

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 088**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2004 E 04770646 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 1618111**

54 Título: **Sales de clopidogrel y procedimiento de preparación**

30 Prioridad:

25.04.2003 IN MU04132003

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.03.2015

73 Titular/es:

**CADILA HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
ZYDUS TOWER, SATELLITE CROSS ROADS
AHMEDEBAD 380 015, GUJARAT, IN**

72 Inventor/es:

**LOHRAY, BRAJ;
LOHRAY, VIDYA y
DAVE, MAYANK**

74 Agente/Representante:

DE PABLOS RIBA, Julio

ES 2 531 088 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

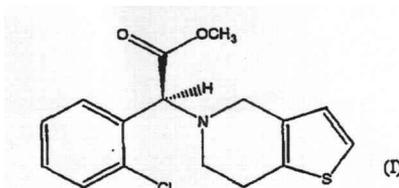
Sales de clopidogrel y procedimiento de preparación.

Campo de la invención

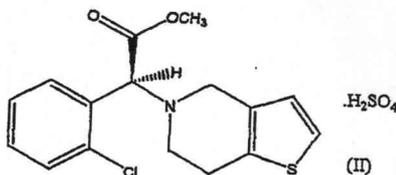
- 5 La presente invención describe ciertas sales de clopidogrel incluyendo sus hidratos y otros solvatos en forma cristalina, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en medicina. El clopidogrel se comercializa como (S)-(+)-bisulfato de clopidogrel, útil como medicamento antiplaquetario para el tratamiento de aterosclerosis, infarto de miocardio, ataques fulminantes y muerte vascular. La presente invención describe también un método de tratamiento de tales desórdenes cardiovasculares usando las sales de la
- 10 presente invención o mezclas de las mismas, y composiciones farmacéuticas que las contienen. La presente invención se refiere también al uso de las sales de clopidogrel divulgadas en la presente memoria y a composiciones farmacéuticas que las contienen para la preparación de medicamentos para el tratamiento de desórdenes cardiovasculares.

Antecedentes de la invención

- 15 Los compuestos de la invención mencionados en la presente memoria, son sales farmacéuticamente aceptables del compuesto conocido mediante su nombre genérico clopidogrel, que tiene la estructura (I):



Éste se encuentra disponible en el mercado como sal bisulfato y lo comercializa Sanofi-Synthelabo como "Plavix" que tiene la fórmula general (II):



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

- 25 La aplicación terapéutica de clopidogrel como agente inhibidor de agregación plaquetaria de la sangre y como agente anti-trombótico, y su preparación, han sido descritos en la Patente U.S. núm. 4.529.596. La Patente U.S. núm. 4.847.265 describe el procedimiento para la preparación de la sal sulfato de hidrógeno de clopidogrel.

Los polimorfos de bisulfato de clopidogrel han sido descritos en las Patentes U.S. núms. 6.504.040 y 6.429.210. Nosotros hemos divulgado polimorfos novedosos de bisulfato de clopidogrel en nuestra solicitud Internacional PCT núm. PCT/IN03/00053.

- 30 La actual solicitante ha divulgado también procedimientos novedosos para la preparación de base de clopidogrel en la Patente U.S. núm. 6.635.763.

- La Patente U.S. núm. 4.847.265 divulga el hecho de que el enantiómero dextrogirotatorio de fórmula (I) de clopidogrel tiene una excelente actividad plaquetaria antiagregante, mientras que el enantiómero levogiratorio correspondiente de fórmula (I) es el menos tolerado de los dos enantiómeros y es menos activo. La Patente U.S. núm. 4.847.265 describe también otras varias sales del compuesto de fórmula (I), como sus sales de hidrocloreto, ácido carboxílico y ácidos sulfónicos. Específicamente, se prepararon sales de ácidos acético, benzoico, fumárico, maleico, cítrico, tartárico, gentísico, metanosulfónico, etanosulfónico, benzenosulfónico y lauril sulfónico. Sin embargo, de acuerdo con esta patente, esas sales precipitaron normalmente en forma amorfa y/o fueron higroscópicas haciendo que fueran difíciles de manipular a escala industrial. También, no se informaron de datos correspondientes a ninguna de
- 35 esas sales. La especificación describe también sales de ácido dobesílico (p.f. = 70 °C) y de ácido para-tolueno sulfónico, que tiene un punto de fusión de 51 °C, cuya purificación, tal y como se admite en la patente, resultó ser difícil.
- 40

Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad de preparar sales de clopidogrel que sean estables, fáciles de manipular, que puedan ser purificadas y puedan ser aprovechadas a escala industrial.

5 Mediante la presente describimos una sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel, en particular la sal de ácido benzenosulfónico en forma cristalina, incluyendo el hidrato y otros solvatos que están bien caracterizados, de flujo libre, fáciles de manipular y que tienen una alta pureza.

Objetos de la invención

Por lo tanto, un objeto de la presente invención consiste en preparar una nueva sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel. Más en particular, la presente invención pretende proporcionar una nueva forma de benzenosulfonato de clopidogrel, incluyendo el hidrato y otros solvatos en forma cristalina.

10 Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar procedimientos para preparar la nueva sal descrita en la presente memoria.

Un objeto adicional de la presente invención consiste en proporcionar las sales en forma pura, fáciles de manipular, de flujo libre y estables.

15 Un objeto adicional consiste en proporcionar un procedimiento de preparación de la sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención a escala industrial.

También es un objeto de la presente invención la provisión de composiciones farmacéuticas de la sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel de la presente invención, según se describe en la presente memoria.

20 Otro objeto consiste en proporcionar un uso de una composición que contiene la sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención en una cantidad terapéuticamente efectiva para la preparación de una medicina para el tratamiento de desórdenes cardiovasculares.

Sumario de la invención.

25 La presente invención describe sales farmacéuticamente aceptables de clopidogrel que incluyen el hidrato y otros solvatos en forma cristalina, un procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en medicina. Más en particular, la presente invención describe una nueva forma de benzenosulfonato de clopidogrel (o besilato de clopidogrel). También se describen procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en medicina.

Descripción de las figuras

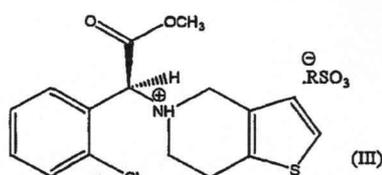
Figura 1: XRD de besilato de clopidogrel amorfo;

Figura 2: XRD de besilato de clopidogrel cristalino;

30 Figura 3: DSC de besilato de clopidogrel cristalino.

Descripción detallada

La presente invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel que tiene la fórmula general (III) que se proporciona a continuación:



35 en la que R representa fenil.

Más en particular, la presente invención describe una forma estable de benzenosulfonato de clopidogrel. La sal en forma hidratada o en otras formas solvatadas, está también abarcada por la presente invención. La sal puede estar presente en cualquier forma cristalina. La sal puede ser preparada haciendo reaccionar base de clopidogrel con el ácido correspondiente (ácido benzenosulfónico) en un solvente adecuado, a una temperatura comprendida en la gama de -30 °C a 50 °C, y a continuación, extrayendo el solvente. Los solventes adecuados pueden ser agua, metanol, etanol, acetona, propanol, n-butanol, n-pentanol, n-hexanol, n-heptanol, diclorometano, dimetil formamida, dimetil acetamida, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter, hexano, heptano, acetonitrilo o mezclas de los mismos. La extracción del solvente puede hacerse con preferencia a presión reducida.

40

En una realización preferida, la base de clopidogrel puede ser preparada conforme a procedimientos divulgados en el documento US 6.635.763.

La sal puede existir en forma libre de solvente o puede ser aislada como hidrato o como solvato. Los hidratos y solvatos de la sal de la presente invención constituyen otro aspecto de la invención.

5 La sal puede ser caracterizada mediante métodos adecuados conocidos en el estado de la técnica.

El benzeno sulfonato de clopidogrel (besilato de clopidogrel) amorfo divulgado en la presente memoria tiene un punto de fusión comprendido en la gama de 85 °C – 95 °C.

El benzeno sulfonato de clopidogrel (besilato de clopidogrel) cristalino de la presente invención tiene un punto de fusión comprendido en la gama de 124 °C – 132 °C.

10 Los ejemplos no limitativos que siguen ilustran los métodos preferidos por los inventores para la preparación de la sal de S(+) clopidogrel discutidos en la invención y no deben ser entendidos como limitativos del alcance de la invención en ningún sentido.

Experimento 1 (Referencia)

Preparación de la forma amorfa de besilato de clopidogrel

15 Se disolvió base de clopidogrel en acetona hasta obtener una solución clara. A continuación, se añadió ácido benzenosulfónico a la solución a 20 °C. La mezcla de reacción fue calentada a temperatura de reflujo durante 2 a 10 horas. El solvente fue evaporado hasta la sequedad bajo presión reducida para obtener la sal del título en forma de polvo.

p.f.: 86-95 °C (blanda)

20 XRD: Amorfa

DSC: sin picos de fusión

% de agua: 0,5-4% en peso (obtenida en diferentes lotes).

Experimento 2 (Referencia)

Preparación de la forma amorfa de besilato de clopidogrel

25 Se disolvió base de clopidogrel en metanol para obtener una solución clara. Se añadió ácido benzenosulfónico a la solución a 20 °C. La mezcla de reacción fue calentada a temperatura de reflujo durante 2 a 10 horas. El solvente fue evaporado hasta la sequedad bajo presión reducida para obtener el compuesto del título.

p.f.: 84-93 °C (blanda)

XRD: Amorfa

30 DSC: sin picos de fusión

% de agua: 0,5-4% en peso (obtenida en diferentes lotes).

De forma similar, se preparó la misma sal en THF, acetonitrilo y otros solventes similares tanto solos como en mezcla de dos o más solventes descritos en otra parte de la descripción.

Experimento 3 (Referencia)

35 **Preparación de la forma amorfa de besilato de clopidogrel**

Se disolvió base de clopidogrel en metanol. Se añadió ácido benzeno sulfónico a la solución a 20 °C. La mezcla de reacción fue calentada a temperatura de reflujo durante 2 horas. La solución fue enfriada hasta temperatura ambiente y fue añadida gota a gota a dietil éter. La suspensión fue agitada a temperatura ambiente. El sólido fue filtrado y secado en un horno de vacío para obtener besilato de clopidogrel, similar al obtenido en lo que antecede.

40 De forma similar, se preparó la misma sal usando acetona, acetonitrilo y otros solventes similares ya sea solos o ya sea como mezcla de dos o más solventes descritos en cualquier parte de la descripción.

Experimento 4 (Referencia)**Preparación de la forma amorfa de besilato de clopidogrel**

5 Se disolvió base de clopidogrel en metanol. Se añadió ácido benzeno sulfónico a la solución a 20 °C. La mezcla de reacción fue calentada a temperatura de reflujo durante 2 horas. La solución fue enfriada hasta temperatura ambiente y la solución metanólica fue añadida gota a gota a tolueno hirviente. La solución resultante fue sometida a reflujo durante 20 minutos adicionales. La solución fue enfriada hasta temperatura ambiente y agitada a esa temperatura durante varias horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida hasta la sequedad para obtener besilato de clopidogrel, similar al obtenido en lo que antecede.

10 De forma similar, se preparó la misma sal usando acetona, acetonitrilo y otros solventes similares ya sea solos o ya sea como mezcla de dos o más solventes descritos en cualquier parte de la descripción.

Ejemplo 1**Preparación de la forma cristalina de besilato de clopidogrel**

15 Besilato de clopidogrel amorfo fue agitado en dietil éter a 20 °C. El sólido blanco obtenido fue recogido mediante filtración, lavado con dietil éter y secado en un horno de vacío para obtener besilato de clopidogrel en forma cristalina: p.f. 126-130 °C (rango obtenido a partir de diferentes lotes).

XRD: cristalino

DSC: 127,5 – 132,9 °C

% de agua: 0,1-0,3% en peso (rango obtenido a partir de diferentes lotes).

20 El procedimiento anterior para la preparación de la forma cristalina de besilato de clopidogrel, fue llevado a cabo usando diferentes éteres en los que cada radical alquil del éter se selecciona de forma independiente a partir del grupo consistente en metil, etil, propil, isopropil, butil, 1-butil, 2-butil y t-butil, o mezclas de los mismos.

Ejemplo 2**Preparación de la forma cristalina de besilato de clopidogrel**

25 Se agitó besilato de clopidogrel amorfo en n-heptano a 20 °C. El sólido blanco obtenido fue recogido mediante filtración, lavado con n-heptano y secado en un horno de vacío para obtener besilato de clopidogrel en forma cristalina: p.f. 125-130 °C (rango obtenido a partir de diferentes lotes).

XRD: Cristalino

DSC: 125,5-130,9 °C

% de agua: 0,1-0,3% en peso (rango obtenido a partir de diferentes lotes).

30 De forma similar, se preparó besilato de clopidogrel en forma cristalina en hexano, n-heptano, ciclohexano, éter de petróleo, como solventes, así como sus mezclas.

Ejemplo 3**Preparación de la forma cristalina de besilato de clopidogrel**

35 Se disolvió base de clopidogrel en dietil éter a 20-25 °C. A esta mezcla se añadió ácido benzeno sulfónico disuelto en dietil éter. La mezcla de reacción fue agitada a 25-30 °C durante 24-30 horas. El sólido blanco fue recogido mediante filtración, lavado con dietil éter y secado a 50-60 °C en un horno de vacío para obtener besilato de clopidogrel en forma cristalina: p.f.: 124-130 °C (rango obtenido a partir de diferentes lotes).

XRD: Cristalino

DSC: 128,9 – 132,7 °C

40 % de agua: 0,2%

El procedimiento que antecede para la preparación de la forma cristalina de besilato de clopidogrel, se lleva a cabo usando diferentes éteres en los que cada radical alquil del éter se selecciona independiente a partir del grupo consistente en metil, etil, propil, isopropil, butil, 1-butil, 2-butil y t-butil, o mezclas de los mismos.

45 Todas estas sales son de flujo libre, fáciles de manipular y pueden ser fabricadas a gran escala, así como también pueden ser usadas en la preparación de compuestos farmacéuticos o formas de dosificación adecuadas. Las sales

de la presente invención pueden existir también como solvatos diferentes correspondientes a los diferentes solvatos usados en su preparación. Tales solvatos obvios deben ser también entendidos como abarcados dentro del alcance de la presente invención.

5 Las sales de la substancia de medicamento de clopidogrel de la presente invención preparadas de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en lo que antecede o mediante cualquier otro procedimiento, pueden ser administradas a una persona que lo necesite tanto sin información adicional como formuladas en formulaciones adecuadas y formas de dosificación que son bien conocidas.

10 En otra realización de la presente invención, se proporciona un uso de las sales farmacéuticamente aceptables de clopidogrel descritas en la presente invención para el tratamiento de desórdenes cardiovasculares & inhibición de agregación plaquetaria, que comprende administrar, por ejemplo, oralmente o mediante cualesquiera otras formas de dosificación adecuadas, una composición que contiene las nuevas sales de la presente invención en una cantidad terapéuticamente efectiva.

15

20

25

30

35

40

REIVINDICACIONES

- 1.- Besilato de clopidogrel cristalino que tiene un patrón de difracción por rayos X en polvo según se ha representado en la Figura 2,
- 5 que tiene un punto de fusión comprendido en la gama de 124 – 132 °C.
- 2.- Besilato de clopidogrel cristalino de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene entre 0,1 – 0,3% en peso de agua.
- 3.- Un procedimiento para la preparación de besilato de clopidogrel cristalino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las siguientes etapas:
- 10 i) disolver/poner en contacto base de clopidogrel en solventes adecuados;
- ii) tratar el producto de la etapa (i) con ácido benzenosulfónico;
- iii) extraer el solvente para obtener la sal.
- 4.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** los solventes adecuados se seleccionan a partir de agua, n-heptano, ciclohexano, éter de petróleo, éteres en los que cada radical alquil del éter se selecciona de forma independiente en el grupo consistente en metil, etil, propil, isopropil, butil, 1-butil, 2-butil y t-butil, o mezclas de los mismos.
- 15
- 5.- Una composición farmacéutica que comprende besilato de clopidogrel en forma cristalina, según se reivindica en una cualquiera de entre la reivindicación 1 o la reivindicación 2, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20
- 6.- Uso de las sales de clopidogrel según se reivindica en una cualquiera de entre la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para la preparación de medicinas para el tratamiento de enfermedades asociadas a agregación plaquetaria.

25

30

35

40

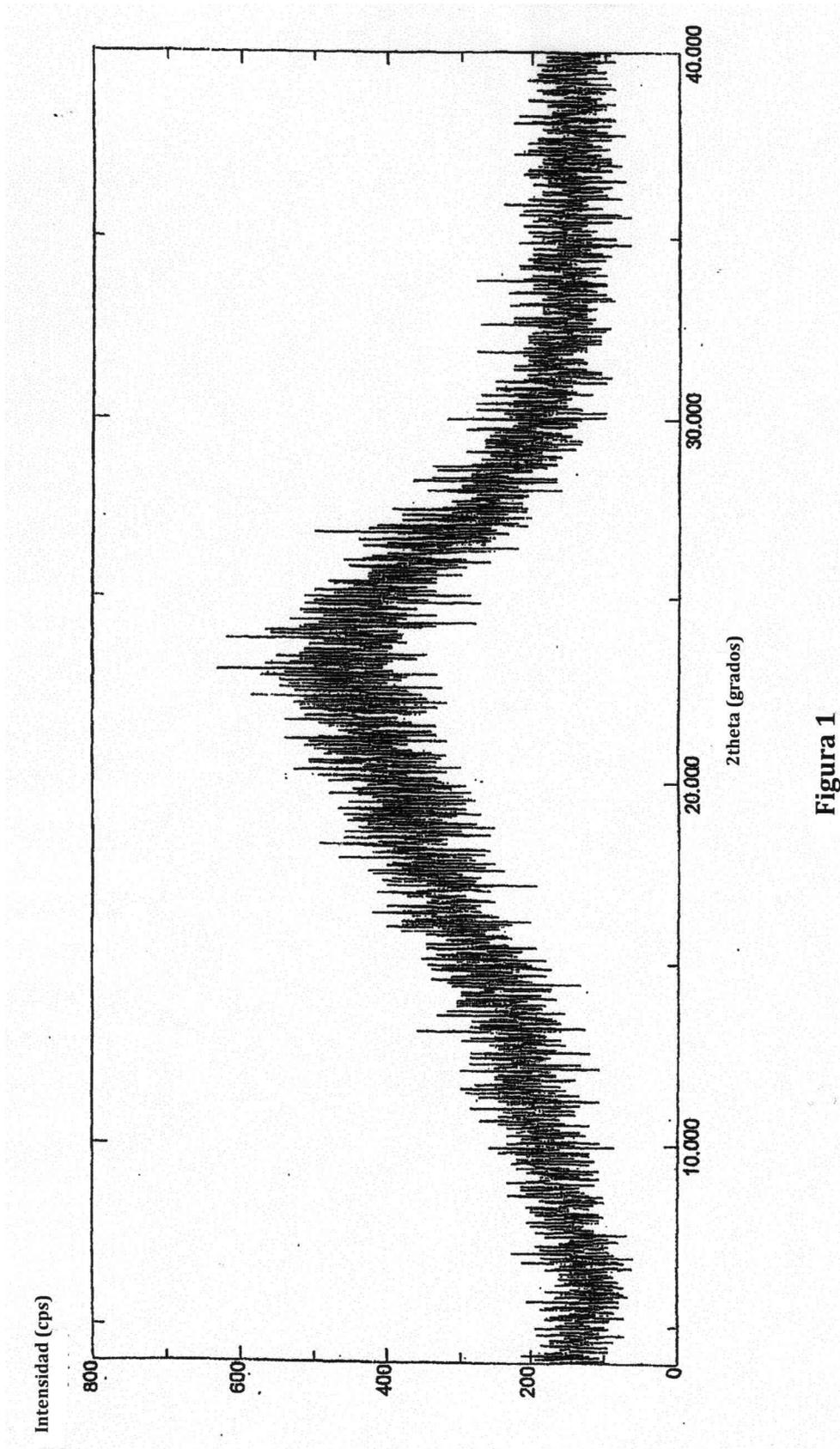


Figura 1

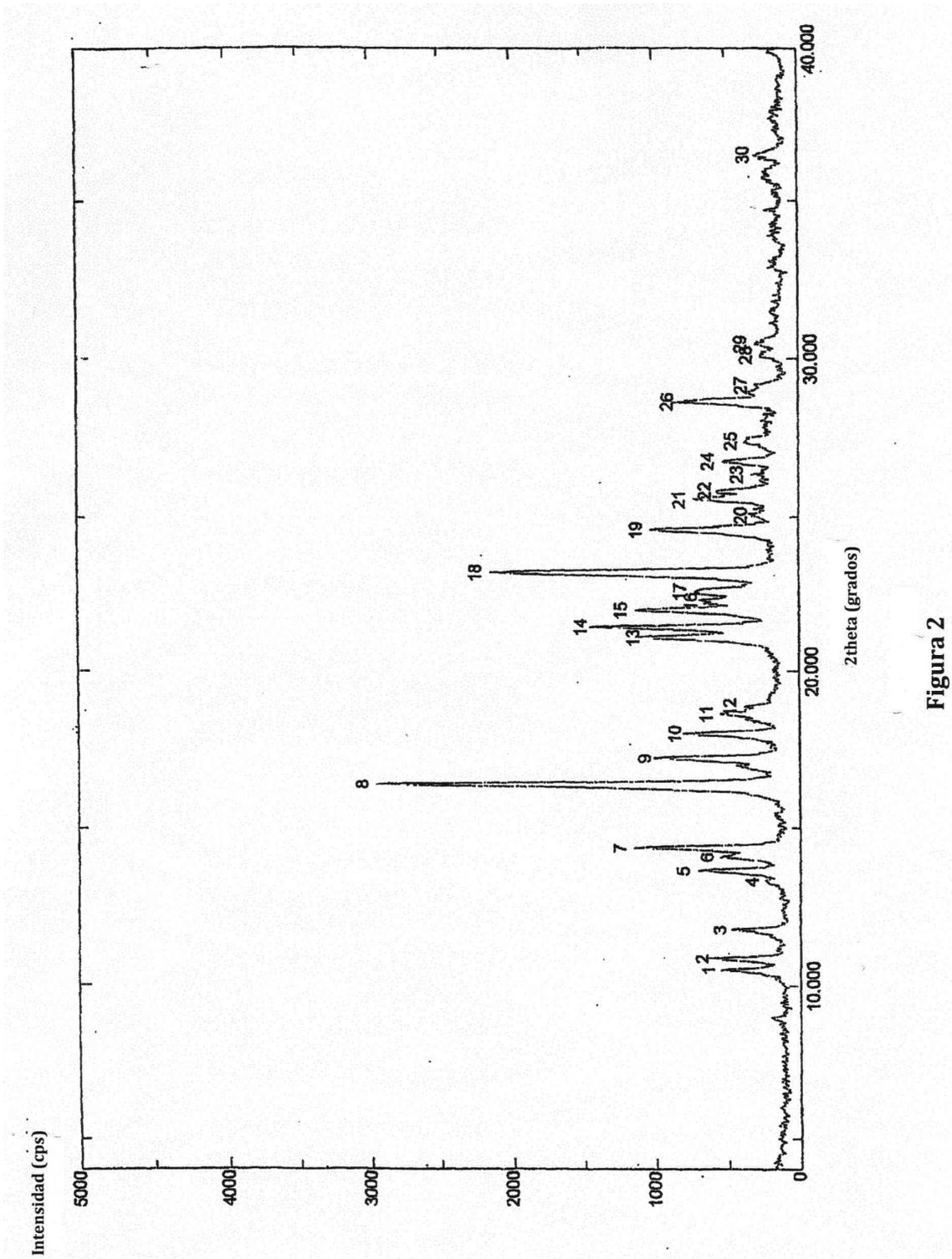


Figura 2

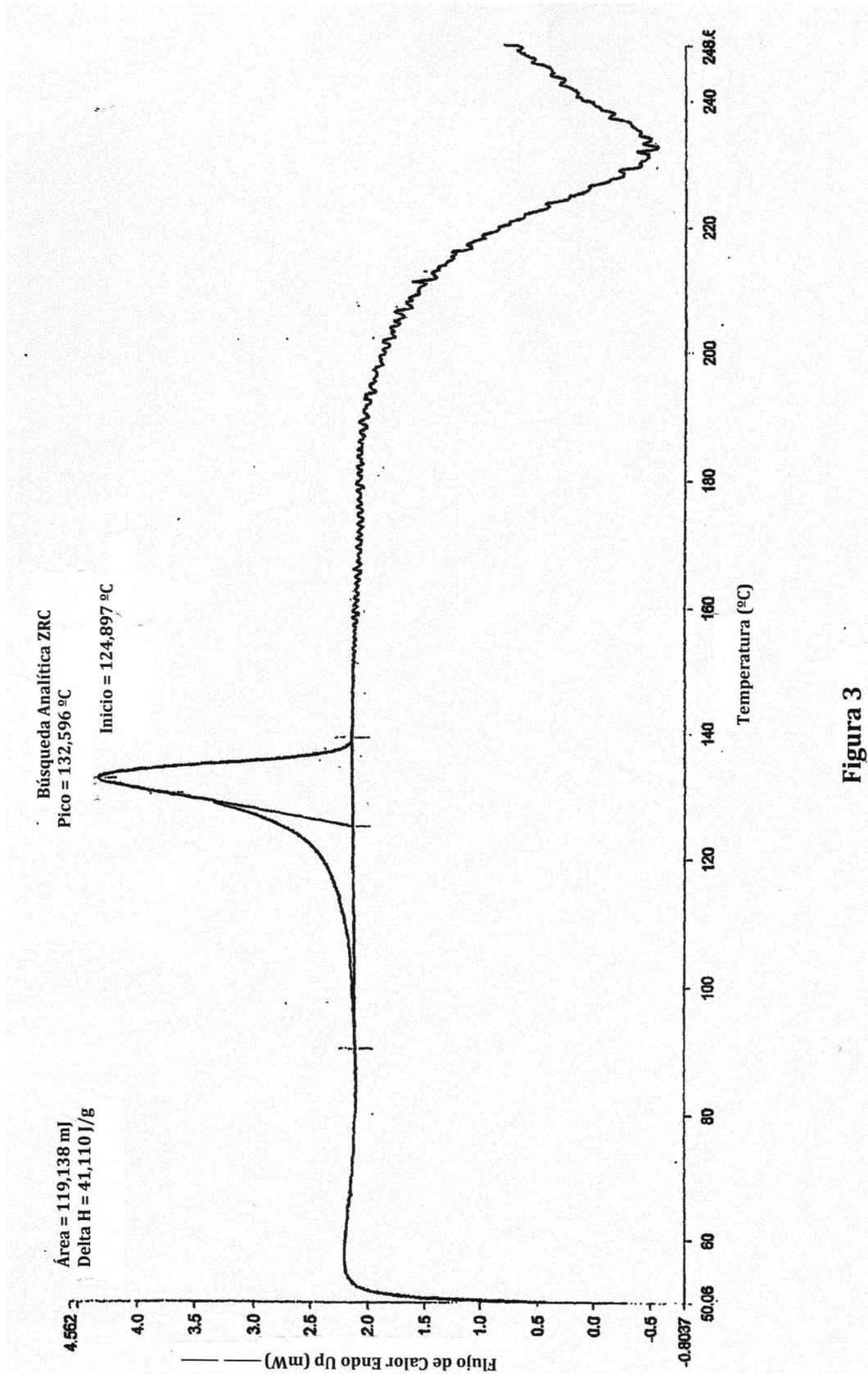


Figura 3