

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.12.2004**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.04.2006**  
(Věstník č. 4/2006)

(21) Číslo dokumentu:

**2004-1192**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

|                     |           |
|---------------------|-----------|
| <b>C07D 495/04</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 333/04</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 221/00</b>  | (2006.01) |
| <b>A61K 31/4365</b> | (2006.01) |
| <b>A61P 7/02</b>    | (2006.01) |

(71) Přihlašovatel:  
ZENTIVA, a. s., Praha, CZ

(72) Původce:  
Hájíček Josef, Praha, CZ  
Pihera Pavel, Praha, CZ  
Štěpánková Hana, Český Brod, CZ

(74) Zástupce:  
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,  
známková a advokátní kancelář, Ing. Ivana Jirotková,  
Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:  
**Způsob výroby krystalického klopido-  
grelu hydrobromidu**

(57) Anotace:  
Způsob přípravy klopido-  
grelu hydrobromidu krystalické  
formy II, při němž se klopido-  
grel báze rozpustí v organickém  
rozpouštědle, výhodně aromatickém uhlovodíku C6 až C12, a  
sráží se plyným bromovodíkem, případně je takto vzniklý  
klopido-  
grel hydrobromid dále rozpuštěn a krystalizován z  
rozpouštědla obsahujícího C1 a C5 alkohol nebo směs C1 až  
C5 alkoholu s etherem, esterem nebo ketonem. Klopido-  
grel  
hydrobromid formy III, charakterizovaný píky zjištěnými  
RTG difrakcí v pozicích 2θ 7,796°; 15,380°; 18,389°; 19,369°  
a 23,895°, jako meziprodukt k přípravě formy II klopido-  
grelu  
hydrobromidu.

CZ 2004 - 1192 A3

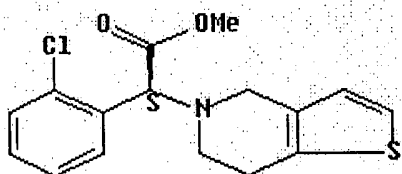
## Způsob výroby krystalického klopidogetu hydrobromidu

### Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby krystalické formy hydrobromidu alfa-(S) methylesteru kyseliny alfa-(2-chlorfenyl)-6,7-dihydro-thieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-octové (dále klopidoget hydrobromid), označené jako forma II, a meziprojektu využitelného pro tento způsob výroby, označeného jako forma III.

### Dosavadní stav techniky

alfa-(S) Methylester kyseliny alfa-(2-chlorfenyl)-6,7-dihydro-thieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-octové, klopidoget vzorce I



(I)

je antitrombikum, které bylo popsáno v patentu CZ 274 420 (EP 281 459), kde byly rovněž prokázány jeho účinky na snížení krevní srážlivosti jednotlivých solí této látky. Současně prodávané farmaceutické přípravky na bázi klopidogetu obsahují tuto účinnou látku ve formě hydrogensulfátové soli (anion  $\text{HSO}_4^-$ ). Postup výroby (S)-enatiomeru zveřejněný ve výše citovaném patentu spočívá v reakci racemické směsi s opticky aktivní kyselinou kafrsulfonovou a následném rozdělení diastereoizomeru.

Příslušná sůl klopidogetu s kyselinou kafrsulfonovou je v prostředí methylenchloridu převáděna roztokem hydrogenuhličitanu sodného na opticky aktivní bázi, která se získá odpařením rozpouštědla.

Odparek aktivní báze je převáděn na příslušnou sůl. Konkrétně hydrobromid je získán rozpuštěním báze v diethyl nebo diisopropyl etheru a po kapkách se sráží 48% kyselinou bromovodíkovou. Usušením takto získané sraženiny vzniknou krystaly s <sup>z</sup> bodem tání 111 °C .  
teplotou

V citovaném patentu je rovněž posouzena toxicita hydrobromidu, která je dokonce o něco nižší než u dnes používaného hydrogensulfátu (LD<sub>50</sub> klopidogetelu hydrogen sulfátu je 2591 mg a LD<sub>50</sub> klopidogetelu hydrobromidu je 4268 mg).

### Podstata vynálezu

Forma I klopidogetelu hydrobromidu je charakterizována mezirovinnými vzdálenostmi zjištěnými RTG difrakcí d 4,01.10<sup>-10</sup>; 4,39.10<sup>-10</sup> a 3,17.10<sup>-10</sup> m nebo infračerveným spektrogramem s pásy 1743; 1421; 1237; 760 a 728 cm<sup>-1</sup>.

Krystalickou formu I lze získat z roztoku báze v toluenu srážením se 48% kyselinou bromovodíkovou.

Forma II klopidogetelu hydrobromidu II je charakterizována mezirovinnými vzdálenostmi zjištěnými RTG difrakcí d 4,52.10<sup>-10</sup>; 3,83.10<sup>-10</sup>; 3,48.10<sup>-10</sup> m nebo infračerveným spektrogramem s pásy 1754; 1436; 1317 a 1223 cm<sup>-1</sup>.

Formu II lze získat reakcí roztoku klopidogetelu báze v organickém rozpouštědle, například v ethylacetátu nebo toluenu, s roztokem kyseliny bromovodíkové v toluenu.

Tento postup však vyžaduje nejprve připravit roztok bromovodíku v toluenu zaváděním plynného bromovodíku do rozpouštědla a tento roztok dále použít.

Jednodušší metodou podle tohoto vynálezu je příprava formy II zaváděním plynného bromovodíku do roztoku klopidogetelu báze v organickém rozpouštědle, výhodně v aromatickém uhlovodíku C<sub>6</sub> až C<sub>12</sub>, například v toluenu. Výhodné je zavádění bromovodíku při snížené teplotě, například -15 °C až 30 °C , zvláště výhodné při teplotě nižší než 10 °C; při této teplotě v míchaném roztoku krystalická forma II dále dozrává. Obvyklá doba míchání je 2 až 8 hodin. Výhodná koncentrace roztoku klopidogetelu báze je 15 až 40 % hmotnostních a molární poměr klopidogetelu báze a bromovodíku je 1 : 0,9 až 1,1.

7.12.04

Formu III je možno připravit obdobným postupem, kdy je však bromovodík zaváděn do roztoku klopidogrelu o koncentraci nižší než 15 %, s výhodou 1 až 10 %. Bromovodík se opět zavádí za snížené teploty, například  $-15^{\circ}\text{C}$  až  $30^{\circ}\text{C}$ . Forma III dozrává za snížené teploty mícháním po dobu 2 až 8 hodin.

Dalším aspektem tohoto vynálezu je nová krystalická forma III, která je charakterizovaná píky zjištěnými RTG difrakcí v pozicích  $2\theta$  7,796 °; 15,380 °; 18,389 °; 19,369 ° a 23,895 °.

Formu III je možno využít jako meziprodukt, který se dále zpracuje na farmaceuticky využitelnou formu II. Toto lze provést krystalizací nebo srážením alkoholického roztoku klopidogrelu hydrobromidu. Alkoholy pro roztok jsou voleny z řady C1 až C5, výhodný je 2-propanol. K roztoku je možno přidat další méně polární rozpouštědlo, s výhodou ether, ester nebo keton. Zvláště výhodný se ukázal methyl-*terc*-butylether. Tímto postupem je možno získat formu II ve zvláště vysoké čistotě.

~~Teploty~~

~~Body~~ tání všech forem jsou obtížně reprodukovatelné a identifikace selhává. Pohybují se v rozmezí od asi  $113^{\circ}\text{C}$  do  $145^{\circ}\text{C}$ .

#### Přehled obrázků na výkresech

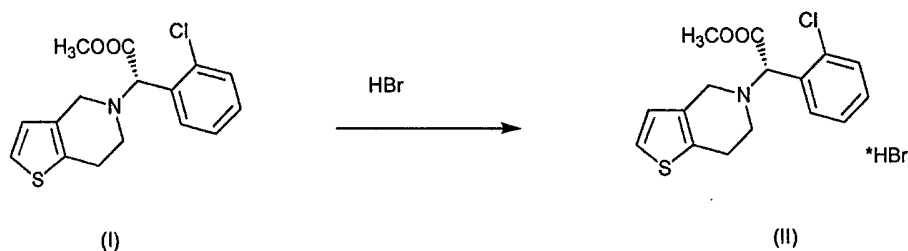
Obrázek 1 znázorňuje RTG difraktogram klopidogrelu hydrobromidu formy III.

#### Příklady provedení vynálezu

Vynález je ilustrován následujícími příklady, které však v žádném případě nemají omezující charakter.

~~Schema~~

## Schéma



## Příklad 1

203 g klopido-grelu báze (0,6308 mol) bylo rozpuštěno v 1000 ml toluenu. Za míchání byl roztok vychlazen na teplotu 0 až +5 °C. Do vychlazeného roztoku se začal uvádět plynný bromovodík. Tlaková láhev byla umístěna na vahách a po úbytku 50 g bromovodíku bylo uvádění zastaveno, jeho celková <sup>dobu</sup>trvání bylo <sup>a</sup>cca 15 minut. Teplota při přidavku bromovodíku se pohybovala v rozmezí +5 až +10 °C. Hustá reakční směs pak byla míchána při teplotě 0 až -5 °C 4 hodiny. Vzniklá krystalická látka byla odsáta přes fritu a promyta 500 ml toluenu. Po usušení na vzduchu bylo získáno 243,7 g klopido-grelu hydrobromidu. X ray analýza prokázala formu II. Čistota dle HPLC více než 99,0 %.

## Příklad 2

260,7 <sup>g</sup> klopido-grelu báze (0,8101 mol) bylo rozpuštěno v 2600 ml toluenu. Za míchání byl roztok vychlazen na teplotu 0 až +5 °C. Do vychlazeného roztoku se začal uvádět plynný bromovodík. Tlaková láhev byla umístěna na vahách a po úbytku 65 g bromovodíku bylo uvádění zastaveno jeho celková <sup>dobu</sup>trvání bylo <sup>a</sup>cca 15 minut. Teplota při přidavku bromovodíku se pohybovala v rozmezí +5 až +10 °C. Hustá reakční směs pak byla míchána při teplotě 0 až -5 °C 4 hodiny. Vzniklá krystalická látka byla odsáta přes fritu a promyta 500 ml toluenu. Po usušení na vzduchu bylo získáno 368,5 g klopido-grelu hydrobromidu. Vzniklý krystalický produkt byl charakterizován RTG difraktogramem jako nová forma III. Čistota dle HPLC více než 99,5 %.

Vzniklé krystaly poskytly RTG difraktogram:

| 2θ [°] | d [Å]  | I <sub>rel</sub> |
|--------|--------|------------------|
| 7,796  | 11,332 | 100,00           |
| 10,457 | 8,453  | 12,63            |
| 10,987 | 8,046  | 12,80            |

|        |       |       |
|--------|-------|-------|
| 12,408 | 7,128 | 16,05 |
| 15,380 | 5,757 | 25,30 |
| 18,389 | 4,821 | 35,42 |
| 19,369 | 4,579 | 33,25 |
| 20,616 | 4,305 | 14,13 |
| 21,807 | 4,072 | 19,17 |
| 22,569 | 3,937 | 13,33 |
| 23,170 | 3,836 | 15,10 |
| 23,291 | 3,816 | 15,72 |
| 23,895 | 3,721 | 28,41 |
| 24,052 | 3,697 | 12,75 |
| 25,489 | 3,492 | 12,04 |
| 25,735 | 3,459 | 12,72 |
| 28,744 | 3,103 | 12,40 |

### Příklad 3

Klopidogrel hydrobromid z příkladu 2 (368,5 g) byl rozpuštěn za míchání a teploty do 60 °C v 2000 ml 2-propanolu. K tomuto roztoku byl při teplotě 45 až 55 °C přidán methyl-*terc*-butylether (MTBE) (2135 ml). Roztok byl pomalu chlazen na teplotu místnosti (cca 2 hodiny); začala krystalizace. Po 2 hodinách byl za míchání roztok chlazen na 0 až –5 °C do druhého dne (18 hodin). Vyloučené krystaly byly odsáty a promyty 500 ml MTBE.

Bylo získáno 91,2 % teorie klopidogrelu hydrobromidu, který byl RTG difraktogramem charakterizován jako forma II. Čistota dle HPLC více než 99,5 %.

Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku. Difraktogram byl získán pomocí difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical.

~~2004-1192~~  
~~Tisk~~

~~Task~~

1. Způsob přípravy klopido­gre­lu hydrobromidu krystalické formy II, vyznačující se tím, že se klopido­gre­l báze rozpustí v organickém rozpouštědle a sráží se plynným bromovodíkem, případně je takto vzniklý klopido­gre­l hydrobromid dále rozpuštěn a krystalizován z rozpouštědla obsahujícího C1 až C5 alkohol nebo směs C1 až C5 alkoholu s etherem, esterem nebo ketonem.
2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že je klopido­gre­l hydrobromid srážen z organického rozpouštědla zvoleného ze skupiny aromatických uhlovodíků C6 až C12.
3. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se srážení provádí při teplotě -15 °C až 30 °C a k růstu krystalů dochází při teplotě nižší než 10 °C.
4. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se použije roztok klopido­gre­l báze o koncentraci 1 až 40 %, přičemž molární poměr klopido­gre­lu báze a bromovodíku je 1 : 0,9 až 1,1.
5. Způsob podle kteréhokoli z předchozích nároků, vyznačující se tím, že je plynný bromovodík zaváděn do roztoku klopido­gre­lu báze o koncentraci 15 až 40 %.
6. Způsob výroby podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že je plynný bromovodík zaváděn do roztoku klopido­gre­lu báze o koncentraci 1 až 10 %, přičemž se sráží klopido­gre­l hydrobromid formy III, který je dále krystalizován z C1 až C5 alkoholu nebo C1 až C15 alkoholu ve směsi s etherem, esterem nebo ketonem.
7. Způsob podle nároku 6, vyznačující se tím, že je klopido­gre­l hydrobromid formy II krystalizován ze směsi C1 až C5 alkoholu a etheru.

- jako meziprodukt



Title

The figure is an X-ray diffraction (XRD) pattern for Clopidogrel HBr (12). The y-axis is labeled 'Counts' and ranges from 0 to 6400. The x-axis is labeled 'Position [°2Theta]' and ranges from 0 to 35. The pattern shows a very sharp, intense peak at approximately 5° 2θ, reaching a count of about 6400. Following this peak, there is a series of smaller, broader peaks between 10° and 35° 2θ, with the highest of these being around 18° 2θ (count ~2800) and 25° 2θ (count ~2500). The baseline is relatively flat with some low-level noise.

**Obr. 1**