

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13.01.2004**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.06.2005**
(Věstník č. 6/2005)

(21) Číslo dokumentu:

2004-61

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 495/04

A 61 K 31/4365

A 61 P 7/02

\\C 07 D 495/04, C 07 D 333:04, C 07 D 221:00)

(71) Přihlašovatel:

Zentiva, a.s., Praha 10, CZ

(72) Původce:

Hájíček Josef, Praha, CZ

Pihera Pavel, Praha, CZ

Štěpánková Hana, Český Brod, CZ

(74) Zástupce:

JUDr. Ing. Michal Guttmann, Nad Štolou 12, Praha 7,
17000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Klopidoğrel hydrobromid v krystalické formě I
a způsob jeho přípravy**

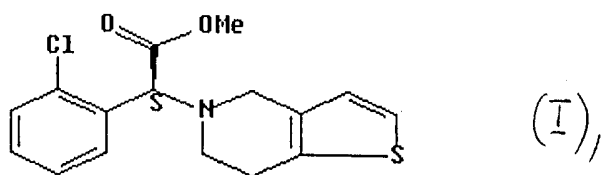
(57) Anotace:

Klopidoğrel hydrobromid v krystalické formě I je charakterizovaný RTG difrakčním záznamem s charakteristickými mezirovinnými vzdálenostmi d 0,401; 0,439 a 0,317 nm a dále je charakterizovaný pásy v infračerveném spektru 1743, 1421, 1237, 760 a 728 cm⁻¹. Způsob přípravy klopidoğrelu hydrobromidu krystalické formy I spočívá v tom, že se klopidoğrel báze rozpuštěná v toluenu sráží koncentrovaným roztokem kyseliny bromovodíkové.

Klopido­gre­l hydrobromid v krystalické formě I a způsob jeho přípravy

Vynález se týká nové krystalické formy hydrobromidu (alfa S) methylesteru kyseliny alfa-(2-chlorfenyl)-6,7-dihydro-thieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-octové (dále klopidogrel hydrobromid), která je charakterizována rentgenografickou (RTG) difrakcí a infračerveným spektrem, a způsobu její přípravy.

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



je antitrombikum, které bylo popsáno v patentu CZ 274 420 (EP 281 459), kde byly rovněž prokázány jeho účinky na snížení krevní srážlivosti u jednotlivých solí této látky. Současně prodávané farmaceutické přípravky na bázi klopidoogrelu obsahují tuto účinnou látku ve formě hydrogensulfátové soli (anion 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 klopidogrelu 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 srazí 48% kyselinou bromovodíkovou. Usušením takto získané sraženiny vzniknou krystaly s tání 111 °C.

V citovaném patentu je rovněž posouzena toxicita hydrobromidu, která je dokonce o něco nižší než u dnes používaného hydrogensulfátu (LD_{50} klopido-grelu hydrogen sulfátu je 2591 mg a LD_{50} klopido-grelu hydrobromidu je 4268 mg).

Podstata vynálezu

Nová krystalická forma klopido-grelu hydrobromidu I je charakterizována mezirovinnými vzdálenostmi, zjištěnými RTG difrakcí, d 0,401 nm; 0,439 nm a 0,317 nm nebo infračerveným spektrogramem s pásy 1743, 1421, 1237, 760 a 728 cm^{-1} .

Krystalickou formu I lze získat z roztoku báze v toluenu srážením se 48% kyselinou bromovodíkovou. Tímto postupem vzniká nejprve olejovitá emulze hydrobromidu v toluenu, která však dalším mícháním přechází na krystalickou hmotu. Míchání lze provádět za teploty místnosti, je však možno i teplotu postupně snižovat.

Výhodný postup přípravy krystalické formy I spočívá v tom, že k roztoku 5 až 15 % klopido-grelu báze v toluenu přidá 48% roztok kyseliny bromovodíkové ve vodě, přičemž molární poměr klopido-grelu báze a bromovodíku je 1 : 0,9 až 1,5.

Teplota

Bo^áh tání této formy je obtížně reprodukovatelný a identifikace selhává. Pohybuje se v rozmezí od asi 113 do 140 °C.

Přehled obrázků na přiložených výkresech

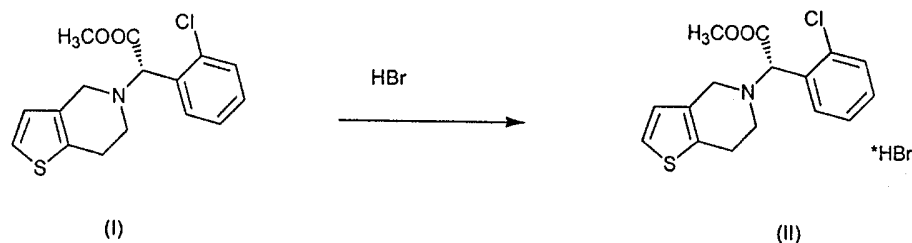
Obrázek 1 znázorňuje infračervené spektrum klopido-grelu hydrobromidu formy I.

Obrázek 2 znázorňuje RTG difraktogram klopido-grelu hydrobromidu formy I.

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

Příklady provedení vynálezu

Schéma



Příklad 1

6,88 g (0,02137 mol) klopido-grelu báze vzorce (I) se rozpustí ve 100 ml toluenu za teploty místnosti. K tomuto roztoku se při této teplotě přikape 2,25 ml 48% HBr. Z roztoku vypadla olejovitá hmota, která po 4 hodinách míchání za teploty místnosti zkrystalovala. Vzniklé krystaly byly odsáty a promyty toluenem. Po sušení na vzduchu bylo získáno 6,66 g nažloutlých krystalů hydrobromidu vzorce (II) (77,4 %) o teplotě tání 120 až 134 °C. Vzniklé krystaly byly charakterizovány RTG difraktogramem (Obr. 2) a IČ spektrem jako krystalová forma I (Obr. 1).

Vzniklé krystaly poskytly RTG difraktogram:

$[1 \cdot 10^{-10} \text{ m}]$

2θ [deg]	d [Å]	I	I/I ₀
10,65	9,64	71,07	16,65
11,53	8,90	66,64	15,61
14,70	6,99	250,69	58,73
16,30	6,31	103,94	24,35
18,70	5,50	227,88	53,39
19,56	5,27	92,56	21,68
21,12	4,88	113,71	26,64
22,11	4,66	63,85	14,96
23,06	4,47	96,56	22,62
23,52	4,39	422,71	99,03
24,08	4,29	256,23	60,03
25,26	4,09	108,85	25,50
25,79	4,01	426,86	100,00
26,18	3,95	61,00	14,29
27,40	3,78	150,10	35,16
28,39	3,65	196,78	46,10
28,90	3,58	116,94	27,40
29,86	3,47	90,02	21,09

30,94	3,35	154,84	36,27
32,73	3,17	337,56	79,08
33,37	3,12	287,31	67,31
36,33	2,87	73,66	17,26
36,76	2,84	98,37	23,05
37,71	2,77	147,66	34,59
39,12	2,67	120,60	28,25

Příklad 2

21,48 g (0,0667 mol) klopidoogrelu báze vzorce (I) bylo rozpuštěno za teploty místnosti v 312 ml toluenu. Vzniklý roztok se za míchání ochladí v lázni voda + led na teplotu +5 °C. Za této teploty se v roztoku přikape během 10 minut 7 ml 48% HBr. Reakční směs se pak temperuje na teplotu 18 až 20 °C a při ní se míchá 3 hodiny. Vzniklé krystaly se odsají, promyjí toluenem a suší při teplotě místnosti na vzduchu. Získá se 19,46 g (72,4 %) nažloutlých krystalů hydrobromidu vzorce (II) o teplotě tání 113-120 °C. Vzniklé krystaly byly charakterizovány RTG difraktogramem a IČ spektrem jako krystalová forma I.

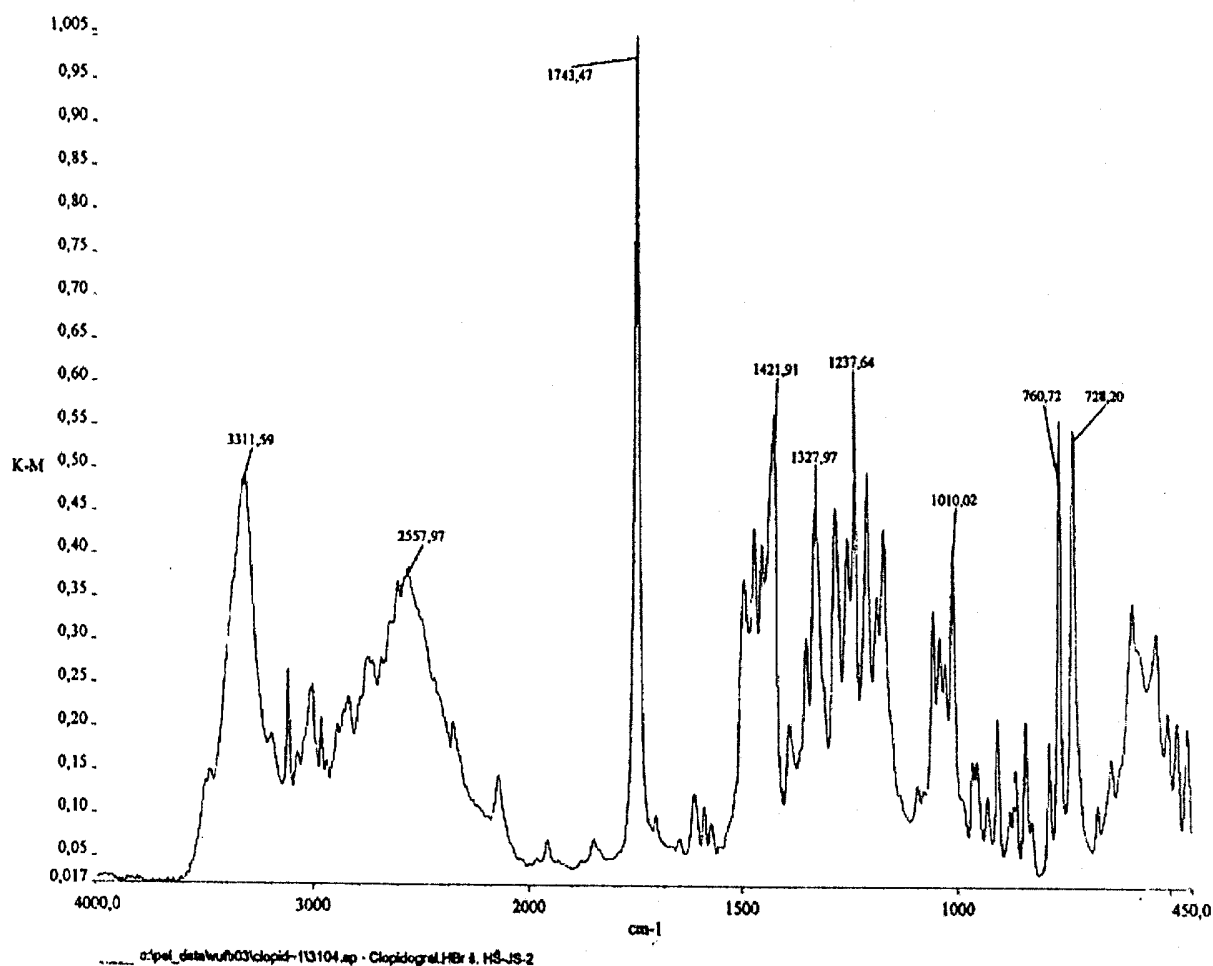
Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku.

PATENTOVÉ NÁROKY

2004-61
Tisk

1. Klopido~~g~~rel hydrogenbromid v krystalické formě I, charakterizovaný RTG difrakčním záznamem s charakteristickými mezirovinnými vzdálenostmi d 0,401; 0,439 a 0,317 nm.
2. Klopido~~g~~rel hydrobromid v krystalické formě I podle nároku 1, charakterizovaný mezirovinnými vzdálenostmi d 0,312; 0,699; 0,55; 0,429 a 0,365 nm.
3. Klopido~~g~~rel hydrobromid v krystalické formě I podle nároku 1 nebo 2, charakterizovaný pásy v infračerveném spektru 1743, 1421, 1237, 760 a 728 cm^{-1} .
4. Způsob přípravy klopido~~g~~relu hydrobromidu krystalické formy I podle nároků 1 až 3, *vyznačující se tím, že se klopido~~g~~rel báze rozpuštěná v toluenu sráží koncentrovaným roztokem kyseliny bromovodíkové.*
5. Způsob přípravy klopido~~g~~relu hydrobromidu krystalické formy I podle nároku 4, *vyznačující se tím, že se po vysrážení vzniklá olejovitá hmota míchá s toluenem po dobu potřebnou ke vzniku krystalu.*
6. Způsob přípravy klopido~~g~~relu hydrobromidu krystalické formy I podle nároku 4, *vyznačující se tím, že se k roztoku 5 až 15 % klopido~~g~~relu báze v toluenu přidá 48% roztok kyseliny bromovodíkové ve vodě, přičemž molární poměr klopido~~g~~relu báze a bromovodíku je 1 : 0,9 až 1,5.*

IČ spektrum – klopido­gel hydrobromid krystalová forma I

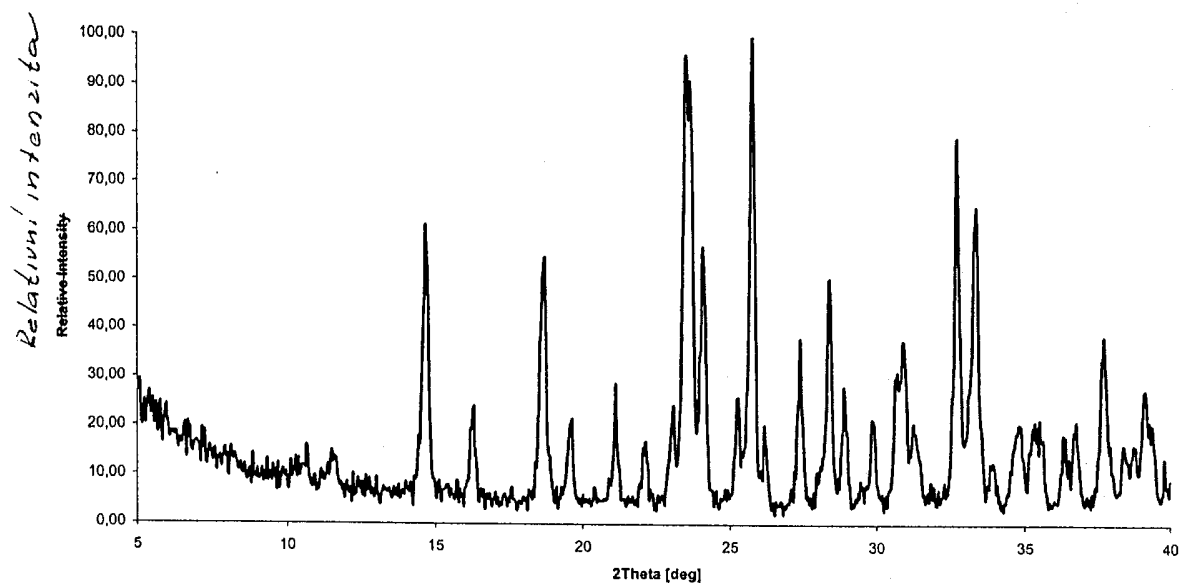


Obr. 1

2004-61

Tisk

Clopidogrel HBr - Form I.



Obr. 2