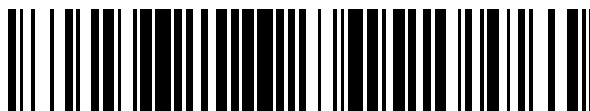


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 410**

51 Int. Cl.:
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06842727 .7**
96 Fecha de presentación: **28.08.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1934229**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.06.2008**

54 Título: **Procedimientos para la preparación de diferentes formas de (s)-(+)-clopidogrel besilato**

30 Prioridad:
05.09.2005 IN MU10722005

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.11.2012

73 Titular/es:
CADILA HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Zydus Tower, Satellite Cross Roads Amedadabad
380 015
Gujarat, IN

72 Inventor/es:
LOHRAY, BRAJ, BHUSHAN;
LOHRAY, VIDYA, BHUSHAN;
PANDEY, BIPIN;
DAVE, MAYANK, GHANSHYAMBHAI y
DHOLAKIA, PARIND, NARENDRA

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 391 410 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

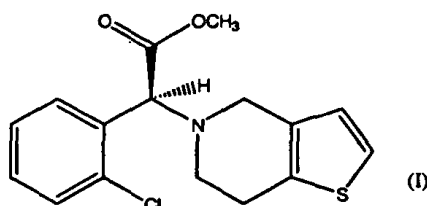
Procedimientos para la preparación de diferentes formas de (s)-(+)-clopidogrel besilato.

Campo de la invención.

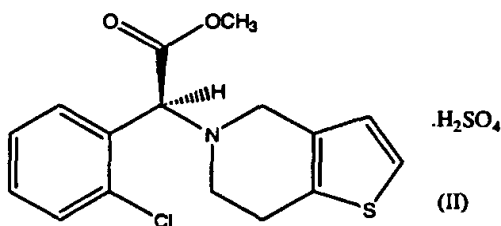
5 La presente invención se refiere a procedimientos mejorados para la preparación de diferentes formas de (S)-(+)-clopidogrel besilato y composiciones farmacéuticas que las contienen, y a su uso en medicina.

Antecedentes de la invención.

El clopidogrel tiene la siguiente *estructura* (I)



10 Está disponible en el mercado en forma de su sal bisulfato, y se comercializa por Sanofi-Synthelabo como "Plavix", que tiene la siguiente fórmula general (II)



El clopidogrel es un inhibidor de la agregación plaquetaria y se comercializa como agente antianginoso y agente antiplaquetario, y se ha encontrado que reduce los eventos mórbidos en personas con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida y enfermedades cerebrovasculares.

15 La aplicación terapéutica del clopidogrel como agente inhibidor de la agregación plaquetaria y agente antitrombótico, y su preparación, se describen en la patente de EE.UU. n° 4.529.596. La patente de EE.UU. n° 4.847.265 describe el procedimiento para la preparación de la sal hidrógeno sulfato del clopidogrel.

20 Formas polimórficas de bisulfato de clopidogrel han sido descritas en las patentes de EE.UU. n° 6.504.040 y 6.504.030. Los autores de la presente invención han descrito nuevas formas polimórficas de bisulfato de clopidogrel en su solicitud de patente publicada WO2004081016.

25 La patente de EE.UU. n° 4.847.265 describe que el enantiómero dextrorrotatorio de fórmula (I) del clopidogrel tiene una excelente actividad de antiagregante plaquetario, mientras que el correspondiente enantiómero levorrotatorio de (I) es el menos tolerado de los dos enantiómeros y es menos activo. La patente de EE.UU. n° 4.847.265 también describe que fueron preparadas otras varias sales de clopidogrel base, así como del isómero dextrorrotatorio como su hidrocloreto, y sus sales de ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos. Concretamente, se prepararon sales de los ácidos acético, benzoico, fumárico, maleico, cítrico, tartárico, gentísico, metanosulfónico, etanosulfónico, benceno-

30 también sales del ácido dobesílico (p. de f. = 70°C) y ácido para-toluenosulfónico, que tiene un punto de fusión de 51°C, cuya purificación, como se acepta en la patente, demostró ser difícil.

El besilato de clopidogrel, que está al menos parcialmente en formas cristalinas (solvatado), ha sido descrito por Helm en sus solicitudes publicadas WO2004072084 (documentos US20050256152, EP 1480985 B1) y WO 2004072085. Más adelante, Helm describió formas no solvatadas en su solicitud n° US20050203122.

35 Los autores de la presente invención han descrito nuevas formas polimórficas de mesilato de clopidogrel, besilato de clopidogrel y tosilato de clopidogrel en su solicitud publicada n° WO2004106344, que son estables, desapelmaza-

das, escalables y útiles industrialmente, y tienen importantes propiedades farmacológicas. En el presente texto, los autores de la presente invención describen importantes procedimientos para preparar formas diferentes de (S)-(+)-clopidogrel besilato.

Realizaciones de la presente invención.

- 5 En una realización de la presente invención se describen procedimientos mejorados para la preparación de (S)-(+)-clopidogrel besilato cristalino.

Estos procedimientos son fáciles de escalar, disponibles comercialmente, seguros, fáciles de manejar, y funcionan con gran simplicidad.

Descripcion de la invencion.

- 10 La presente invención describe procedimientos mejorados para la preparación de (S)-(+)-clopidogrel besilato cristalino.

Las expresiones clopidogrel base, y clopidogrel besilato (o besilato de clopidogrel) usadas en la memoria descriptiva significan (S)-(+)-clopidogrel base y (S)-(+)-clopidogrel besilato, respectivamente.

- 15 La forma amorfa descrita en la memoria descriptiva se prepara mediante el procedimiento descrito a continuación. El clopidogrel base, en los disolventes adecuados, se trata con ácido bencenosulfónico, el disolvente se evapora a sequedad y se separa la forma amorfa. El disolvente adecuado se elige entre tetrahidrofurano (THF), metil isobutil cetona, o mezclas de los mismos.

La forma cristalina de (S)-(+)-clopidogrel besilato se prepara por cualquiera de los procedimientos descritos a continuación, o combinaciones adecuadas de uno o más de los procedimientos descritos a continuación:

- 20 i) El clopidogrel base en disolventes adecuados se trata con ácido benceno sulfónico y el disolvente se elimina para obtener la forma cristalina. El disolvente o los disolventes adecuados pueden elegirse entre alcoholes adecuados que pueden ser lineales o ramificados, alcoholes primarios, secundarios o terciarios tales como 1-hexanol, 2-hexanol, 3-hexanol, isohexanol, 1-heptanol, 2-heptanol, 3-heptanol, 4-heptanol, octanol, isooctanol, decanol, dodecanol o mezclas de los mismos.

- 25 ii) Se disuelve (S)-(+)-clopidogrel besilato amorfo en disolventes adecuados y se elimina el disolvente para obtener la forma cristalina. El disolvente o los disolventes adecuados pueden elegirse entre alcoholes adecuados que pueden ser lineales o ramificados, alcoholes primarios, secundarios o terciarios tales como 1-hexanol, 2-hexanol, 3-hexanol, isohexanol, 1-heptanol, 2-heptanol, 3-heptanol, 4-heptanol, octanol, isooctanol, decanol, dodecanol o mezclas de los mismos.

- 30 iii) El clopidogrel base en disolventes adecuados se trata con ácido bencenosulfónico, la solución se siembra con cristales de (S)-(+)-clopidogrel besilato y el disolvente se elimina para obtener la forma cristalina. El disolvente o los disolventes adecuados pueden elegirse entre alcoholes adecuados que pueden ser lineales o ramificados, alcoholes primarios, secundarios o terciarios tales como 1-hexanol, 2-hexanol, 3-hexanol, isohexanol, 1-heptanol, 2-heptanol, 3-heptanol, 4-heptanol, octanol, isooctanol, decanol, dodecanol o mezclas de los mismos.

- 35 iv) Se disuelve (S)-(+)-clopidogrel besilato amorfo en disolventes adecuados y la solución se siembra con cristales de (S)-(+)-clopidogrel besilato. Se elimina el disolvente para obtener la forma cristalina. El disolvente o los disolventes adecuados pueden elegirse entre alcoholes adecuados que pueden ser lineales o ramificados, alcoholes primarios, secundarios o terciarios tales como 1-hexanol, 2-hexanol, 3-hexanol, isohexanol, 1-heptanol, 2-heptanol, 3-heptanol, 4-heptanol, octanol, isooctanol, decanol, dodecanol o mezclas de los mismos.

- 40 Alternativamente, los procedimientos descritos anteriormente pueden repetirse usando clopidogrel base preparado de acuerdo con los procedimientos mejorados descritos por el solicitante de la presente invención en el documento US 6.635.763.

El bencenosulfonato de clopidogrel (clopidogrel besilato) amorfo preparado de acuerdo con el procedimiento que se describió anteriormente tiene un punto de fusión en el intervalo de 85°C a 95°C.

- 45 El bencenosulfonato de clopidogrel (clopidogrel besilato) cristalino preparado de acuerdo con el procedimiento de la presente invención tiene un punto de fusión en el intervalo de 130°C a 135°C.

Los ejemplos no limitantes que siguen ilustran los procedimientos mejorados del autor de la presente invención, para la preparación de (S)-(+)- clopidogrel besilato cristalino que se discute en la invención, y no debe considerarse que limite el alcance de la presente invención en modo alguno. Los Ejemplos 1, 4, 5, 8, 9 y 10 se proporcionan con fines ilustrativos y no entran dentro del alcance de la invención.

5 Ejemplo 1.

Preparación de clopidogrel besilato amorfo.

Se disolvió el clopidogrel base en THF. A ello se añadió ácido bencenosulfónico a 20°C, y la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 a 10 horas. El disolvente se evaporó a sequedad bajo presión reducida para obtener clopidogrel besilato, que en la caracterización mostró ser la forma amorfa.

10 El procedimiento anterior para preparar clopidogrel besilato amorfo se lleva a cabo usando metil isobutil cetona y similar, o una mezcla de THF y metil isobutil cetona como disolvente.

Ejemplo 2.

Preparación de clopidogrel besilato cristalino.

15 Se disolvió el clopidogrel base (10 g) en decan-1-ol a 50 – 55°C. A esto se añadió ácido bencenosulfónico (5 g) a 50 - 55°C, y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 20 h. El sólido se filtró y se lavó con metil-*terc*-butil-éter y se secó en una estufa bajo vacío durante al menos 20 horas, para dar clopidogrel besilato, que en la caracterización se encontró que era una forma cristalina. P. de f. 130 – 135°C.

Ejemplo 3.

Preparación de clopidogrel besilato cristalino.

20 Se disolvió el clopidogrel base (10 g) en decan-1-ol a 50 – 55°C. A esto se añadió ácido bencenosulfónico (5 g) a 50 - 55°C. La mezcla de reacción se sembró con clopidogrel besilato cristalino, y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 10 h. El sólido se filtró y se lavó con metil-*terc*-butil-éter y se secó en una estufa bajo vacío durante al menos 20 horas, para dar clopidogrel besilato, que en la caracterización se encontró que era una forma cristalina. P. de f. 130 – 135°C.

25 Ejemplo 4.

Preparación de clopidogrel besilato cristalino.

30 Se disolvió el clopidogrel base (60 g) en isopropanol a 50 – 55°C. A esto se añadió ácido bencenosulfónico (30 g) a 50 - 55°C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h. El sólido se filtró y se lavó con isopropanol y se secó en una estufa bajo vacío durante al menos 20 horas, para dar clopidogrel besilato, que en la caracterización se encontró que era una forma cristalina. P. de f. 130 – 135°C.

Ejemplo 5.

Preparación de clopidogrel besilato cristalino.

35 Se disolvió el clopidogrel base (30 g) en isopropanol a 50 – 55°C. A esta mezcla se añadió ácido bencenosulfónico (15 g) a 50 - 55°C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h. El sólido se filtró y se lavó con isopropanol frío y se secó en una estufa bajo vacío durante al menos 20 horas, para dar clopidogrel besilato, que en la caracterización se encontró que era una forma cristalina. P. de f. 130 – 135°C.

Ejemplo 6.

Preparación de clopidogrel besilato cristalino.

40 Se disolvió el clopidogrel base (10 g) en decan-1-ol a 50 – 55°C. A esto se añadió ácido bencenosulfónico (5 g) disuelto en decan-1-ol a 50 – 55°C. La mezcla de reacción se sembró con clopidogrel besilato cristalino, y la mezcla de reacción se agitó durante al menos 20 h. El sólido se filtró y se lavó con metil-*terc*-butil-éter y se secó en una estufa bajo vacío durante al menos 20 horas, para dar clopidogrel besilato, que en la caracterización se encontró que era una forma cristalina. P. de f. 130 – 135°C.

Ejemplo 7.

Preparación de clopidogrel besilato cristalino.

- 5 Se disolvió el clopidogrel base (10 g) en decan-1-ol a 50 – 55°C. A esto se añadió ácido bencenosulfónico (50 g) disuelto en decan-1-ol a 50 – 55°C. La mezcla de reacción se sembró con clopidogrel besilato cristalino (1 g), y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 10 h. El sólido se filtró y se lavó con metil-*terc*-butil-éter y se secó en una estufa bajo vacío durante al menos 20 h, para dar clopidogrel besilato, que en la caracterización se encontró que era una forma cristalina. P. de f. 130 – 135°C.

Ejemplo 8.

Preparación de clopidogrel besilato cristalino.

- 10 Se disolvió el clopidogrel base (5 g) en metil-*terc*-butil-éter. A esto se añadió ácido bencenosulfónico (2,5 g) disuelto en metil-*terc*-butil-éter a 50 – 55°C. La mezcla de reacción se sembró con clopidogrel besilato cristalino (50 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante al menos 24 h. El sólido se filtró y se lavó con metil-*terc*-butil-éter y se secó en una estufa bajo vacío durante al menos 20 horas, para dar clopidogrel besilato, que en la caracterización se encontró que era una forma cristalina. P. de f. 130 – 135°C.

15 Ejemplo 9.

Preparación de clopidogrel besilato cristalino.

- 20 Se disolvió el clopidogrel base (100 g) en isopropanol a 50 – 55°C. A esto se añadió ácido bencenosulfónico (50 g) disuelto en isopropanol a 50 – 55°C. La mezcla de reacción se sembró con clopidogrel besilato cristalino (1 g) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 10 h. El sólido se filtró y se lavó con isopropanol y se secó en una estufa bajo vacío durante al menos 20 horas, para dar clopidogrel besilato, que en la caracterización se encontró que era una forma cristalina. P. de f. 130 – 135°C.

Ejemplo 10.

Preparación de clopidogrel besilato cristalino.

- 25 Se disolvió el clopidogrel base (100 g) en isopropanol a 50 – 55°C. A esto se añadió ácido bencenosulfónico (50 g) disuelto en isopropanol a 50 – 55°C. La mezcla de reacción se sembró con clopidogrel besilato cristalino (1 g) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 10 h. El sólido se filtró y se lavó con isopropanol y se secó en una estufa bajo vacío durante aproximadamente 20 horas, para dar clopidogrel besilato, que en la caracterización se encontró que era una forma cristalina. P. de f. 130 – 135°C.

Ejemplo 11.

- 30 Preparación de clopidogrel besilato cristalino.

- 35 Se disolvió el clopidogrel base (30 g) en hexan-1-ol a 50 – 55°C. A esto se añadió ácido bencenosulfónico (15 g) disuelto en hexan-1-ol a 50 – 55°C. La mezcla de reacción se sembró con clopidogrel besilato cristalino (1 g) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 10 h. El sólido se filtró y se lavó con metil-*terc*-butil-éter y se secó en una estufa bajo vacío durante al menos 20 horas, para dar clopidogrel besilato, que en la caracterización se encontró que era una forma cristalina. P. de f. 130 – 135°C.

Las sales besilato de clopidogrel preparadas de acuerdo con los procedimientos de la presente invención pueden ser administradas a una persona en necesidad de las mismas, bien sea sin más preparación o bien preparadas en formulaciones y formas de dosificación adecuadas, como es bien sabido.

- 40 Algunas de las ventajas de los procedimientos para la preparación de diferentes formas de clopidogrel besilato de acuerdo con la presente invención son:

- escalables hasta el nivel de instalaciones industriales y por ello útiles comercialmente;
- fáciles de trabajar;
- buena recuperación de los disolventes;
- da un rendimiento elevado.

REIVINDICACIONES

1ª. Un procedimiento para la preparación de una forma cristalina de (S)-(+)-clopidogrel besilato, que comprende:

5 i. tratar clopidogrel base con ácido bencenosulfónico en uno o varios disolventes adecuados elegidos entre alcoholes adecuados que pueden ser lineales o ramificados, alcoholes primarios, secundarios o terciarios elegidos entre 1-hexanol, 2-hexanol, 3-hexanol, isohexanol, 1-heptanol, 2-heptanol, 3-heptanol, 4-heptanol, octanol, isooctanol, decanol, dodecanol o sus mezclas adecuadas;

ii. eliminar adecuadamente el disolvente.

10 2ª. Un procedimiento para la preparación de una forma cristalina de (S)-(+)-clopidogrel besilato según la reivindicación 1ª, en el que opcionalmente la mezcla de reacción se siembra con cristales de (S)-(+)-clopidogrel besilato.

15 3ª. Un procedimiento para la preparación de una forma cristalina de (S)-(+)-clopidogrel besilato, en el que el (S)-(+)-clopidogrel besilato amorfo es convertido en la forma cristalina disolviéndolo en uno o varios disolventes adecuados elegidos entre alcoholes adecuados que pueden ser lineales o ramificados, alcoholes primarios, secundarios o terciarios elegidos entre 1-hexanol, 2-hexanol, 3-hexanol, isohexanol, 1-heptanol, 2-heptanol, 3-heptanol, 4-heptanol, octanol, isooctanol, decanol, dodecanol o sus mezclas adecuadas, y subsiguientemente eliminar adecuadamente el disolvente.

4ª. Un procedimiento para la preparación de una forma cristalina de (S)-(+)-clopidogrel besilato según la reivindicación 3ª, en el que opcionalmente la mezcla de reacción se siembra además con cristales de (S)-(+)-clopidogrel besilato.

20