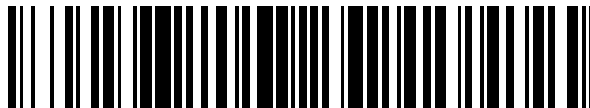


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 303**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2005 E 05734224 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 1740593**

54 Título: **Procedimientos para la preparación de la forma polimórfica I de hidrogenosulfato de clopidogrel**

30 Prioridad:

19.04.2004 CN 200410009028
21.04.2004 SI 200400122

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

14.07.2016

73 Titular/es:

KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, D.D., NOVO MESTO
(100.0%)
SMARJESKA CESTA 6
8501 NOVO MESTO, SI

72 Inventor/es:

MAO, HAIFANG;
QIAN, HONGGUANG y
CHEN, CHEN

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 577 303 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 la forma polimórfica I de hidrogenosulfato de clopidogrel

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma polimórfica I, es decir, hidrogenosulfato de (+)-S- α -(2-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno-[3,2-c]-piridina-5-acetato de metilo de forma polimórfica I, en particular a partir de diversas sales de clopidogrel.

10 El presente nuevo procedimiento posibilita la preparación de un material de gran pureza y de forma I estable, que, en particular, presenta una pureza de por lo menos 99%.

Técnica anterior

15 El hidrogenosulfato de clopidogrel es una sustancia farmacéutica valiosa conocida que se utiliza como un inhibidor de la agregación plaquetaria y que se dio a conocer originariamente en el documento EP 281 459. En el mismo se reivindica un procedimiento para la preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel denominado forma polimórfica I. En la patente US nº 6.429.210 se da a conocer la diferencia entre las formas polimórficas I y II. En el documento WO 20 03/051362 se dan a conocer las nuevas formas polimórficas en polvo cristalinas III, IV, V, VI y la forma amorfa de hidrogenosulfato de clopidogrel, así como un procedimiento para la preparación de las formas I y II. En la literatura anterior se divulgan las diferencias entre diversas formas polimórficas de hidrogenosulfato de clopidogrel.

25 Las diferentes formas polimórficas presentan unas características diferentes que dependen de la conformación y la orientación de las moléculas en la celda unitaria. Las características de las formas polimórficas pueden determinarse con los procedimientos de medición siguientes:

espectros FT-IR, difractogramas de polvo de rayos X y DSC.

30 Existen otras numerosas publicaciones de la técnica anterior, que son muy amplias, pero solo puede obtenerse un producto muy puro en condiciones definidas con precisión, que se han establecido por los inventores cuando se considera la presente invención.

Solución técnica

35 El objetivo de la invención consiste en desarrollar un nuevo procedimiento para obtener un hidrogenosulfato de clopidogrel estable y puro de forma I que presenta un espectro de infrarrojos con bandas de absorción a 2.987, 1.753, 1.222, 1.175 y 841 cm^{-1} ; un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos a 9,2, 10,9, 15,2, 17,9, 18,5, 20,6, 23,0, 23,4 y 25,5 + 0,2 grados Theta.

40 El procedimiento según la invención para la preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel de forma polimórfica I se caracteriza por que

- 45 (a) opcionalmente, una sal de clopidogrel se convierte en base de clopidogrel,
- (b) se proporciona una disolución de base de clopidogrel en un disolvente, siendo el disolvente una mezcla de acetato de etilo con cloruro de metileno que comprende hasta 10% en peso de cloruro de metileno,
- 50 (c) la disolución de base de clopidogrel se hace reaccionar con ácido sulfúrico, manteniéndose la temperatura de la mezcla obtenida durante la reacción de la etapa (c) en el intervalo de -20 a 5°C
- (d) se recupera hidrogenosulfato de clopidogrel en forma I.

55 En la etapa opcional (a), puede utilizarse una sal de clopidogrel, como una sal con ácido clorhídrico o sulfúrico en cualquier forma polimórfica, tal como la forma I, la forma II o una forma amorfa. La conversión se realiza normalmente utilizando una base y preferentemente la neutralización se realiza con una base inorgánica acuosa, tal como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de sodio.

60 Se prefiere que la sal de clopidogrel esté disuelta en un disolvente. Este es preferentemente no miscible con agua y puede disolver la base de clopidogrel. El disolvente es, en particular, cloruro de metileno, cloroformo o un acetato de alquilo, tal como acetato de etilo.

65 Durante la neutralización se forma normalmente un sistema de dos fases que comprende una fase orgánica y una acuosa. Se prefiere que el pH de la fase acuosa se mantenga en el intervalo de 7 a 8 con el fin de disminuir la formación de subproductos no deseados. Después de la separación de las fases y la extracción de la fase acuosa se prefiere que las fases orgánicas combinadas se sequen, por ejemplo sobre sulfato de magnesio. Se ha demostrado

que dicho secado es ventajoso dado que la presencia de agua puede promover la formación del material en forma II no deseado.

5 Incluso aunque la etapa (a) descrita anteriormente es opcional, se prefiere que esta etapa se lleve a cabo en el procedimiento.

10 En la etapa (b) se proporciona una disolución de base de clopidogrel en un disolvente, siendo el disolvente una mezcla de acetato de etilo con cloruro de metileno que comprende hasta 10% y preferentemente de 1 a 5% en peso de cloruro de metileno.

15 En la etapa (c) la disolución de base de clopidogrel se hace reaccionar con ácido sulfúrico.

15 Así, resulta preferido que el ácido sulfúrico se utilice en forma de una disolución en un disolvente orgánico, que preferentemente es acetato de etilo.

20 También resulta preferido que la disolución de ácido sulfúrico en el disolvente orgánico se prepare a una temperatura inferior a 0 °C y preferentemente entre -5 y -15 °C. Esta medida ayuda a prevenir la formación de subproductos no deseados, por ejemplo la producción de sulfato de monoetilo en caso de utilizar acetato de etilo como disolvente orgánico.

25 También resulta preferido que la mezcla de reacción obtenida después de completar la reacción presente como disolvente orgánico acetato de etilo con un contenido de hasta 10, preferentemente de 1 a 5 y todavía más preferentemente de 0,5 a 4,0% en peso de cloruro de metileno.

25 Además, se ha demostrado que es ventajoso si únicamente se utilizan para la reacción hasta 0,9 equivalentes de ácido sulfúrico con respecto a la base de clopidogrel. Unas cantidades superiores pueden conducir a la producción de la forma II no deseada.

30 Además, la temperatura de la mezcla obtenida durante la reacción con ácido sulfúrico se mantiene en el intervalo de -20 a 5°C y preferentemente de -15 a 0°C. Esto, así como la agitación continua durante la reacción son etapas que se ha demostrado que resultan ventajosas para la preparación de material en forma I puro.

35 Resulta asimismo preferido que la mezcla de reacción obtenida después de completar la reacción con el ácido sulfúrico se mantenga durante por lo menos 1 hora, preferentemente de 2 a 4 horas, a una temperatura de -15 a 0°C, preferentemente de -5 a 0°C, con agitación.

40 Además, se ha demostrado que es beneficioso que la mezcla de reacción obtenida después de completar la reacción con ácido sulfúrico se deje aumentar lentamente su temperatura con agitación y esto se efectúa preferentemente utilizando una velocidad de calentamiento de 0,5 a 6°C, preferentemente de 2 a 4°C por hora.

45 En un procedimiento de calentamiento lento de este tipo típico la mezcla se deja calentar a 3°C por hora a de 13 a 17°C en aproximadamente 8 horas y después en aproximadamente 8 horas se calienta lentamente a de 16 a 20°C.

45 Resulta asimismo preferido que después de completar la reacción, la mezcla se agite durante por lo menos 15 horas. Esto se ha demostrado que resulta muy ventajoso para formar los cristales deseados.

50 En la etapa (d) se recupera el hidrogenosulfato de clopidogrel en forma I. Esto se efectúa en particular filtrando el material precipitado, lavándolo y secando el producto, preferentemente al vacío a una temperatura de 50 a 70°C y preferentemente de 55°C.

Se ha demostrado que el producto final contiene no más de 0,5% en peso del material en forma II no deseado.

La invención se ilustra de manera no limitativa mediante los ejemplos siguientes.

55 **Ejemplo 1 (no según la invención)**

60 En atmósfera de gas nitrógeno, se introdujo clorhidrato de clopidogrel (7,15 g) en diclorometano (100 ml) en un reactor de 250 ml con agitación y refrigeración con agua helada para obtener una mezcla. Después se añadió gota a gota una disolución de carbonato de potasio (2,5 g) en agua desionizada (30 ml) al reactor y se agitó durante una hora. El valor del pH de la fase acuosa se mantuvo superior a 9. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar una base libre de clopidogrel.

65 A la base libre concentrada se le añadió acetato de metilo (150 ml) gota a gota y se agitó durante más de una hora hasta que la base libre de clopidogrel se disolvió completamente.

La disolución se enfrió a una temperatura de entre -15 °C y -5 °C, a continuación se añadió ácido sulfúrico al 90% (2 g) gota a gota con control de la temperatura entre -5 °C y 5°C durante la adición gota a gota. Después de completar la adición gota a gota la mezcla de reacción se agitó durante otras 10 horas. Se filtró y se lavó con acetato de metilo (4 x 10 ml). Se secó al vacío entre 50°C y 55°C y se obtuvo la forma I de hidrogenosulfato de clopidogrel (5,6 g) con una rotación específica de +54,1° (c=1, metanol), p.f. 182,3-183,5 °C, con un rendimiento del 64%.

Ejemplo 2 (no según la invención)

En atmósfera de gas nitrógeno se introdujo canforsulfato de clopidogrel (1 kg) en diclorometano (10 l) en un reactor de vidrio de 25 l con agitación y refrigeración con agua salada fría. Después se añadió gota a gota una disolución de carbonato de potasio (0,31 kg) en agua desionizada (5 l) al reactor y se agitó durante una hora. El valor del pH de la fase acuosa superior se mantuvo superior a 9. La fase orgánica inferior se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 5 l). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ (1 kg) y después se concentraron para obtener una base libre de clopidogrel. A la base libre concentrada se le añadió acetato de metilo (15 l) gota a gota y se agitó durante una hora hasta que la base libre de clopidogrel se disolvió completamente.

La disolución completa se enfrió a una temperatura de entre -15°C y -5°C, después se añadió ácido sulfúrico al 95% (2,1 kg) gota a gota a una temperatura de entre -10°C y 0°C. Después de completar la adición gota a gota la mezcla de reacción se agitó durante otras 5 horas. Se filtró y se lavó con acetato de metilo (3 x 1 l). Se secó al vacío entre 50°C y 55°C y se obtuvo la forma I de hidrogenosulfato de clopidogrel (5,6 kg) con una rotación específica de +53,2° (c=1, metanol), p.f. 182,1-183,0°C.

Ejemplo 3

En una atmósfera de gas nitrógeno, se introdujo una mezcla cristalina de hidrogenosulfato de clopidogrel (8,7 g) en diclorometano (100 ml) en un reactor de 250 ml con agitación y refrigeración con agua fría. A continuación se añadió gota a gota una disolución de carbonato de potasio (3 g) en agua desionizada (50 ml) al reactor y se agitó durante una hora. El valor del pH de la fase acuosa superior se mantuvo superior a 9. La fase orgánica inferior se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, concentrándose a continuación. A la base libre concentrada se le añadió acetato de metilo (150 ml) y se agitó durante más de una hora hasta que la base libre de clopidogrel se disolvió completamente.

La disolución completa se enfrió a una temperatura de entre -15°C y -5°C, después se añadió ácido sulfúrico al 90% (2 g) gota a gota a una temperatura de entre -10°C y 0°C. Después de completar la adición gota a gota la mezcla de reacción se agitó durante otras 5 horas. Se filtró y se lavó con acetato de metilo (4 x 10 ml). Se secó al vacío entre 50°C y 55°C y se obtuvo la forma I de hidrogenosulfato de clopidogrel (4,3 g) con una rotación específica de +53,5° (c=1, metanol), p.f. 182-183°C, con un rendimiento del 57%.

Ejemplo 4 (no según la invención)

Bajo la protección de gas argón, se introdujo hidrogenosulfato de clopidogrel (12,6 gramos) en cloroformo (300 ml) en un matraz de 500 ml con agitación y refrigeración con agua helada para obtener una mezcla, a continuación se añadió gota a gota una disolución acuosa de carbonato de potasio (4,5 g) en agua desionizada (40 ml) al matraz y se agitó durante una hora. El valor del pH de la fase acuosa superior se mantuvo superior a 9. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (150 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de potasio y se concentraron para dar la base libre de clopidogrel.

A la base libre concentrada se le añadió gota a gota terc-butil-metil-éter (300 ml) y se agitó durante aproximadamente una hora hasta que la base libre de clopidogrel se disolvió completamente.

La disolución se enfrió hasta una temperatura de -15°C y a continuación se añadió gota a gota ácido sulfúrico al 40% en terc-butil-metil-éter a una temperatura de entre -15°C y -5°C.

Después de completar la adición gota a gota la mezcla de reacción se agitó durante 10 horas adicionales a una temperatura de -10°C a 10°C. Se filtró y se lavó con terc-butil-metil-éter (4 x 10 ml). Se secó al vacío entre 40°C y 70°C y se obtuvo la forma I de hidrogenosulfato de clopidogrel (10,7 g) con una rotación específica de +52° (c=1, metanol), p.f. 181-186 °C, con un rendimiento de 85%.

Presenta un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos a 9,2, 10,9, 15,2, 17,9, 18,5, 20,6, 23,0, 23,4 y 25,5 ± 0,2 grados 2 Theta.

Presenta un espectro de infrarrojos con picos a 2.987, 1.753, 1.222, 1.175 y 841 cm⁻¹.

Presenta un cromatógrafo DSC con un punto de fusión de 181 – 186°C.

Ejemplo 5 (no según la invención)

5 Bajo la protección de gas nitrógeno, se introdujo canforsulfato de clopidogrel (5,39 g) en dicloruro de etileno (50 ml) en un matraz de 250 ml con agitación y refrigeración con agua helada para obtener una mezcla. A continuación se añadió gota a gota una disolución de carbonato de potasio (1,48 g) en agua desionizada (30 ml) al matraz y se agitó durante una hora. El valor del pH de la fase acuosa superior se mantuvo superior a 9. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con dicloruro de etileno (30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar la base libre de clopidogrel.

10 A la base libre concentrada se le añadió gota a gota acetato de etilo (150 ml) y se agitó durante más de una hora hasta que la base libre de clopidogrel se disolvió completamente.

15 La disolución se enfrió a una temperatura de -5°C, y a continuación se añadió gota a gota la disolución de ácido sulfúrico al 90% (2,2 g) controlando la temperatura entre -20°C y 5°C durante la adición gota a gota.

20 Después de completar la adición gota a gota la mezcla de reacción se agitó durante otras 10 horas a una temperatura de -20°C a 20°C. Se filtró y se lavó con acetato de etilo (4 x 10 ml). Se secó al vacío entre 50°C y 55°C y se obtuvo la forma I de hidrogenosulfato de clopidogrel (2,4 g) con una rotación específica de +53,7° (c=1, metanol), p.f. 182-183°C, con un rendimiento del 57%.

Ejemplo 6 (no según la invención)

25 Bajo la protección de gas nitrógeno, se introdujo clorhidrato de clopidogrel (7,15 g) en dicloruro de metileno (100 ml) en un matraz de 250 ml con agitación y refrigeración con agua helada. Después se añadió gota a gota una disolución de carbonato de potasio (2,5 g) en agua desionizada (30 ml) al matraz y se agitó durante una hora. El valor del pH de la fase acuosa superior se mantuvo superior a 9. La fase orgánica inferior se separó y la fase acuosa se extrajo con dicloruro de metileno (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y a continuación se concentraron para obtener una base libre de clopidogrel.

30 A la base libre concentrada se le añadió gota a gota acetato de metilo (150 ml) con agitación durante una hora hasta que la base libre de clopidogrel se disolvió completamente.

35 La disolución completa se enfrió a una temperatura de -10°C, y a continuación se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (2 g) a una temperatura de entre -5°C y 5°C.

40 Después de completar la adición gota a gota la mezcla de reacción se agitó durante otras 10 horas a una temperatura de 0°C a 15°C. Se filtró y se lavó con acetato de metilo (4 x 10 ml). Se secó al vacío entre 50°C y 55°C y se obtuvo la forma I de hidrogenosulfato de clopidogrel (5,4 g) con una rotación específica de +54,1° (c=1, metanol), p.f. 182,3-183,5°C, con un rendimiento de 64%.

Ejemplo 7 (no según la invención)

45 Bajo la protección de gas nitrógeno, se introdujo canforsulfato de clopidogrel (10,78 g) en isopropil-éter (100 ml) en un matraz de 250 ml con agitación y enfriamiento con agua helada. Después se añadió gota a gota una disolución de carbonato de potasio (2,2 g) en agua desionizada (50 ml) al reactor y se agitó durante una hora. El valor del pH de la fase acuosa superior se mantuvo superior a 9. La fase orgánica inferior se separó y la fase acuosa se extrajo con isopropil-éter (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de potasio, concentrándose a continuación.

50 A la base libre concentrada se le añadió isopropil-éter (150 ml) y se agitó durante aproximadamente una hora hasta que la base libre de clopidogrel se disolvió completamente.

55 La disolución completa se enfrió a una temperatura de -10°C, y después el ácido sulfúrico relativamente concentrado se añadió gota a gota a una temperatura de entre -5°C y 5°C. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó durante otras 10 horas a una temperatura de entre -5°C y 15°C. Se filtró y se lavó con isopropil-éter (4 x 10 ml). Se secó al vacío entre 50°C y 55°C y se obtuvo la forma I de hidrogenosulfato de clopidogrel (4,2 g) con una rotación específica de +53,5° (c=1, metanol), p.f. 182-183°C, con un rendimiento de 50%.

Ejemplo 8 (no según la invención)

60 En atmósfera de gas nitrógeno, se introdujo clorhidrato de clopidogrel (7,15 g) en dicloruro de metileno (100 ml) en un reactor de 250 ml con agitación y refrigeración con agua helada para obtener una mezcla. Después se añadió gota a gota una disolución de carbonato de potasio (2,5 g) en agua desionizada (30 ml) al reactor y se agitó durante una hora. El valor de pH de la fase acuosa superior se mantuvo superior a 9. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar una base libre de clopidogrel.

A la base libre concentrada se le añadió gota a gota acetato de metilo (150 ml) y dicloruro de metileno (15 ml) se agitó durante más de una hora hasta que la base libre de clopidogrel se disolvió completamente.

5 La disolución se enfrió a una temperatura de entre -15°C y -5°C, y a continuación se añadió gota a gota ácido sulfúrico al 10% en dicloruro de metileno (2 g) controlando la temperatura entre -15°C y -10°C durante la adición gota a gota. Después de completar la adición gota a gota la mezcla de reacción se agitó durante otras 20 horas. Se filtró y se lavó con acetato de metilo (4 x 10 ml). Se secó al vacío entre 50°C y 55°C y se obtuvo la forma I de hidrogenosulfato de clopidogrel (4,9 g) con una rotación específica de +54,1° (c=1, metanol), p.f. 181,3-182,5°C, con un rendimiento de 56%.

Ejemplo 9 (no según la invención)

15 En atmósfera de gas nitrógeno, se introdujo una mezcla cristalina de hidrogenosulfato de clopidogrel (8,7 kg) en diclorometano (100 l) en un reactor de 250 l con agitación y refrigeración con agua fría. Después se añadió gota a gota una disolución de carbonato de potasio (3,0 kg) en agua desionizada (50 l) al reactor y se agitó durante una hora. El valor del pH de la fase acuosa superior se mantuvo superior a 8. La fase orgánica inferior se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 l). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, concentrándose a continuación. A la base libre concentrada se le añadió acetato de etilo (130 l) e isopropil-éter (20 l) y se agitó durante una hora y media hasta que la base libre de clopidogrel se disolvió completamente.

20 La disolución completa se enfrió a una temperatura de entre -15°C y -5°C, se añadió a continuación ácido sulfúrico concentrado (1,9 kg) en acetato de etilo (30 l) gota a gota a una temperatura de entre -10°C y 0°C. Después de completar la adición gota a gota la mezcla de reacción se agitó durante otras 5 horas. Se filtró y se lavó con acetato de etilo (3 x 2 l). Se secó al vacío entre 50°C y 55°C y se obtuvo la forma I de hidrogenosulfato de clopidogrel (4,9 kg) con una rotación específica de +53,7° (c=1, metanol), p.f. 181,2-182,3°C, con un rendimiento de 65%.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel de la forma polimórfica I, en el que
 - 5 (a) opcionalmente se convierte una sal de clopidogrel en base de clopidogrel,
 - (b) se proporciona una disolución de base de clopidogrel en un disolvente, en el que el disolvente es una mezcla de acetato de etilo con cloruro de metileno que comprende hasta 10% en peso de cloruro de metileno,
 - 10 (c) la disolución de base de clopidogrel se hace reaccionar con ácido sulfúrico, en el que la temperatura de la mezcla obtenida durante la reacción de la etapa (c) se mantiene en el intervalo de -20 a 5°C, y
 - (d) se recupera el hidrogenosulfato de clopidogrel de la forma I.
- 15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la mezcla comprende 1 a 5% en peso de cloruro de metileno.
3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el ácido sulfúrico se utiliza en forma de una disolución en un disolvente orgánico.
- 20 4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el disolvente orgánico es el acetato de etilo.
5. Procedimiento según la reivindicación 3 o 4, en el que la disolución de ácido sulfúrico en un disolvente orgánico se prepara a una temperatura inferior a 0°C, y preferentemente entre -5 y -15°C.
- 25 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que se utilizan hasta 0,9 equivalentes de ácido sulfúrico con respecto a la base de clopidogrel.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la temperatura de la mezcla obtenida durante la reacción de la etapa (c) se mantiene en el intervalo de -15 a 0°C.
- 30 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la mezcla de reacción obtenida después de completar la etapa (c) se mantiene durante por lo menos 1 hora, preferentemente 2 a 4 horas, a una temperatura de -15 a 0°C con agitación.
- 35 9. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, en el que la mezcla de reacción obtenida después de completar la etapa (c) se deja calentar hasta la temperatura ambiente con agitación a una velocidad de calentamiento de 0,5 a 6°C por hora.
- 40 10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la etapa (a) se realiza neutralizando una sal de clopidogrel con una base inorgánica acuosa.
11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la sal de clopidogrel se disuelve en un disolvente, preferentemente cloruro de metileno, cloroformo o un acetato de alquilo.