

(11) Número de Publicação: **PT 1589019 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 495/04 (2007.10) **C07D 333/20** (2007.10)
C07C 211/08 (2007.10) **C07C 209/68** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2004.04.20**

(30) Prioridade(s):

(43) Data de publicação do pedido: **2005.10.26**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.08.13**
197/2008

(73) Titular(es):

RATIOPHARM GMBH
GRAF-ARCO-STRASSE 3 89079 ULM DE

(72) Inventor(es):

JAROSLAV FRANTISEK CZ
JIRI STOHANDL CZ
WINFRIED NESS CZ

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

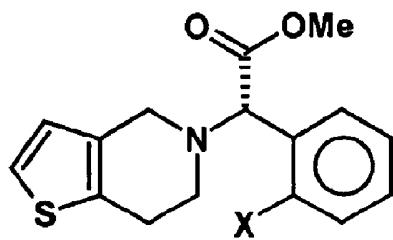
(54) Epígrafe: **PROCESSO ESTEREOSELECTIVO PARA A PREPARAÇÃO DE CLOPIDOGREL**

(57) Resumo:

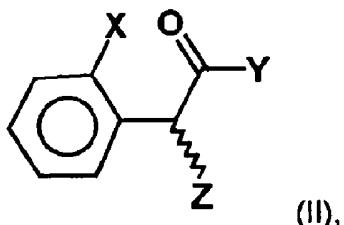
RESUMO

"PROCESSO ESTEREOSELECTIVO PARA A PREPARAÇÃO DE CLOPIDOGREL"

A invenção refere-se a processos para a preparação de um composto da fórmula geral (Ia)



na qual X representa um átomo de halogéneo, ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que se transforma um composto da fórmula (II)



na qual X está definido como anteriormente e Y e Z representam, respectivamente, independentemente um do outro, um grupo abandonante, com um aminoálcool opticamente activo, para formar uma primeira mistura de diastereómeros.

DESCRIÇÃO

"PROCESSO ESTEREOSELECTIVO PARA A PREPARAÇÃO DE CLOPIDOGREL"

O (R)-1-(dimetilamino)-2-propanol ((R)-dimepranol) é um composto de partida preferido no processo descrito no documento EP-A 1589019 para a preparação de clopidogrel. M.M.-L. CHAM e J.B. ROBINSON divulgam em J. MED. CHEM., vol. 17, nº. 10, 1974, páginas 1057-60, um processo para a preparação de (R)-dimepranol, no qual é possível preparar o aminoálcool racémico (\pm)-1-dimetilaminopropan-2-ol, utilizando-se ácido D-(+)-tartárico, por transformação e subsequente recristalização.

Verificou-se, de acordo com a invenção, que também é possível obter (R)-dimepranol, de um modo simples, por resolução óptica do aminoálcool racémico correspondente, com ácido di-O-benzoíl-L-(-)-tartárico. Tal facto aumenta a eficiência do processo para a preparação de clopidogrel.

O aminoálcool (R)-dimepranol opticamente activo pode ser, com efeito, obtido comercialmente, descobriu-se, contudo, de acordo com a invenção, um processo com o qual é possível preparar de forma fácil e económica o aminoálcool opticamente activo a partir do aminoálcool racémico. Para o efeito, dissolvem-se 0,5 equivalentes de ácido dibenzoíl-L-tartárico com um equivalente do álcool racémico num solvente adequado, tal como um alcanol C₁-C₄, em particular etano. Forma-se, neste caso, o correspondente derivado de ácido dibenzoíl-L-tartárico do R(-)dimepranol. Acidifica-se a solução depois com um ácido

mineral aquiral, p.ex. ácido clorídrico. Por este meio, forma-se o sal (p. ex. o sal de cloridrato) com o enantiómero oposto do dimepranol, o S(+)dimepranol que é, por esse meio, mantido em solução. Eventualmente após inoculação, o derivado de ácido dibenzoíl-L-tartárico do R(-)dimepranol precipita como produto cristalino, enquanto o sal de S(+)dimeparanol permanece em solução. A partir do sal precipitado, pode obter-se, de modo em si conhecido, a base (R)-dimepranol livre por transformação com uma base adequada, tal como hidróxido de sódio ou de potássio, num solvente adequado, tal como um álcool, em particular em etanol. Numa forma de realização alternativa, pode converter-se também, p. ex., o derivado de ácido dibenzoíl-L-tartárico do R-dimepranol, por tratamento com cloreto de hidrogénio seco, no cloridrato de R-dimepranol, que pode ser utilizado adicionalmente como tal ou na forma básica, após tratamento com uma base adequada.

Através do processo de acordo com a invenção reduz-se a quantidade necessária em ácido dibenzoíl-L-tartárico, o que torna o processo muito eficiente. O produto obtido tem ainda uma levada pureza óptica, e não são necessárias, em regra, múltiplas recristalizações.

O exemplo seguinte explica a invenção.

Exemplo 1

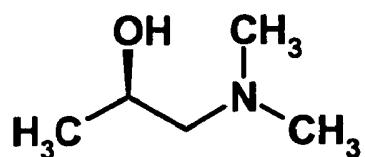
(R)-1-(dimetilamino)-2-propanol ((R)-dimepranol)

Misturou-se uma solução de 190 g de ácido dibenzoíl-L-tartárico em 1200 mL de etanol com 103 g de 1-(dimetilamino)-2-propanol. Acidificou-se a solução originada com 36 mL de ácido clorídrico a 36% e inoculou-se. Após se deixar em repouso durante a noite, separou-se o produto cristalino por filtração, lavou-se com etanol frio e éter dietílico e secou-se. Recristalizou-se (R)-1-(dimetilamino)-2-propanoldibenzoil-L-tartrato bruto a partir de 2700 mL de etanol quente e o rendimento perfez 187 g de sal diastereomérico puro. Dissolveu-se o sal em 1000 mL de solução de hidróxido de sódio a 20% frio e extraiu-se em diclorometano. Secou-se o extracto, filtrou-se, concentrou-se por evaporação e purificou-se o óleo restante por destilação à pressão atmosférica. O produto separou-se por destilação a 122 – 124 °C e o rendimento perfez 46 g de (R)-dimepranol (45% relativamente ao racemato de partida), $[\alpha_D^{20}]$ -27°.

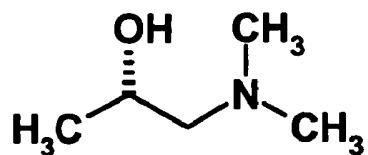
Lisboa, 25 de Setembro de 2008

REIVINDICAÇÕES

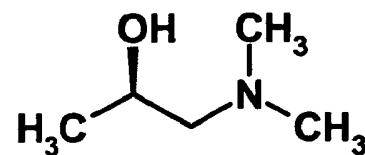
1. Processo para a preparação do composto



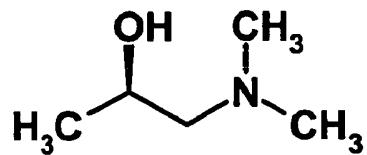
no qual se transforma uma mistura dos compostos



e



com ácido L-(-)-di-O-benzoíl-L-(-)-tartárico (L-(-)-DBTA)
e se separa o sal de L-(-)-DBTA do composto



Lisboa, 25 de Setembro de 2008