 2H, Ph), 7,65 - 7,72 (m, 2H, Ph), EM: FAB+ 322 MH de clopidogrel y FAB- 139 de 2-propilsulfato. El compuesto 1 presenta un punto de fusión de 170 ± 2°C.

50 El compuesto 2 presenta un punto de fusión de 165-170°C y se caracteriza además por los datos espectroscópicos siguientes de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, disolvente DMSO-d<sub>6</sub>, en ppm): 3,2 - 4,5 (m, anillo tetrahidropiridínico), 3,76 (s, 3H, COOMe), 5,604 (s, 1H, N-CH=), 6,89 (d, 1H, anillo tiofénico), 7,44 (d, 1H, anillo tiofénico), 7,50 - 7,60 (m, 2H, Ph), 7,64 - 7,72 (m, 2H, Ph).

55 Un procedimiento preferido para preparar el 2-propilsulfato de clopidogrel comprende las etapas que consisten en

- (a) disolver o suspender hidrogenosulfato de clopidogrel en 2-propanol,
- 5 (b) calentar la solución o suspensión obtenida hasta el punto de ebullición durante aproximadamente 2 horas para convertir todo el hidrogenosulfato en 2-propilsulfato,
- (c) la cristalización se produce con el enfriamiento o la evaporación parcial del disolvente.

10 La etapa (a) se lleva a cabo preferentemente a temperatura ambiente. En la etapa (b), la solución o suspensión se calienta a reflujo hasta que el análisis por HPLC indica que el educto ha reaccionado totalmente. Preferentemente, el calentamiento continua durante un período comprendido entre 1 y 3 horas.

Otro procedimiento preferido para preparar el 2-propilsulfato de clopidogrel comprende las etapas que consisten en

- 15 (a) disolver clopidogrel (base) en 2-propanol con ácido sulfúrico a temperatura ambiente,
- (b) calentar la solución o suspensión obtenida hasta el punto de ebullición,
- 20 (c) la cristalización se produce con el enfriamiento o la evaporación parcial del disolvente, o mediante la adición de un antidisolvente como el heptano.

25 En la etapa (a), la base libre se convierte en la sal de adición de hidrogenosulfato de clopidogrel. En la etapa (b), la mezcla se calienta hasta que todo el hidrogenosulfato se ha convertido en el correspondiente 2-propilsulfato, tal como se ha indicado anteriormente.

Un procedimiento preferido para preparar perclorato de clopidogrel comprende las etapas siguientes:

- 30 (a) se disuelve (+)-(S)-alfa-(o-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo en un disolvente o mezcla de disolventes, preferentemente acetato de etilo, 2-propanol, etanol o una mezcla de los mismos,
- (b) a la solución obtenida se añade ácido perclórico en una cantidad equimolar o en exceso,
- (c) el producto cristaliza a partir de la solución obtenida.

35 Los compuestos (1) y (2) se pueden utilizar como productos intermedios en la preparación de las formas cristalizadas de sulfato de clopidogrel, particularmente sulfato de clopidogrel de forma 1.

40 La sal de 2-propilsulfato y la sal de perclorato de hidrogenosulfato de clopidogrel se pueden formular en una composición farmacéutica. Por lo tanto, la presente invención también da a conocer una composición farmacéutica que comprende 2-propilsulfato de clopidogrel, perclorato de clopidogrel o hidrogenosulfato de clopidogrel sólido amorfo y por lo menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

A continuación, la presente invención se describe con mayor detalle a partir de los ejemplos.

#### 45 **Ejemplos**

##### Ejemplo 1: Preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 (ilustrativo)

50 Se prepararon 0,80 kg de 2-propilsulfato de clopidogrel tal como se describe en el ejemplo 9 y se suspendieron a continuación en 6,4 l de acetato de etilo y 2,4 l de agua a temperatura ambiente. Se añadieron 2 l de NaOH 1M y se ajustó el pH a 7,5-8,0. Después de agitar, la fase orgánica se separó y se lavó dos veces con agua. El disolvente se evaporó en vacío a 50°C y el residuo se disolvió en 2,2 l de 2-propanol, el disolvente se evaporó en vacío a 25°C y se obtuvo un residuo oleoso (0,45 kg). A dicho residuo oleoso resultante se le añadió una solución de 74,4 ml de ácido sulfúrico al 98% en 1,5 l de 2-propanol a 25-30°C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se

55 inseminó con cristales de forma I y se agitó a 25°C. El contenido de agua de la mezcla de reacción fue del 0,3%, según se determinó por el método de Karl Fischer. Los cristales obtenidos se filtraron y se secaron en vacío a 50°C (0,49 kg).

##### Ejemplo 2: Preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 (ilustrativo)

60 Se suspendieron 42,4 g de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 2 en 340 ml de cloruro de metileno y a continuación se añadieron 226 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio con el fin de obtener una solución alcalina. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se secó con sulfato de magnesio. La solución de cloruro de metileno se concentró, se añadieron 120 ml de 2-propanol y el disolvente se evaporó,

65 obteniéndose un residuo oleoso. Dicho residuo oleoso se disolvió en 128 ml de 2-propanol a temperatura ambiente y se añadieron 5,5 ml de ácido sulfúrico concentrado (98%) gota a gota a una temperatura comprendida entre 24 y

28°C en atmósfera de nitrógeno. El contenido de agua de la mezcla fue del 0,2%, según se determinó por el método de Karl Fischer. La solución resultante se insemínó con cristales de forma 1 y se agitó a 25°C. Los cristales obtenidos se filtraron y se secaron en vacío a 50°C (38,0 kg).

- 5 Este ejemplo se repitió utilizando hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1, una mezcla de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 y forma 2 o hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo en lugar de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 2. Los productos eran en su totalidad idénticos al producto obtenido con hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 2.

10 Ejemplo 3: Preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 por cristalización en 2-propanol (ilustrativo)

Se disolvieron 100,0 g de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 2 en 150 ml de metanol, se filtró la solución y se añadieron 240 ml de acetona. La solución obtenida se evaporó en vacío a 30-35°C hasta sequedad (125,2 g de hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo).

- 15 A continuación, se disolvieron 10,0 g del hidrogenosulfato de clopidogrel sólido amorfo en 30 ml de 2-propanol y se mezcló a temperatura ambiente durante tres horas. El contenido de agua de la mezcla fue del 0,2%, según se determinó por el método de Karl Fischer. El producto se filtró y se secó en vacío a 50°C (7,7 g).

20 Ejemplo 4: Preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 por cristalización en metanol/2-propanol (ilustrativo)

Se disolvieron 10,0 g de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 2 en 15 ml de metanol, se filtró la solución y se concentró hasta aproximadamente 12,5 g. El residuo oleoso concentrado contenía un 20% en peso de metanol. El residuo se disolvió en 30 ml de disolvente 2-propanol frío y se agitó a 10-12°C. El contenido de agua de la mezcla de reacción estaba comprendido entre el 0,2 y el 0,3%, según se determinó por el método de Karl Fischer. El producto se aisló por filtración y se secó en vacío a 50°C (8,7 g).

- 25 Este ejemplo se repitió utilizando hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1, una mezcla de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 y forma 2 o hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo en lugar de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 2. Los productos eran en su totalidad idénticos al producto obtenido con hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 2.

30 Ejemplo 5: Preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 por cristalización en metanol/2-propanol (ilustrativo)

Se disolvieron 1,0 g de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 2 en 1,2 ml de metanol y a continuación se añadieron 10 ml de 2-propanol con 0,1 g de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 a la solución de metanol. El contenido de agua de la mezcla de reacción fue del 0,2%, según se determinó por el método de Karl Fischer. La mezcla se enfrió y se dejó reposar a una temperatura comprendida entre -5 y 0°C. El precipitado formado se filtró y secó en vacío a 50°C (0,4 g).

- 35 Este ejemplo se repitió utilizando hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1, una mezcla de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 y forma 2 o hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo en lugar de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 2. Los productos eran en su totalidad idénticos al producto obtenido con hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 2.

40 Ejemplo 6: Preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 2 (ilustrativo)

Se disolvieron 10,0 g de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 en 15 ml de metanol, se filtró la solución y se concentró hasta aproximadamente 12,5 g. El residuo oleoso contenía un 20% en peso de metanol. El residuo se disolvió en 30 ml de disolvente 2-propanol frío y se agitó a 25°C. El producto se aisló por filtración y se secó en vacío a 50°C (8,9 g).

- 45 Este ejemplo se repitió utilizando hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 2, una mezcla de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 y forma 2 o hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo en lugar de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1. Los productos eran todos idénticos al producto obtenido con hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1.

50 Ejemplo 7: Preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo

Se disolvieron 15,0 g de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 2 en 150 ml de metanol y se añadieron 200 ml de agua. La solución obtenida se secó por pulverización utilizando un secador por pulverización, concretamente el minisecador por pulverización Büchi 190. El producto se secó en vacío a 25°C (3,0 g).

- 55 La reacción se repitió utilizando hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 o una mezcla de la forma 1 y la forma 2

en lugar de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 2. En ambos casos se obtuvo hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo.

Ejemplo 8: Preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo

Se disolvieron 10,0 g de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 2 en 15 ml de metanol y se añadieron 100 ml de agua. La solución obtenida se liofilizó. El producto se secó en vacío a 25°C (9,7 g).

Ejemplo 9: Preparación de 2-propilsulfato de clopidogrel

Se suspendieron 20 g de hidrogenosulfato de clopidogrel en 200 ml de 2-propanol, se calentó a reflujo durante 30 minutos y se añadieron otros 200 ml de 2-propanol. La suspensión se agitó durante aproximadamente 1 hora a fin de obtener una solución nítida. La mezcla de reacción se dividió en tres partes diferentes que a continuación se trataron a diferentes temperaturas:

a) 110 ml de esta solución se enfriaron a 5°C y se agitaron a dicha temperatura durante 2 horas. El producto se recuperó por filtración y se secó en vacío a 30°C (3,55 g).

b) 110 ml de esta solución se enfriaron gradualmente a temperatura ambiente, se agitaron a la misma temperatura durante 3 horas y se enfriaron a 5°C. El producto se recuperó por filtración y se secó en vacío a 30°C (4,8 g).

c) 220 ml de esta solución se concentraron parcialmente en vacío a 50°C y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto se recuperó por filtración y se secó en vacío a 30°C (9,54 g).

Ejemplo 10: Preparación de 2-propilsulfato de clopidogrel

Se disolvieron 16,4 g de clopidogrel (base) en 75 ml de 2-propanol y se añadieron 2,75 ml de ácido sulfúrico al 98% a una temperatura comprendida entre 25 y 28°C. La solución se calentó gradualmente hasta 50°C, se diluyó con 60 ml de 2-propanol y se calentó a la temperatura de ebullición con agitación durante 2 horas. La solución nítida se enfrió durante 1 hora a temperatura ambiente y los cristales obtenidos se agitaron durante 1 hora. El producto se recuperó por filtración, obteniéndose 16,1 g.

Ejemplo 11: Preparación del perclorato de clopidogrel

Se suspendieron 13,85 g de hidrocloreto de (+)-alfa-(2-tieniletilamino)(2-clorofenil)acetato de metilo en 40 ml de una solución acuosa al 37% de formaldehído. Tras 3,5 horas de agitación a 45°C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se introdujeron 10 ml de agua, 150 ml de acetato de etilo y 60 ml de solución acuosa al 5% de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción. Después de agitar, la fase orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa al 5% de hidrogenosulfato de sodio y agua. El disolvente se evaporó en vacío y el residuo se disolvió en 60 ml de 2-propanol. Se añadieron lentamente a la mezcla 3,5 ml de ácido perclórico acuoso al 70% a temperatura ambiente (opcionalmente en atmósfera de nitrógeno) y se mezcló durante 1 hora. Los cristales se separaron por filtración. Tras secar en vacío a 50°C, se obtuvieron 14,2 g del producto.

Ejemplo 12: Preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 (ilustrativo)

La solución de ácido sulfúrico (16,4 ml, 0,306 mol) en 108 ml de 2-propanol se añadió a 86,6 g de base de clopidogrel (0,25 mol, análisis por HPLC) con agitación eficaz. La solución caliente se enfrió a 30°C y se inoculó con semillas activadoras con 2 g de la forma 1 en 2-propanol. La cristalización se llevó a cabo a 29-27°C durante dos horas y a continuación se enfrió lentamente a 22°C.

El producto se filtró y se secó parcialmente en un horno de vacío a temperatura ambiente. Se suspendieron 104 g del producto en 300 ml de 2-propanol a 8°C, se mezclaron durante 10 minutos, se filtraron y se secaron en un secador de vacío a 50°C hasta peso constante. Rendimiento: 90,3 g.

Ejemplo 13: Preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 (ilustrativo)

Se disolvieron 100 g de hidrogenosulfato de clopidogrel en 300 ml de metanol a temperatura ambiente, se filtró la solución con el fin de obtener una solución nítida y se concentró en vacío hasta aproximadamente 1/3 de volumen total. La evaporación continuó con 200 ml de 2-propanol a fin de obtener 156 g de producto oleoso. Finalmente, este producto se disolvió en 150 ml de 2-propanol con agitación efectiva a 35°C, se enfrió a 30°C y se inoculó con 1 g de la forma 1 en 2-propanol. El contenido de agua de la mezcla fue del 0,2%, según se determinó por el método de Karl Fischer. La cristalización se llevó a cabo a 29-27°C durante dos horas y se enfrió a continuación lentamente a 22°C.

El producto se filtró y se secó parcialmente en un horno de vacío a temperatura ambiente. Se suspendieron 94 g del producto en 180 ml de 2-propanol a 5°C, se mezclaron durante 10 minutos, se filtraron y se secaron en un secador de vacío a 50°C hasta peso constante. Rendimiento: 95,6 g



Ejemplo 14: Preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1

Se disolvieron 1,0 g de hidrogenosulfato de clopidogrel (forma amorfa) en 3 ml de ciclohexanona y se mezcló la solución a temperatura ambiente durante tres horas. El producto se filtró y se secó en vacío a 50°C (0,4 g).

Ejemplo 15: Preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 (ilustrativo)

Se suspendieron 1,0 g de hidrogenosulfato de clopidogrel (forma amorfa) en 3 ml de heptano y se mezclaron a temperatura ambiente durante un día. El producto se filtró y se secó en vacío a 50°C.

Ejemplo 16: Preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo

Se disolvieron 10,0 g de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 en 12 ml de metanol y se añadieron 20 ml de 2-propanol. La solución obtenida se evaporó en vacío a 30-35°C hasta sequedad (10,0 g).

Ejemplo 17: Preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo

Se disolvieron 100,0 g de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 2 en 150 ml de metanol, se filtró la solución y se añadieron 240 ml de acetona. La solución obtenida se evaporó en vacío a 30-35°C hasta sequedad (125,2 g).

Ejemplo 18: Preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo

Se disolvieron 2,0 g de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 en 5 ml de metanol y el disolvente se evaporó parcialmente en vacío a 35°C. Se añadió una mezcla de acetona, metilisobutilcetona y heptano (3 ml) al aceite resultante y se agitó a temperatura ambiente. El producto se separó por filtración y se secó en vacío a 30°C (1,75 g).

Ejemplo 19: Preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo

Se disolvieron 2,0 g de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 en 5 ml de metanol y el disolvente se evaporó parcialmente en vacío a 35°C. Se añadió una mezcla de acetona, metilisobutilcetona y heptano (3 ml, 1:1:1) al aceite resultante y se agitó a temperatura ambiente. El producto se recuperó por filtración y se secó en vacío a 30°C (1,75 g).

Ejemplo 20: Preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1

Se disolvieron 1,0 g de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 2 en 1 ml de metanol y se añadieron a una mezcla de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 (50 mg) en acetato de isopropilo (15 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sólido formado se trituró y se agitó durante 30 minutos adicionales. Se aisló el polimorfo I por filtración y se secó en vacío a 30°C (0,87 g).

Este procedimiento se repitió utilizando hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1, una mezcla de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 1 y forma 2 o hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo en lugar de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 2. Los productos eran en su totalidad idénticos al producto obtenido con hidrogenosulfato de clopidogrel de forma 2.

El procedimiento se repitió asimismo utilizando acetato de n-butilo en lugar de acetato de isopropilo. El producto era idéntico al producto obtenido con acetato de isopropilo.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de la forma cristalizada 1 del hidrogenosulfato de clopidogrel a partir de una solución de hidrogenosulfato de clopidogrel en un disolvente, en el que el disolvente es

(a) ciclohexanona, acetato de etilo o acetato de isopropilo, o

(b) una mezcla de los disolventes (a) con por lo menos otro disolvente, en el que el otro disolvente de la mezcla (b) se selecciona de entre el grupo de metanol, etanol, acetonitrilo y ácidos carboxílicos,

en el que la forma 1 del hidrogenosulfato de clopidogrel es una forma cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel cuyo difractograma de rayos X en polvo muestra picos característicos expresados como distancias interplanares a aproximadamente 9,60; 3,49; 3,83; 3,80; 4,31; 8,13; 4,80; 3,86; 5,80 y  $4,95 \times 10^{-10}$  m, y cuyo espectro de infrarrojos muestra absorciones características expresadas en  $\text{cm}^{-1}$  en 2987, 1753, 1222, 1175 y 841.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la solución de hidrogenosulfato de clopidogrel se obtiene poniendo en contacto (+)-(S)-alfa-(o-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo en el disolvente con ácido sulfúrico.

3. Procedimiento para la preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el disolvente (a) o la mezcla de disolvente (b) comprenden no más de 1% en peso de agua.

4. Procedimiento según la reivindicación 2 ó 3, en el que el contacto se realiza a una temperatura del disolvente de 0 a  $50^{\circ}\text{C}$ , preferentemente 22 a  $35^{\circ}\text{C}$ , más preferentemente 24 a  $30^{\circ}\text{C}$ .

5. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que la solución de hidrogenosulfato de clopidogrel se obtiene disolviendo hidrogenosulfato de clopidogrel en el disolvente.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que se disuelve el hidrogenosulfato de clopidogrel sólido amorfo en el disolvente.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que el disolvente o la solución comprenden no más de 0,5% en peso y preferentemente no más de 0,2% en peso de agua.

8. Procedimiento según la reivindicación 3, que comprende las etapas siguientes

(1) preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel sólido amorfo, y

(2) conversión de dicho hidrogenosulfato de clopidogrel sólido amorfo en la forma 1 del hidrogenosulfato de clopidogrel.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que en la etapa (1), el hidrogenosulfato de clopidogrel sólido amorfo se prepara según un procedimiento, en el que

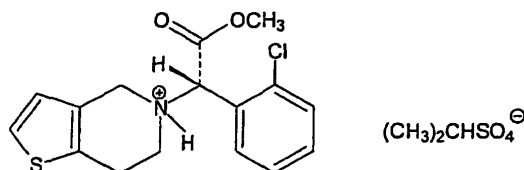
(a) el hidrogenosulfato de clopidogrel se disuelve en un disolvente orgánico miscible en agua

(b) la solución obtenida se diluye con agua, y

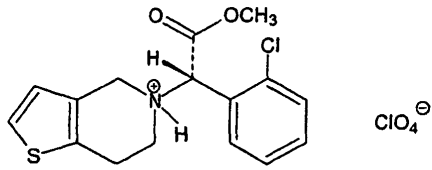
(c) la solución diluida se seca por pulverización o se liofiliza.

10. Procedimiento según la reivindicación 8 ó 9, en el que en la etapa (2), el hidrogenosulfato de clopidogrel sólido amorfo se convierte en la forma 1 del hidrogenosulfato de clopidogrel mediante el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7.

11. Utilización del 2-propilsulfato de clopidogrel con la fórmula siguiente



o el perclorato de clopidogrel de la fórmula siguiente

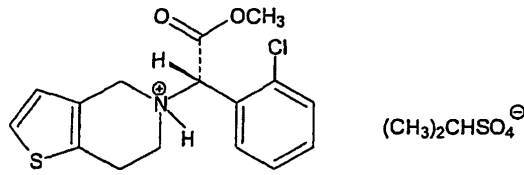


como producto intermedio en la preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel de la forma 1.

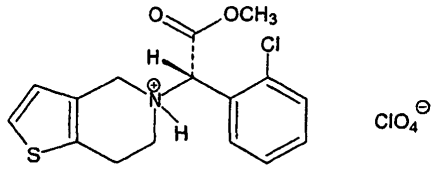
5 12. Utilización según la reivindicación 11, en la que la cristalización se lleva a cabo mediante el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

13. Procedimiento para la preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel de la forma 1, en el que el 2-propilsulfato de clopidogrel de la fórmula siguiente

10



o el perclorato de clopidogrel de la fórmula siguiente



15

se utiliza como producto intermedio.

20 14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que la cristalización se lleva a cabo mediante el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.