



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **327161**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 495/04 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20006395	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.06.10 PCT/FR99/01371
(22)	Inng.dag	2000.12.14	(85)	Videreføringsdag	2000.12.14
(24)	Løpedag	1999.06.10	(30)	Prioritet	1998.06.15, FR, 9807464
(41)	Alm.tilgj	2001.02.15			
(45)	Meddelt	2009.05.04			

(73)	Innehaver	sanofi-aventis, 174, avenue de France, 75013 PARIS, FR
(72)	Oppfinner	André Bousquet, Sisteron, FR Bertrand Castro, Kremlin-Bicêtre, FR Jean Saint-Germain, Sisteron, FR
(74)	Fullmektig	JK Thorsens Patentbureau AS, Postboks 9276 Grønland, 0134 OSLO

(54)	Benevnelse	Polymorf form av clopidogrel-hydrogensulfat
(56)	Anførte publikasjoner	EP 281459 A
(57)	Sammendrag	

Oppfinnelsen vedrører et nytt polymorft ortorombisk hydrogensulfonat eller (+)-(S)- α -(2-klorfenyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno [3,2-c] pyridinyl-5-metylacetat-hydrogensulfat form og en fremgangsmåte for fremstillingen derav.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en ny polymorf av clopidogrel-hydrogensulfat eller metyl (+)-(S)- α -(2-klorfenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[3,2-c]pyridinyl-5-acetathydrogensulfat og en fremgangsmåte for fremstilling derav. Mer spesielt
5 vedrører oppfinnelsen fremstillingen av denne polymorf betegnet Form 2 og isoleringen av denne forbindelse i denne nye krystallinske form, såvel som de farmasøytiske preparater som inneholder denne.

10 Clopidogrel-hydrogensulfat er et antitrombotisk middel som første gang ble beskrevet i EP 281459. Syntesemetoden som angitt i dette patent tillater fremstillingen av clopidogrel-hydrogensulfat som skal betegnes Form 1. Man har nå funnet at clopidogrel-hydrogensulfat kan eksistere i forskjellige
15 polymorfe krystallinske former som avviker fra hverandre med hensyn til stabilitet, med hensyn til fysiske egenskaper, deres spektrale egenskaper og fremstillingsmetoder.

En av disse nye polymorfe former er således formålet med den
20 foreliggende oppfinnelse, den er beskrevet i den foreliggende søknad og vil bli betegnet Form 2.

Foreliggende oppfinnelse vedrører også en fremgangsmåte for fremstilling av clopidogrel-hydrogensulfat i dens polymorfe
25 form 2.

EP-patent 281459 beskriver enantiomerer av derivater av tetrahydrotienopyridiner og av deres farmasøytisk aksepterbare salter. EP 281459 vedrører spesifikt clopidogrel-
30 hydrogensulfat, dvs. den høyredreie isomer som utviser utmerkede anti-plateaggregasjonsaktivitet mens den venstredreie isomer er mindre aktiv og tolereres i mindre grad.

EP-patent 281459, som er innsendt for ti år siden, har ingen
35 henvisning til eksistensen av spesifikke polymorfe former av clopidogrel-hydrogensulfat. Syntesen beskrevet i EP 281459 tillater fremstillingen av den polymorfe Form 1 av clopidogrel-hydrogensulfat. EP 281459 foreslår ikke forekomsten av

forskjellige polymorfe former av clopidogrel eller av clopidogrel-hydrogensulfat.

Ifølge læren i de ovennevnte dokumenter, fremstilles den
5 høyredreie isomer av clopidogrel ved saltdannelse av den
racemiske forbindelse med en optisk aktiv syre som 10-L-
kamfersulfonsyre i aceton etterfulgt av påfølgende rekrystal-
lisering av saltet inntil et produkt med en konstant optisk
rotasjon oppnås, etterfulgt av frigjøringen av den høyredreie-
10 ende isomer fra dens salt ved hjelp av en base. Clopidogrel-
hydrogensulfat oppnås deretter på konvensjonell måte ved å
oppløse nevnte base i aceton avkjølt på is og med tilsetning
av konsentrert svovelsyre inntil presipitering forekommer.
Presipitatet som således oppnås isoleres deretter ved filtre-
15 ring, vaskes og tørkes til å gi clopidogrel-hydrogensulfat i
form av hvite krystaller hvis smeltepunkt er 184 °C og hvis
optiske rotasjon er +55,1° (c = 1,891/CH₃OH).

Fremgangsmåtene for syntese som beskrevet i den kjente
20 teknikk tillater kun syntesen av clopidogrel-hydrogensulfat
Form 1.

Foreliggende oppfinnelse vedrører således den polymorfe form
betegnet Form 2, av clopidogrel-hydrogensulfatet som, til-
25 svarende Form 1 av denne forbindelse, er anvendbar som et
medikament for profylakse og behandling av trombose ved å
virke som en plate-aggregasjonsinhibitor. Med hensyn til
anvendelsen av clopidogrel og saltene derav kan man vise til
Drugs of the Future 1993, 18, 2, 107 - 112. Den polymorfe
30 Form 2 av clopidogrel-hydrogensulfat anvendes derfor som
aktiv bestanddel for fremstillingen av et medikament, i
kombinasjon med minst én farmasøytisk akseptérbar eksipiens,
ved de samme indikasjoner som Form 1.

35 Man har nå funnet at dersom clopidogrel-hydrogensulfat
krystalliseres fra et løsningsmiddel er det mulig å oppnå
enten den krystallinske form svarende til formen av produktet
oppnådd i henhold til EP 281459 som angitt over, Form 1,
eller en ny, svært stabil krystallinsk form som har en

veldefinert struktur, heretter betegnet Form 2. Mer spesielt har man funnet at den nye krystallinske formen av clopidogrel-hydrogensulfat, Form 2, er minst like stabil som den Form 1 som er beskrevet og at den ikke spontant omdannes til den tidligere kjente Form 1. Videre er pulveret oppnådd fra Form 2 mer kompakt og ganske mye mindre elektrostatiske enn det oppnådd fra Form 1 og kan derfor lettere underkastes en hvilken som helst behandling under de vanlige betingelsene i forbindelse med farmakologisk teknologi og særlig industriell galenisk farmakologi.

Man har dessuten observert at Form 2 utviser en lavere oppløselighet enn Form 1 som resulterer fra dens høyere termodynamiske stabilitet.

15

Forskjellen mellom den nye krystallinske formen av clopidogrel-hydrogensulfat i henhold til den foreliggende oppfinnelse, Form 2, og Form 1 er tydelig ut fra en undersøkelse av fig. 1 til 4, mens fig. 5 til 7 viser strukturen til krystallene av Form 2.

20

Fig. 1 til 7 er kjennetegnet som følger:

- fig. 1 angir røntgendiffraktogrammet av Form 1 av clopidogrel-hydrogensulfat som pulver,
- 25 - fig. 2 viser røntgendiffraktogrammet av Form 2 av clopidogrel-hydrogensulfat i pulverform,
- fig. 3 viser det infrarøde spektrum av Form 2,
- fig. 4 viser det infrarøde spektrum av Form 1,
- fig. 5 viser strukturformelen for clopidogrel-hydrogensulfat med nummerering av atomene i den krystallinske Form 2,
- 30 - fig. 6 viser den romlige konformasjon av clopidogrel-hydrogensulfat, Form 2,
- fig. 7 viser stablingen av clopidogrel-hydrogensulfat, Form 2-molekyler i krystallgitteret.
- 35

Ut fra de krystallografiske data er det blitt observert at den krystallinske strukturen til Form 1 inneholder to frie

kationer i clopidogrel-krystallen og to frie bisulfatanioner. De to frie kationer har en tilsvarende konformasjon.

I henhold til de krystallografiske data for Form 2, har man
5 observert at den inneholder et fritt kation i krystall-
bisulfatanion-paret.

I de to formene er kationene aksialt protonert og nitrogen-
atomet har R-konfigurasjon, og konformasjonen av kationene i
10 Form 2 er forskjellige fra det som observeres i Form 1.

I den molekulære oppstilling av de to krystallinske former er
intet sete okkupert av løsningsmiddelmolekyler.

15 Oppstillingen av anionene er svært forskjellige fra den ene
til den andre av de to krystallinske strukturer. Den
krystallinske struktur til Form 2, av ortorombisk type, er
mindre tett ($1,462 \text{ g/cm}^3$) enn den krystallinske struktur til
Form 1 som er av monoklinisk type ($1,505 \text{ g/cm}^3$).

20

Oppfinnelsen vedrører således en krystallinsk (+)-(S)-
polymorf av clopidogrel-hydrogensulfat (Form 2), som er
kjennetegnet ved at dens pulver-røntgendiffraktogram viser de
etterfølgende karakteristiske topper uttrykt som interplanare
25 avstander ved omtrent 4,11, 6,86, 3,60, 5,01, 3,74, 6,49,
5,66 Å.

I henhold til et annet aspekt er formålet med oppfinnelsen
også en fremgangsmåte for fremstilling av clopidogrel-
30 hydrogensulfat Form 2 hvor:

- (a) metyl (+)-(S)- α -(2-klorfenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
tieno[3,2-c]pyridinyl-5-acetatkamfersulfonat oppløses i
et organisk løsningsmiddel,
- (b) kamfersulfonsyre ekstraheres med en vandig alkalisk
35 oppløsning av kaliumkarbonat og vaskes med vann,
- (c) den organiske fase konsentreres under vakuum og
konsentrasjonsresten tas opp i aceton,
- (d) 80 % svovelsyre tilsettes,

- (e) blandingen oppvarmes med tilbakeløp, produktet krystalliseres, blandingen avkjøles, filtreres og krystallene vaskes og tørkes deretter under redusert trykk til å gi clopidogrel-hydrogensulfat Form 1,
- 5 (f) de oppnådde vandige-acetonholdige modervæsker frigjør deretter, etter 3 til 6 måneder, krystaller av clopidogrel-hydrogensulfat Form 2.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører således en fremgangsmåte for fremstilling av (+)-(S)-clopidogrel-hydrogensulfat Form 2, som er kjennetegnet ved at de vandige acetonholdige modervæsker resulterende fra krystalliseringen av (+)-(S)-clopidogrel-hydrogensulfat Form 1 underkastes utsalting for å oppnå, etter 3 til 6 måneder, krystaller av clopidogrel-

15 hydrogensulfat Form 2.

De vandige-acetonholdige modervæsker resulterende fra krystalliseringen av (+)-(S)-clopidogrel-hydrogensulfat Form 1 inneholder fra 0,3 til 1 % vann.

20

De inneholder opptil omtrent 10 % clopidogrel-hydrogensulfat, hvor denne mengde beregnes fra mengden metyl (+)-(S)- α -(2-klorfenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyridin-5-yl-5-acetatkamfersulfonat som anvendes under omdannelsen til hydrogensulfat.

25

Disse vandige acetonholdige modervæsker frigjør sakte, etter en periode på 3 til 6 måneder, ved en temperatur som er mindre enn 40 °C, clopidogrel-hydrogensulfat Form 2.

30

I henhold til et annet aspekt vedrører den foreliggende oppfinnelse en annen fremgangsmåte for fremstilling av clopidogrel-hydrogensulfat Form 2 hvor:

- (a) metyl (+)-(S)- α -(2-klorfenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyridin-5-yl-5-acetatkamfersulfonat oppløses i et organisk løsningsmiddel,
- 35 (b) kamfersulfonsyre ekstraheres med en vandig alkalisk oppløsning av kaliumkarbonat og vaskes med vann,

(c) den organiske fase konsentreres under vakuum og konsentrasjonsresten tas opp i aceton, som er kjennetegnet ved at 94 - 96 % svovelsyre tilsettes og at blandingen podes med clopidogrel-hydrogensulfat Form 2, produktet krystalliseres, blandingen avkjøles, filtreres og krystallene vaskes og tørkes deretter under redusert trykk til å gi clopidogrel-hydrogensulfat Form 2.

Svovelsyren som tilsettes har en temperatur på 20°C.

10

Et annet alternativ omfatter å underkaste den krystallinske suspensjon for mekanisk skjærkraft ved hjelp av en skjærkraft-anordning. Denne anordning kan nå en rotasjonshastighet på omtrent 10 000 til 15 000 omdreininger per minutt.

15

Anordningen med disse egenskaper er f.eks. av Turrax-typen som er markedsført av IKA-Werke (DE). Disse anordninger er dessuten egnet for behandling av industrielle kvantiteter.

20

Det viktigste er å oppnå, ved maling, fine partikler fra en basisoppløsning som kun inneholder en fraksjon av den totale svovelsyren. Den resterende del vil deretter innhelles sakte for å fremme krystallvekst. Forsøk ble gjennomført hvor man startet med 10 % av den nødvendige svovelsyre som ble helt inn i begynnelsen.

25

Den krystallinske polymorf av clopidogrel-hydrogensulfat Form 2 ifølge oppfinnelsen har mere spesielt en pulver-røntgen-diffraksjonsprofil som angitt i tabell I.

30

Mere spesielt er Form 2 også kjennetegnet ved et smeltepunkt som bestemt ved differensialentalpianalyse (DSC) på 176 °C og ved karakteristisk absorpsjoner i det infrarøde området og i det nær-infrarøde området.

35

Enkelte fysiske egenskaper og opptredenen til den nye krystallinske form av clopidogrel-hydrogensulfat ifølge oppfinnelsen er helt forskjellige fra dem for Form 1, noe som er vist ved å undersøke de to former ved hjelp av konvensjonelle metoder og teknikker.

Røntgendiffraksjonsprofilen for pulveret (diffraksjonsvinkel) ble etablert med et Siemens D500TT-diffraktometer. De karakteristiske pulver-diffraktogrammer mellom 2 og 40° ved Bragg 2θ (2 theta, grader, for CuKα, λ=1,542 Å) er angitt i fig. 1 for Form 1 og i fig. 2 for Form 2. De signifikante linjer i fig. 1 er samlet i tabell II, mens de i fig. 2 er samlet i tabell I.

I tabeller I og II er d inter-gitter avstanden og I/I₀ representerer den relative intensitet uttrykt som en prosentandel av den mest intense linje.

TABELL I: Form 2
Signifikante linjer i fig. 2

d(Å)	I/I ₀
4,11	100,0
6,86	61,7
3,87	61,4
3,60	56,3
4,80	55,8
5,01	44,4
3,74	37,9
6,49	33,1
5,66	29,8

Tabell I: Form 1
signifikante linjer i fig. 1

	d(Å)	I/I ₀
	9,60	100,0
5	3,49	58,8
	3,83	52,0
	3,80	42,5
	4,31	39,0
	8,13	37,2
10	4,80	25,5
	3,86	19,1
	5,80	16,8
	4,95	16,8

- 15 Differensialentalpianalyse (DSC) av Former 1 og 2 ble gjennomført for sammenligningsformål ved anvendelse av et Perkin Elmer DSC 7-apparat som er kalibrert med henvisning til indium. For den kalorimetriske analyse ble det anvendt 2,899 mg av Form 1 eller 2,574 mg av Form 2 som oppnådd i eksempel
- 20 2 i et bølget og perforert aluminiumsbeger, i et temperaturområde fra 40 til 230 °C og ved en oppvarmingshastighet på 10 °C/minutt. Smeltepunktet og fusjonsentalpien er indikert i tabell III. Smeltepunktet svarer til den karakteristiske smeltetemperatur oppnådd ved hjelp av DSC. Denne verdi kan
- 25 også defineres til å være den temperatur som svarer til skjæringspunktet mellom basislinjen og tangenten til den stigende topp for smelter observert ved DSC.

TABELL III
Smeltepunkt og entalpi

	Form 1	Form 3
Smeltepunkt (°C)	11,2	176,0
Fusjonsentalpi (J/g)	77	87

Forskjellen mellom den nye Form 2 og Form 1 av clopidogrel-hydrogensulfat ble også vist ved infrarød spektroskopi.

Fourier Transform IR (FTIR)-spektrene ble oppnådd med et Perkin Elmer-system 2000 spektrometer med en oppløsning på 4 cm^{-1} fra 4000 cm^{-1} til 400 cm^{-1} . Prøvene tilveiebringes i form av pelleter av KBr ved 0,3 % som Form 1 eller som Form 2. Pelleten ble komprimert ved 10 tonn i 2 minutter. Hver prøve ble undersøkt etter 4 akkumuleringer.

Sammenligning av de karakteristiske linjer uttrykt i bølgelengde (i cm^{-1}) og av intensitet (som prosentandel av transmittans) er illustrert i tabell IV.

TABELL IV

Infrarødt spekter

Form 1		Form 2	
Bølgelengde (cm^{-1})	% transmittans	Bølgelengde (cm^{-1})	% transmittans
2987	42	2551	43
1753	14	1753	13,4
1222	16	1497	63,7
1175	12	1189	18
841	40	1029	33,2

Det fremgår klart fra tabell IV at Form 2 utviser karakteristiske absorpsjoner ved 2551 cm^{-1} , 1497 cm^{-1} , 1189 cm^{-1} og 1029 cm^{-1} som er fraværende fra Form 1.

Den spesielle strukturen til pulveret av Form 2 ble vist ved analyse av monokrystallen ved røntgendiffraksjon av pulveret ved anvendelse av et MSC-Rigaka AFC6S diffraktometer og SHELXS-90 og SHELXS-93 software på en SG IRIS Indigo arbeids-
 5 stasjon. Posisjonen av C-H-hydrogenene ble generert i en avstand på 0,95 Å. De krystallografiske data, særlig interplanaravstandene (a, b, c), vinklene (α , β , γ) og volumet av hver enhetscelle er indikert i tabell V.

TABELL V

Krystallografiske data og etablering av strukturen av Form 2

Krystallinsk system for romlig gruppe	Ortorombisk $P2_12_12_1$
Dimensjoner av enhetscellen	
a	10,321 (6) Å
b	20,118 (9) Å
c	9,187 (7) Å
α	90 grader
β	90 grader
γ	90 grader
volum	1908 (2) Å ³
Z	4
densitet (beregnet)	1,462 g/cm ³
samlede refleksjoner	2134
faktor R	0,0473

Atom-koordinatene for Form 2 er angitt i tabell VI, lengden av bindingene i tabell VII, vinklene mellom bindingene i tabell VIII og de karakteristiske dreiningsvinklene i tabell
 30 IX.

TABELL VI
Posisjonsparametre for Form 2

atom	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	0,2223(3)	0,21728(12)	0,4295(3)	0,0835(8)
S(1)	0,8085(2)	-0,00068(11)	0,3557(3)	0,0724(7)
S(2)	0,2840(2)	0,01908(8)	0,0013(2)	0,0412(4)
O(1)	0,3030(7)	0,2376(3)	-0,0528(7)	0,087(2)
O(2)	0,4630(6)	0,1637(3)	-0,0860(6)	0,060(2)
O(3)	0,2175(6)	-0,0350(3)	0,0957(6)	0,0551(14)
O(4)	0,2728(6)	-0,0093(3)	-0,1432(5)	0,074(2)
O(5)	0,4174(4)	0,0241(2)	0,0497(6)	0,0503(13)
O(6)	0,2146(5)	0,0800(2)	0,0199(7)	0,065(2)
N(5)	0,4936(6)	0,1343(3)	0,1946(7)	0,0380(14)
C(2)	0,9111(10)	0,0427(5)	0,2500(13)	0,081(3)
C(3A)	0,7214(7)	0,1002(3)	0,2215(9)	0,047(2)
C(3)	0,8554(8)	0,0950(5)	0,1824(11)	0,060(2)
C(4)	0,6332(7)	0,1548(4)	0,1706(10)	0,044(2)
C(6)	0,4750(8)	0,1100(4)	0,3487(9)	0,045(2)
C(7)	0,5487(8)	0,0450(4)	0,3722(10)	0,051(2)
C(7A)	0,6833(8)	0,0526(3)	0,3144(9)	0,050(2)
C(8)	0,3940(8)	0,1880(4)	0,1574(9)	0,043(2)
C(9)	0,4119(7)	0,2523(3)	0,2360(9)	0,044(2)
C(10)	0,3435(8)	0,2688(4)	0,3613(10)	0,057(2)
C(11)	0,3630(10)	0,3292(4)	0,4290(11)	0,076(3)
C(12)	0,4545(10)	0,3734(4)	0,3773(12)	0,080(3)
C(13)	0,5223(10)	0,3579(4)	0,2550(12)	0,067(3)
C(14)	0,5019(8)	0,2980(3)	0,1863(10)	0,052(2)
C(15)	0,3823(8)	0,1995(4)	-0,0079(11)	0,053(2)
C(16)	0,4462(16)	0,1687(6)	-0,2422(11)	0,096(4)

TABELL VII

Intramolekulære avstander i Form 2

Atom	atom	avstand
Cl(1)	C(10)	1.742(8)
S(1)	C(2)	1.682(12)
S(1)	C(7A)	1.722(8)
S(2)	O(6)	1.429(5)
S(2)	O(4)	1.450(5)
S(2)	O(5)	1.450(5)
S(2)	O(3)	1.551(5)
O(1)	C(15)	1.195(9)
O(2)	C(15)	1.314(10)
O(2)	C(16)	1.448(10)
N(5)	C(6)	1.510(10)
N(5)	C(4)	1.515(9)
N(5)	C(8)	1.530(9)
C(2)	C(3)	1.350(13)
C(3A)	C(7A)	1.341(10)
C(3A)	C(3)	1.432(10)
C(3A)	C(4)	1.501(10)
C(6)	C(7)	1.528(10)
C(7)	C(7A)	1.495(11)
C(8)	C(9)	1.493(10)
C(8)	C(15)	1.541(12)
C(9)	C(14)	1.384(10)
C(9)	C(10)	1.390(11)
C(10)	C(11)	1.379(11)
C(11)	C(12)	1.382(12)
C(12)	C(13)	1.359(13)
C(13)	C(14)	1.378(11)

Avstandene er i Ångstrøm. Standardavvikene estimert på desimalen er i parenteser.

TABELL VIII

Vinkler mellom de intramolekylære bindinger som involverer
ikke-hydrogenatomer

atom	Atom	atom	vinkel
C(2)	S(1)	C(7A)	91,2(4)
O(6)	S(2)	O(4)	114,0(4)
O(6)	S(2)	O(5)	112,3(3)
O(4)	S(2)	O(5)	112,6(3)
O(6)	S(2)	O(3)	108,2(3)
O(4)	S(2)	O(3)	101,6(3)
O(5)	S(2)	O(3)	107,3(3)
C(15)	O(2)	C(16)	115,3(9)
C(6)	N(5)	C(4)	110,1(6)
C(6)	N(5)	C(8)	110,6(6)
C(4)	N(5)	C(8)	114,5(5)
C(3)	C(2)	S(1)	113,7(7)
C(7A)	C(3A)	C(3)	113,0(8)
C(7A)	C(3A)	C(4)	122,8(7)
C(3)	C(3A)	C(4)	124,1(8)
C(2)	C(3)	C(3A)	110,7(9)
C(3A)	C(4)	N(5)	109,5(6)
N(5)	C(6)	C(7)	110,2(7)
C(7A)	C(7)	C(6)	108,9(6)
C(3A)	C(7A)	C(7)	124,9(7)
C(3A)	C(7A)	S(1)	111,4(6)
C(7)	C(7A)	S(1)	123,7(6)
C(9)	C(8)	N(5)	114,9(6)
C(9)	C(8)	C(15)	110,9(6)
N(5)	C(8)	C(15)	112,2(7)
C(14)	C(9)	C(10)	117,1(7)
C(14)	C(9)	C(8)	119,9(8)
C(10)	C(9)	C(8)	123,0(7)

TABELL VIII (forts.)

Vinkler mellom de intramolekylære bindinger som involverer
ikke-hydrogenatomer

atom	atom	atom	vinkel
C(11)	C(10)	C(9)	120,7(8)
C(11)	C(10)	Cl(1)	117,8(7)
C(9)	C(10)	Cl(1)	121,4(6)
C(10)	C(11)	C(12)	120,7(9)
C(13)	C(12)	C(11)	119,3(9)
C(12)	C(13)	C(14)	120,0(9)
C(13)	C(14)	C(9)	122,2(9)
O(1)	C(15)	O(2)	126,7(9)
O(1)	C(15)	C(8)	119,3(9)
O(2)	C(15)	C(8)	114,0(7)

Vinklene er i grader. Standardavvikene estimert på den siste
20 desimalen er i parenteser.

Tabell IX

Vinkler for konformasjon og karakteristisk dreining

(1)	(2)	(3)	(4)	vinkel
C(7A)	S(1)	C(2)	C(3)	-1,1(9)
S(1)	C(2)	C(3)	C(3A)	0,9(12)
C(7A)	C(3A)	C(3)	C(2)	0,0(12)
C(4)	C(3A)	C(3)	C(2)	177,1(8)
C(7A)	C(3A)	C(4)	N(5)	-19,7(11)
C(3)	C(3A)	C(4)	N(5)	163,4(8)
C(6)	N(5)	C(4)	C(3A)	50,2(8)
C(8)	N(5)	C(4)	C(3A)	175,7(7)
C(4)	N(5)	C(6)	C(7)	-67,3(8)
C(8)	N(5)	C(6)	C(7)	165,0(6)
N(5)	C(6)	C(7)	C(7A)	47,8(9)
C(3)	C(3A)	C(7A)	C(7)	-179,1(8)
C(4)	C(3A)	C(7A)	C(7)	3,8(13)

TABELL IX (forts.)

Vinkler for konformasjon og karakteristisk dreining

(1)	(2)	(3)	(4)	vinkel
C(3)	C(3A)	C(7A)	S(1)	-0,8(9)
C(4)	C(3A)	C(7A)	S(1)	-177,9(6)
C(6)	C(7)	C(7A)	C(3A)	-17,6(12)
C(6)	C(7)	C(7A)	S(1)	164,3(6)
C(2)	S(1)	C(7A)	C(3A)	1,1(7)
C(2)	S(1)	C(7A)	C(7)	179,4(8)
C(6)	N(5)	C(8)	C(9)	68,9(8)
C(4)	N(5)	C(8)	C(9)	-56,3(10)
C(6)	N(5)	C(8)	C(15)	-163,2(6)
C(4)	N(5)	C(8)	C(15)	71,6(8)
N(5)	C(8)	C(9)	C(14)	81,4(9)
C(15)	C(8)	C(9)	C(14)	-47,2(10)
N(5)	C(8)	C(9)	C(10)	-97,3(9)
C(15)	C(8)	C(9)	C(10)	134,2(8)
C(14)	C(9)	C(10)	C(11)	1,9(12)
C(8)	C(9)	C(10)	C(11)	-179,4(8)
C(14)	C(9)	C(10)	Cl(1)	176,9(6)
C(8)	C(9)	C(10)	Cl(1)	-4,4(11)
C(9)	C(10)	C(11)	C(12)	-2,6(14)
Cl(1)	C(10)	C(11)	C(12)	-177,8(8)
C(10)	C(11)	C(12)	C(13)	3(2)
C(11)	C(12)	C(13)	C(14)	-2(2)
C(12)	C(13)	C(14)	C(9)	1,1(14)
C(10)	C(9)	C(14)	C(13)	-1,1(12)
C(8)	C(9)	C(14)	C(13)	-179,9(8)
C(16)	O(2)	C(15)	O(1)	-4,3(13)
C(16)	O(2)	C(15)	C(8)	174,5(8)
C(9)	C(8)	C(15)	O(1)	-54,0(10)
N(5)	C(8)	C(15)	O(1)	176,0(7)
C(9)	C(8)	C(15)	O(2)	127,1(7)
N(5)	C(8)	C(15)	O(2)	-2,8(9)

Vinklene er i grader. Standardavvikene estimert på den siste desimalen er i parenteser.

5 Tegnet er positivt dersom, når man ser fra atom 2 til atom 3, atom 1 vil legge seg oppå atom 4 gjennom en bevegelse med urviserne.

Røntgenkrystallografistudier, særlig krystallografidataene i tabell I, atom-koordinatene i tabell VI, bindingslengden i 10 tabell VII, vinklene mellom bindingene i tabell VIII og de karakteristiske dreiningsvinklene i tabell IX gir bevis på den foreslåtte struktur som illustrert i fig. 5 og 6.

Undersøkelser under et mikroskop viste at krystallene av den 15 nye Form 2 er morfologisk forskjellige fra dem til Form 1.

Krystallene av Form 1 eksisterer i form av irregulære plater, mens krystallene av Form 2 eksisterer i form av agglomerater.

20 I kraft av dens lave elektrostatistitet sammenlignet med den til Form 1, er den derfor særlig egnet for fremstilling av farmasøytisk preparater for behandling av en hvilken som helst sykdom hvor et anti-trombotisk middel er indikert.

25 Således, ifølge et annet av aspektene, vedrører den foreliggende oppfinnelse også farmasøytiske preparater som inneholder, som aktiv bestanddel, clopidogrel-hydrogensulfat Form 2 som er kjennetegnet ved en pulver-røntgendiffraksjonsprofil som illustrert i tabell I, i kombinasjon med minst ett 30 farmasøytisk hjelpestoff.

Clopidogrel-hydrogensulfat Form 2 ifølge oppfinnelsen er foretrukket utformet i farmasøytiske preparater for oral administrering som inneholder 75 mg aktiv bestanddel per 35 doseringsenhet, i form av en blanding med minst ett farmasøytisk hjelpestoff.

Når et fast preparat i form av tabletter fremstilles, blandes den prinsipale aktive bestanddel med en farmasøytisk bærer,

som gelatin, stivelse, laktose, magnesiumstearat, talkum, gummi arabicum og lignende. Tablettene kan belegges med sukrose eller andre passende substanser eller de kan alternativt prosessere slik at de har en forlenget eller
5 utsatt aktivitet eller de frigjør kontinuerlig en forhåndsbestemt mengde av aktiv bestanddel.

Et preparat i form av gelatinkapsler oppnås ved å blande den aktive bestanddel med et fortynningsmiddel og helle den opp-
10 nådde blanding inn i myke eller harde gelatinkapsler.

Pulverne eller granulene som er dispergerbare i vann kan inneholde den aktive bestanddel i form av en blanding med dispersjonsmidler eller fuktemidler, eller suspensjonsmidler,
15 som polyvinylpyrrolidon, såvel som søtningsstoffer eller smakskorrigerende midler.

Dersom det er ønskelig å utforme den aktive bestanddel for rektal administrering, anvendes stikkpiller som fremstilles
20 med bindemidler som smelter ved rektumtemperaturen, f.eks. kakaosmør eller polyetylenglykol.

For parenterale administreringer anvendes vandige suspensjoner i form av saltoppløsninger eller sterile og injiserbare oppløsninger.
25

Den aktive bestanddel kan også utformes som mikrokapsler, eventuelt med én eller flere bærere eller tilsetningsstoffer.

30 De etterfølgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen.

**Fremstilling av metyl (+)-(S)- α -(2-klorfenyl)-4,5,6-7-tetrahydro-
tieno[3,2-c]pyridinyl-5-acetatkamfersulfonat**

35 400 kg racemisk metyl α -(2-klorfenyl)-4,5,6-7-tetrahydro-
tieno[3,2-c]pyridinyl-5-acetathydroklorid og 1840 kg diklor-
metan innføres i en omrørt reaktor. 1200 kg av en vandig 8 %
natriumbikarbonatoppløsning tilsettes deretter sakte. Etter
bunnfelling konsentreres den organiske fase under vakuum.

Konsentrasjonsresten fortynnes med 1000 liter aceton. En oppløsning av 154 kg 1 R-10 kamfersulfonsyre i 620 liter aceton tilsettes ved 20 - 25 °C. Metyl α -(2-klorfenyl)-4,5,6-7-tetrahydrotieno[3,2-c]pyridinyl-5-acetatkamfer-
5 sulfonat avkjøles og krystalliseres med anvendelse av kimkrystall, om nødvendig. Når krystalliseringen er rikelig, oppvarmes blandingen med tilbakeløp og avkjøles til 25 °C. Krystallene filtreres deretter og vaskes med aceton og tørkes deretter under redusert trykk. 196 kg metyl (+)-(S)- α -(2-
10 klorfenyl)-4,5,6-7-tetrahydrotieno[3,2-c]pyridinyl-5-acetat-kamfersulfonat oppnås således, som er et utbytte på 33 %.

Fremstilling av clopidogrel-hydrogensulfat Form 2.

15 EKSEMPEL 1A

1200 kg clopidogrel-kamfersulfonat fremstilt som indikert i det foregående innføres i en 6000-liters reaktor, under nitrogen. 2345 liter diklormetan tilsettes og reaksjons-
20 blandingen omrøres i 30 minutter til 1 time. Deretter innføres en oppløsning av 214,5 kg kaliumkarbonat oppløst i 1827 liter deionisert vann. Den organiske fase trekkes ut og den vandige fase vaskes flere ganger med diklormetan. De organiske faser kombineres og konsentreres under vakuum.
25 Aceton tilsettes til konsentratet og blandingen filtreres på en filterpatron på 0,1 μ til 1 μ . Acetonoppløsningen (3033 liter) inneholdende basen innføres i en reaktor under nitrogen og 264,8 kg av en 80 % svovelsyreoppløsning tilsettes deretter ved 20 °C.

30

Løsningsmidlet avdestilleres, blandingen avkjøles til en temperatur fra 0 til -5 °C og krystallene separeres ved filtrering på en Büchnertrakt for å oppnå, etter tørking, 779,1 kg clopidogrel-hydrogensulfat Form 1, sm.p. = 184 $\pm$ 3
35 °C.

De oppnådde vandige acetonholdige modervæsker med en temperatur på mindre enn 40 °C frigjør deretter, etter 3 til

6 måneder, krystaller av clopidogrel-hydrogensulfat Form 2, sm.p. = 176 ± 3 °C.

EKSEMPEL 1B

5

1200 kg clopidogrel-kamfersulfonat fremstilt som indikert i det foregående innføres i en 6000-liters reaktor under nitrogen, 2345 liter diklometan tilsettes og reaksjonsblandingen omrøres i fra 30 minutter til 1 time. Deretter innføres en oppløsning av 214,5 kg kaliumkarbonat oppløst i 1827 liter deionisert vann. Den organiske fase trekkes ut og den vandige fase vaskes flere ganger med diklormetan. De organiske faser kombineres og konsentreres under vakuum. Aceton tilsettes til konsentratet og blandingen filtreres på en filterpatron på fra 0,1 μ til 1 μ . Acetonoppløsningen (3033 liter) inneholdende basen innføres i en reaktor under nitrogen og 264,8 kg av en 96 % svovelsyreoppløsning tilsettes deretter ved 20 °C.

Løsningsmidlet avdestilleres, blandingen avkjøles til en temperatur fra 0 til -5 °C og krystallene separeres ved filtrering på en Büchnertrakt for å oppnå, etter tørking, 785,3 kg clopidogrel-hydrogensulfat Form 1, sm.p. = 184 ± 3 °C.

25

De oppnådde vandige-acetonholdige modervæsker frigjør deretter, etter 3 til 6 måneder, ved en temperatur på mindre enn 40 °C, krystaller av clopidogrel-hydrogensulfat Form 2, sm.p. = 176 ± 3 °C.

30

EKSEMPEL 2

909 liter diklormetan og 405 kg metyl (+)-(S)- α -(2-klorfenyl)-4,5,6-7-tetrahydrotieno[3,2-c]pyridinyl-5-acetatkamfersulfonat innføres i en reaktor. Kamfersulfonsyren ekstraheres med en vandig oppløsning av 80 kg kaliumkarbonat i 680 liter vann. Den organiske fase vaskes deretter med vann. Diklormetanen konsentreres og konsentrasjonsresten tas opp i 1140 liter aceton. 100 kg 96 % svovel-

syre tilsettes deretter ved 20 °C. Blandingen podes med 0,3 kg clopidogrel-hydrogensulfat Form 2 oppnådd i henhold til eksempel 1A eller 1B. Clopidogrel-hydrogensulfatet utkrySTALLISERES. Materialet filtreres og vaskes deretter med
5 acetone og tørkes under redusert trykk. 310 kg clopidogrel-hydrogensulfat Form 2 oppnås, som er et utbytte på 90,9 %, sm.p. = 176 ± 3 °C.

EKSEMPEL 3

10

909 liter diklormetan og 450 kg metyl (+)-(S)- α -(2-klor-fenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[3,2-c]pyridinyl-5-acetat-kamfersulfonat innføres i en reaktor. Kamfersulfonsyren ekstraheres med en vandig oppløsning av 80 kg kaliumkarbonat
15 i 680 liter vann. Den organiske fase vaskes deretter med vann. Diklormetanet konsentreres og konsentrasjonsresten tas opp i 1296 liter acetone.

Temperaturen stabiliserer seg ved 20 °C og Turrax skrues på.
20 10 % av mengden av 94 - 96 % svovelsyre (8,3 kg) tilsettes deretter i løpet av noen få minutter. Blandingen podes med 0,012 kg clopidogrel-hydrogensulfat Form 2 oppnådd ifølge eksempel 1A eller 1B. Clopidogrel-hydrogensulfonatet utkRYSTALLISERES. Reaksjonsblandingen forblir under innvirk-
25 ningen av Turrax i 45 minutter. De resterende 90 % av 94 - 96 % svovelsyren (74,6 kg) ihelless deretter i løpet av 2 timer, mens Turraxen holdes i drift. Turraxen stanses 30 minutter etter endt tilsetning av syre og blandingen omrøres i 30 minutter ved 20 °C. Den filtreres, vaskes med acetone og
30 tørkes under redusert trykk.

310 kg clopidogrel-hydrogensulfonat Form 2 oppnås, som er et utbytte på 90,9 %, sm.p. = 176 ± 3 °C.

PATENTKRAV

1. Krystallinsk (+)-(S)-polymorf av clopidogrel-hydrogensulfat (Form 2),
 5 k a r a k t e r i s e r t v e d at dens pulver-røntgendiffraktogram viser de etterfølgende karakteristiske topper uttrykt som interplanare avstander ved omtrent 4,11, 6,86, 3,60, 5,01, 3,74, 6,49, 5,66 Å.
- 10 2. Krystallinsk (+)-(S)-polymorf av clopidogrel-hydrogensulfat (Form 2) som angitt i krav 1, hvor dens infrarøde spekter utviser karakteristiske absorpsjoner som uttrykt i cm^{-1} ved: 2551, 1497, 1189 og 1029, med respektive transmittans-prosentandeler på omtrent: 43, 63,7, 18, 33,2.
- 15 3. Krystallinsk (+)-(S)polymorf av clopidogrel-hydrogensulfat (Form 2) som angitt i krav 1, som har et smeltepunkt på 176 ± 3 °C.
- 20 4. Krystallinsk polymorf av clopidogrel-hydrogensulfat (Form 2) som angitt i krav 1 og 2, som har et pulver-røntgen-diffraktogram som følger:

	d(Å)	I/I ₀
	4,11	100,0
25	6,86	61,7
	3,87	61,4
	3,60	56,3
	4,80	55,8
	5,01	44,4
30	3,74	37,9
	6,49	33,1
	5,66	29,8

5. Krystallinsk polymorf av clopidogrel-hydrogensulfat (Form
 35 2) som angitt i krav 1 og 2, som har et infrarødt spekter som følger:

Bølgelengde. (cm ⁻¹)	% transmittans
2551	43
1753	13,4
1497	63,7
1189	18
1029	33,2

10

6. Fremgangsmåte for fremstilling av (+)-(S)-clopidogrel-hydrogensulfat (Form 2) som angitt i krav 1, 2 og 3, karakterisert ved at:

de vandige acetonholdige modervæsker resulterende fra krystalliseringen av (+)-(S)-clopidogrel-hydrogensulfat Form 1 underkastes utsalting for å oppnå, etter 3 til 6 måneder, krystaller av clopidogrel-hydrogensulfat Form 2.

7. Fremgangsmåte som angitt i krav 6, hvor de vandige acetonholdige modervæsker som resulterer fra krystalliseringen av (+)-(S)-clopidogrel-hydrogensulfat Form 1 inneholder 0,3 til 1 % vann.

8. Fremgangsmåte som angitt i krav 6, hvor de vandige acetonholdige modervæsker resulterende fra krystalliseringen av (+)-(S)-clopidogrel-hydrogensulfat Form 1 inneholder opptil omtrent 10 % clopidogrel-hydrogensulfat, hvor denne mengde beregnes ut fra mengden metyl (+)-(S)- α -(2-klorfenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyridin-5-acetat-kamfersulfonat som anvendes under omdannelsen til hydrogensulfat.

9. Fremgangsmåte som angitt i ett eller flere av kravene 6 - 8, hvor de vandige acetonholdige modervæsker som resulterer fra krystalliseringen av (+)-(S)-clopidogrel-hydrogensulfat Form 1 frigjør sakte, etter en periode på fra 3 til 6 måneder, ved en temperatur på mindre enn 40 °C, clopidogrel-hydrogensulfat Form 2.

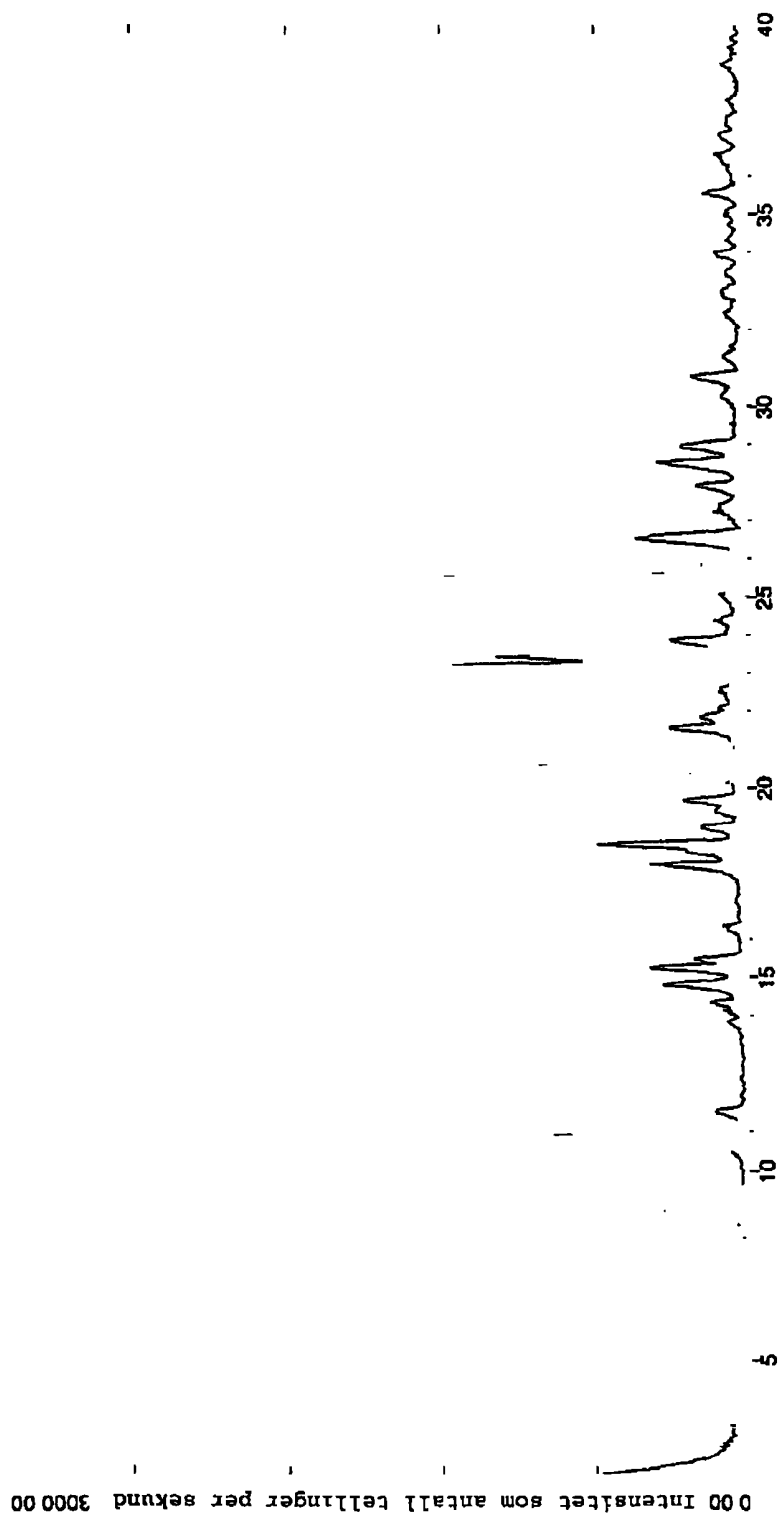
10. Fremgangsmåte for fremstilling av clopidogrel-hydrogen-sulfat Form 2 hvor:

- (a) metyl (+)-(S)- α -(2-klorfenyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno-
[3,2-c]pyridinyl-5-acetatkamfersulfonat oppløses i et
5 organisk løsningsmiddel,
 - (b) kamfersulfonsyre ekstraheres med en vandig alkalisk
oppløsning av kaliumkarbonat og vaskes med vann,
 - (c) den organiske fase konsentreres under redusert trykk og
konsentrasjonsresten tas opp i aceton,
- 10 k a r a k t e r i s e r t v e d at 94 - 96 % svovelsyre
tilsettes og at blandingen podes med clopidogrel-hydrogen-
sulfat Form 2, produktet krystalliseres, blandingen avkjøles,
filtreres og krystallene vaskes og tørkes deretter under
redusert trykk til å gi clopidogrel-hydrogensulfat Form 2.

15

11. Farmasøytisk preparat,

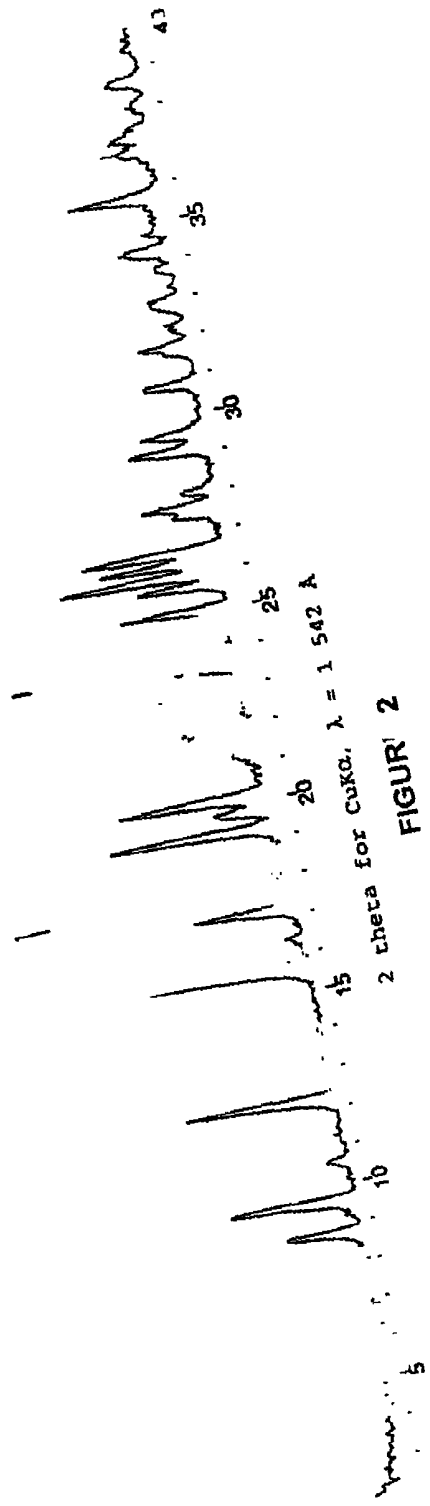
- k a r a k t e r i s e r t v e d at det som aktiv bestand-
del inneholder Form 2-polymorfen av clopidogrel-hydrogen-
sulfat som angitt i krav 1 i kombinasjon med minst ett
20 farmasøytisk hjelpestoff.



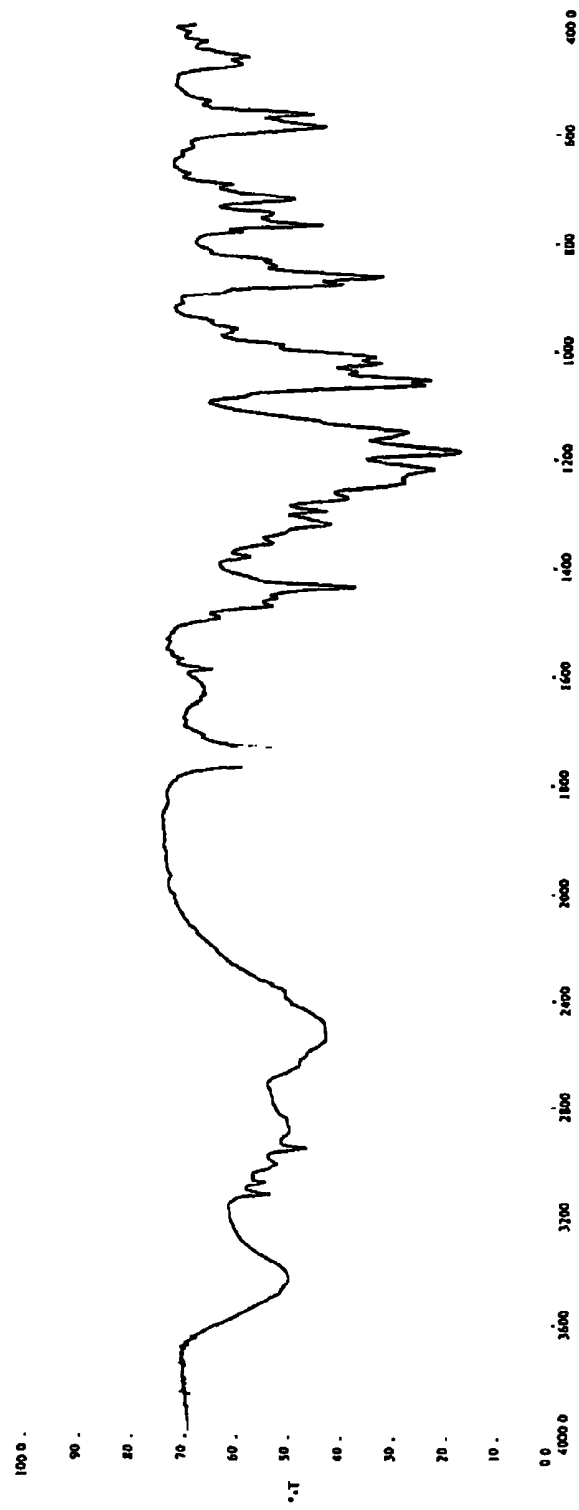
2 theta for CuK α , λ = 1 542 Å

FIGUR 1

000 Intensitet som antall tellinger per sekund 2000 00

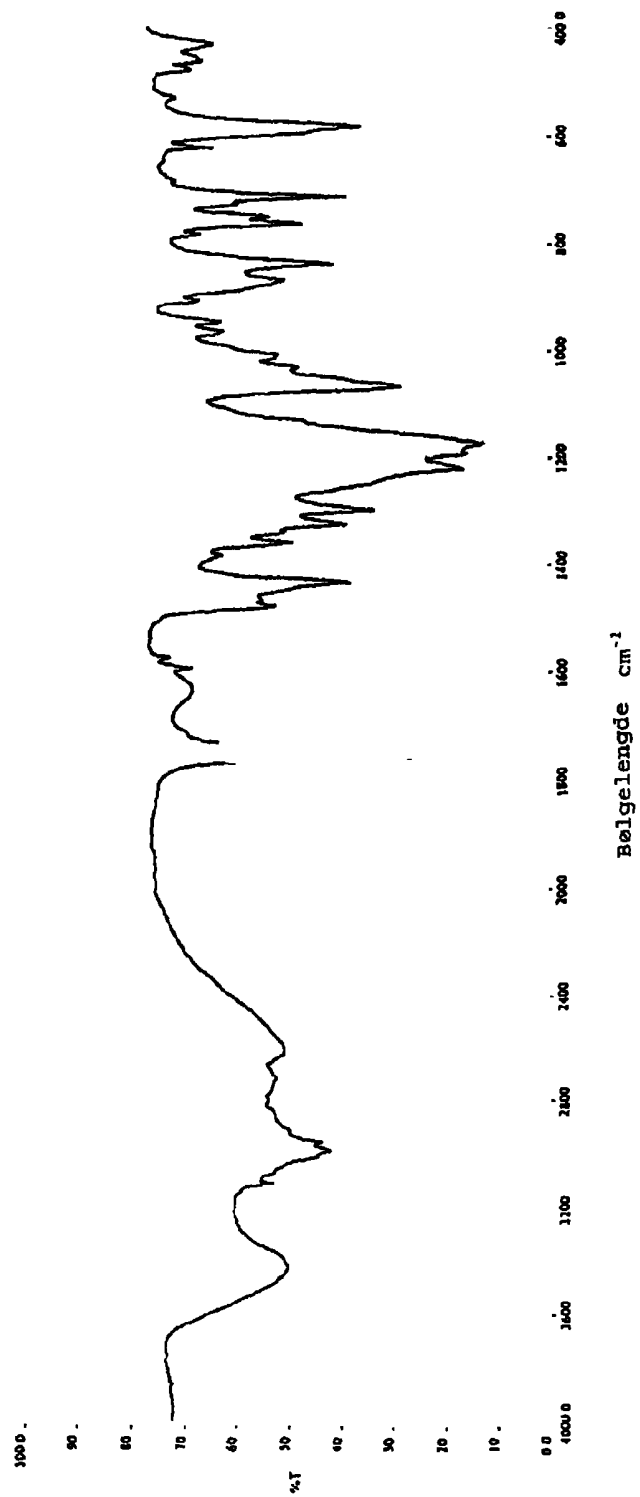


FIGUR 2

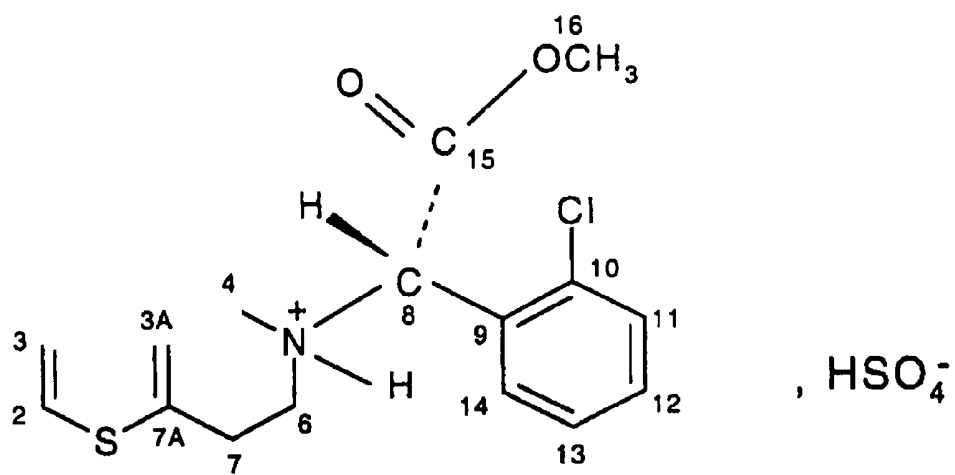


Bølgelengde cm^{-1}

FIGUR 3



FIGUR 4



FIGUR 5

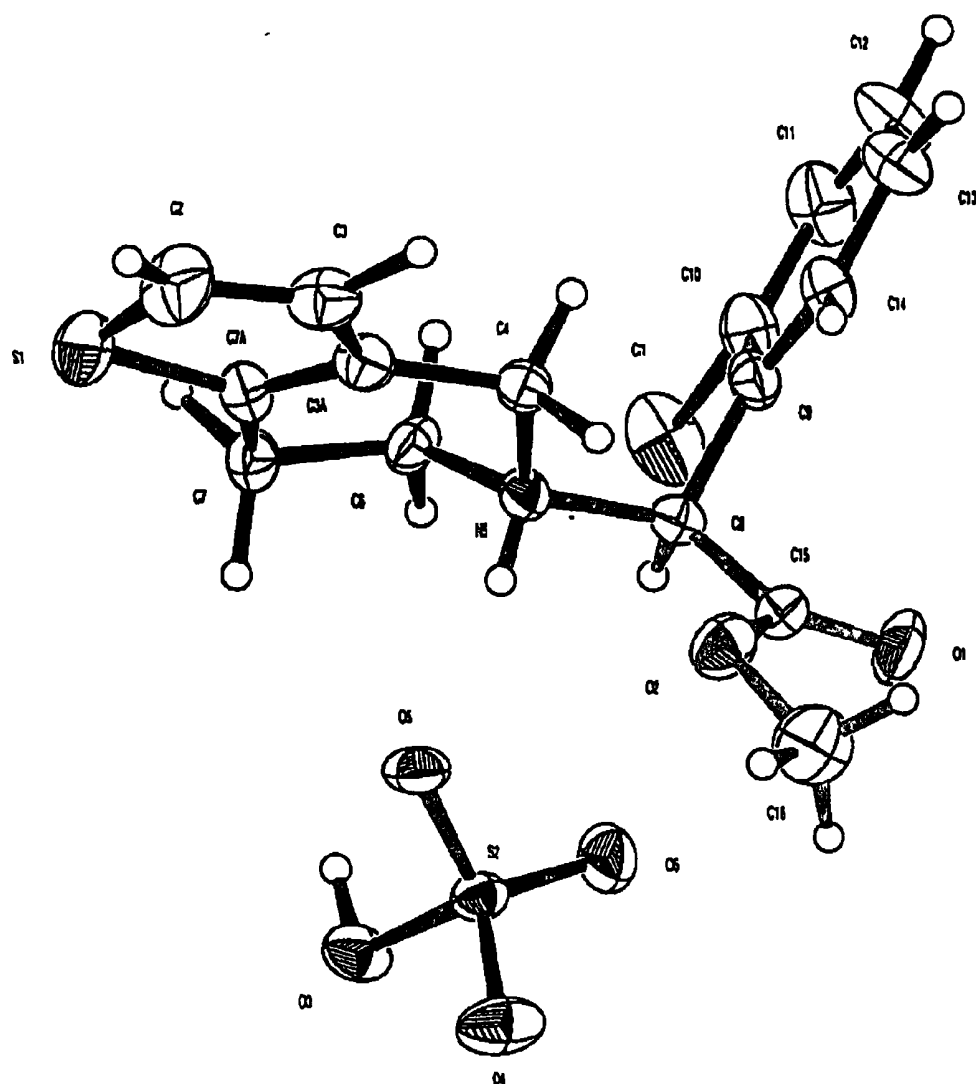
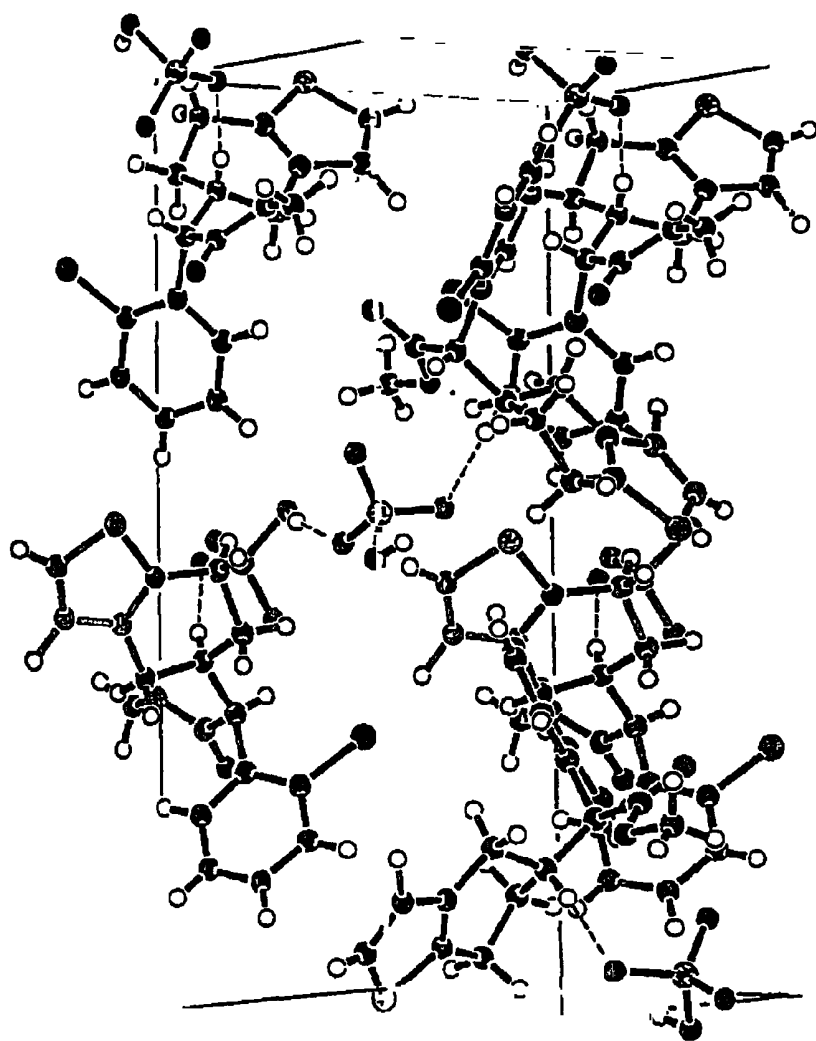


FIGURE 6



FIGUR 7