



УКРАЇНА

(19) UA (11) 86772 (13) C2
(51) МПК
C07D 495/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

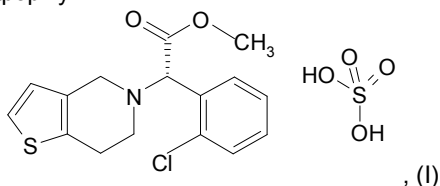
ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОЛІМОРФНОЇ ФОРМИ 1 МЕТИЛ-(S)-(+)-(2-ХЛОРФЕНІЛ)-2-(6,7-ДИГІДРО-4Н-ТІЄНО[3,2-с]ПІРИДИН-5-ІЛ)АЦЕТАТУ ГІДРОСУЛЬФАТУ

1

2

(21) а200600917
(22) 30.06.2004
(24) 25.05.2009
(86) РСТ/HU2004/000070, 30.06.2004
(31) Р 0302028
(32) 02.07.2003
(33) HU
(31) Р 0401272
(32) 23.06.2004
(33) HU
(46) 25.05.2009, Бюл.№ 10, 2009 р.
(72) КЪОТАЙ НАДЪ ПЕТЕР, СІМІГ ДЬЮЛА, БАР-КОСІ ЙОЖЕФ, ГРЕГОР ТАМАШ, ФАРКАШ БЕЛА, ВЕРЕЦКЕНЕ ДОНАТ ДЬЙОРДЪ, НАДЪ КАЛЬМАН, КЪОРТВЕЛЬЕШІ ДЬЮЛАНЕ, СЕНТ-КІРАЛЛЪ ЖУЖАННА
(73) ЕГІШ ДЬЙОДЪСЕРДЬЯР РТ.
(56) WO 03/051362 A, 26.06.2003
WO 99/65915 A, 23.12.1993
EP 0281459 A, 07.09.1988
(57) 1. Спосіб одержання поліморфної форми 1 метил-(S)-(+)-(2-хлорфеніл)-2-(6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]піридин-5-іл)ацетату гідросульфату формули



при якому

а) розчиняють клопідогрель у формі основи в розчиннику, що містить галоген, кетон або 2-пропанол, додають до отриманої суміші сірчаної кислоти чи суміші сірчаної кислоти і розчинника, що містить галоген, кетон або 2-пропанол чи простий ефір, насичений вуглеводень або аліфатичний складний ефір, додають дану отриману суміш, що містить клопідогрель гідросульфату, до суміші простого ефіру, насиченого вуглеводню або аліфатичного складного ефіру із клопідогрелем гідросульфату поліморфної форми 1 у вигляді суспензії;

чи

б) розчиняють клопідогрель у формі основи в суміші розчинників, що містять галоген, кетон або 2-пропанол і простий ефір, насичений вуглеводень або аліфатичний складний ефір, додають в цей розчин поліморфну форму 1 клопідогрелю гідросульфату, далі додають до отриманої суміші сірчаної кислоти чи суміші сірчаної кислоти з розчинником, що містить галоген, кетон або 2-пропанол і/або простий ефір, насичений вуглеводень або аліфатичний складний ефір.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що додатково промивають і сушать отриманий осад після фільтрування.

3. Спосіб за будь-яким з пп. 1-2, який відрізняється тим, що як розчинники, що містять галоген, переважно використовують розчинники, що містять хлор, більш переважно дихлорметан, а як кетон переважно використовують нижчі алкілкетони, більш переважно ацетон.

4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який відрізняється тим, що як розчинник, що являє собою простий ефір, використовують діетиловий ефір, тетрагідрофуран чи діізопропіловий ефір, переважно діізопропіловий ефір.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, який відрізняється тим, що розчиняють клопідогрель у формі основи в дихлорметані, охолоджують отриману суміш до 0°C при перемішуванні, додають до цього розчину 96%-ної (мас./мас.) сірчаної кислоти, додають отриману суміш до суспензії клопідогрелю гідросульфату поліморфної форми 1 у циклогексані при 8-10°C, далі фільтрують і сушать отриманий осад.

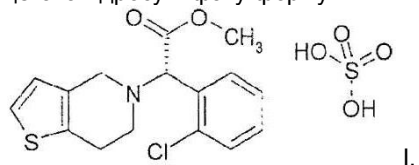
6. Спосіб за будь-яким з п. 1-4, який відрізняється тим, що розчиняють клопідогрель у формі основи в дихлорметані, охолоджують отриману суміш до 0°C при перемішуванні, додають до розчину 96%-ної (мас./мас.) сірчаної кислоти, додають отриману суміш до суспензії клопідогрелю гідросульфату поліморфної форми 1 в етилацетаті при 20°C, далі фільтрують і сушать отриманий осад.

(13) C2

(11) 86772

(19) UA

Даний винахід відноситься до нового способу одержання поліморфної форми 1 метил (S)-(+)-(2-хлорфеніл)-2-(6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]піридин-5-іл-ацетата гідросульфату формули



(8)-(+)-(2-хлорфеніл)-2-(6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]піридин-5-іл-ацетат гідросульфат є відомим інгібітором агрегації тромбоцитів, що мають міжнародну непатентовану назву клопідогрель гідросульфат.

Клопідогрель гідросульфат уперше був описаний у Європейському патенті №281459. Угорським еквівалентом цього патенту є патент №197909.

Дана сполука охарактеризована його точкою плавлення й оптичним обертанням, що складають відповідно 182°C і $[\alpha]_D^{20} = +51,61^\circ$ (с = 2,044г / 100мл, метанол). Кристалічна форма сполуки не згадується.

Поліморфні форми клопідогрель гідросульфату вперше були описані в заявці на патент Франції №98/07464. Поліморфна форма 1 зазначена як моноклінна кристалічна форма, охарактеризована дифрактограмою рентгенівських променів та інфрачервоним спектром.

Точка плавлення й оптичне обертання поліморфної форми 1 складають 184°C і $[\alpha]_D^{20} = +55,1^\circ$ (с = 1,891 г/100 мл, метанол) відповідно. На основі цих даних автори встановили, що поліморфна форма, описана в Європейському патенті №281459, є поліморфною формою 1. У заявці на патент Франції №98/07464 ромбічна поліморфна форма 2 охарактеризована точкою плавлення, що складає 176°C.

Відповідно до згаданого Європейського патенту, поліморфну форму 1 одержують, додаючи 30% сірчану кислоту до розчину основи клопідогреля в ацетоні в еквімолярній кількості при 20°C. Розчинник частково випарюють, залишок прохолоджують до 0 - 5°C і осад відфільтровують.

Поліморфну форму 2 осаджують із фільтрату, який одержують в процесі отримання поліморфної форми 1, яку зберігають при температурі нижче 40°C протягом 3-6 місяців.

Відповідно до вищезгаданого документу, поліморфну форму 2 також можна одержати, розчиняючи клопідогрель у формі основи в ацетоні, додаючи потім 80% сірчану кислоту в еквімолярній кількості при 20°C у відсутності чи у присутності затравочних кристалів. Реакційну суміш кип'ятять протягом двох годин, розчинник потім частково випарюють, залишок або прохолоджують до -5°C і продукт, що випав в осад, відфільтровують, або додають кристали затравки, реакційну суміш перемішують при 20°C і потім фільтрують.

Відповідно до міжнародної патентної заявки №02/059128, поліморфну форму 1 клопідогрель гідросульфату також одержують реакцією розчинення клопідогреля у формі основи у потрібній кількості ацетону, розрахованій по кількості основи

клопідогреля, з концентрованою сірчаною кислотою при 0 - 5°C. Після додавання сірчаної кислоти додають більше однієї частини ацетону, і потім реакційну суміш перемішують протягом 4 годин. Потім виділяють поліморфну форму 1 із точкою плавлення 185°C.

Відповідно до міжнародної патентної заявки №03/051362, різні поліморфні форми клопідогрель гідросульфату одержують перекристалізацією клопідогрель гідросульфату з різних розчинників, чи осадженням з анти-розчинниками з його розчинів.

Різні поліморфи позначають римськими цифрами, при цьому «I.» відповідає поліморфній формі 1, а «II.» відповідає поліморфній формі 2 даного винаходу.

Відповідно до опису винаходу вищезгаданої заявки, перекристалізація клопідогрель гідросульфату з різних розчинників приводить до утворення термодинамічно контрольованої поліморфної форми 2, за винятком випадків, коли використовують 2-пропанол. У цьому випадку утвориться поліморфна форма IV.

Якщо розчин клопідогрель гідросульфату випарювати до того стану, коли він буде сухим, і залишок розтирати з іншим розчинником, чи якщо до розчину клопідогрель гідросульфату додати розчинник, у якому клопідогрель погано розчинний - так називаний анти-розчинник, зменшуючи в такий спосіб його розчинність в отриманій суміші і приводячи в результаті до осадження клопідогрель гідросульфату, вийдуть різні результати.

При використанні різних пар розчинник/анти-розчинник одержують різні поліморфні форми.

Відповідно до міжнародної патентної заявки №03/051362, поліморфна форма 2 утвориться при додаванні діетилового ефіру до розчину клопідогрель гідросульфату в ацетонітрилі.

При використанні метанолу чи ацетону як розчинника у подібних процесах, а також зозчинника ефірного типу як анти-розчинник, продуктом може бути або поліморфна форма 1, або аморфна форма клопідогрель гідросульфату.

Для того, щоб одержати продукт поліморфну форму 1, у всіх способах, описаних у зазначеній патентній заявці, при осадженні з розчину клопідогрель гідросульфату, чи при розтиранні отриманого після розпарювання залишку використовують анти-розчинник ефірного типу.

Відповідно до вищенаведених прикладів, неможливо знати наперед, яка поліморфна форма випаде в осад чи буде перетворена в іншу форму в результаті взаємодії клопідогрель гідросульфату й обраного розчинника.

Фармакопеї висувають високі вимоги до чистоти і морфологічної однорідності фармацевтично активних інгредієнтів. Ці вимоги узгоджуються з тим фактом, що усмоктування різних поліморфних форм може бути різним *in vivo*.

Раніше таблетки клопідогрель гідросульфату містили поліморфну форму 1.

Також, з погляду фармацевтичної технології різні поліморфні форми можуть мати різні властивості. Морфологічно однорідні продукти мають

постійні властивості в плані фільтрування і доставки, що дозволяє легко одержати продукти, що задовольняють високими вимогам щодо якості.

Більш керована технологія також є вигідною з економічної точки зору для одержання активного компонента і композицій.

Протягом тривалого часу існує потреба в промислово застосовуваному та відтворюваному способі одержання морфологічно однорідного і чистого клопідогрель гідросульфату, що задовольняє вимогам Фармакопеї.

Наш досвід показує, що одержання поліморфної форми 1 неможливо прийнятно здійснити ні виконанням способу за заявкою на патент Франції №98/07464, ні способами, описаними в міжнародній патентній заявці №02/059128.

Міжнародна патентна заявка №03/051362 описує кілька способів одержання необхідної поліморфної форми 1, але лише кілька розчинників запропоновано використовувати в цих способах. Крім того, ці способи в деяких випадках приводять до одержання суміші аморфної форми і поліморфної форми 1, що небажано, тому що з погляду технології краще працювати з морфологічно однорідними продуктами.

Наше завдання полягає в тому, щоб запропонувати новий спосіб, що дозволить використовувати різні типи розчинників для одержання клопідогрель гідросульфату в морфологічно однорідній поліморфній формі 1. У цьому випадку можна вибрати розчинники з урахуванням вимоги виробничого процесу.

Даний винахід відноситься до нового способу одержання поліморфної форми 1 метил-(8)-(+)-(2-хлорфеніл)-2-(6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]піридин-5-іл-ацетату гідросульфату формули (I), що включає

а) розчинення клопідогреля у формі основи в розчиннику типу «А», додавання до отриманої суміші сірчаної кислоти чи суміші сірчаної кислоти і розчинника типу «А» чи «Б», додавання отриманої суміші, що містить клопідогрель гідросульфат, до суміші розчинника типу «Б», що містить клопідогрель гідросульфат поліморфної форми 1 у вигляді суспензії, чи

б) розчинення клопідогреля у формі основи в суміші розчинників типу «А» і «Б», додавання в цей розчин поліморфної форми 1 клопідогрель гідросульфату, наступне додавання до отриманої суміші сірчаної кислоти чи суміші сірчаної кислоти з розчинником типу «А» чи «Б» і потім фільтрування, і, можливо, промивання і сушіння осаду, що утворився.

Основою даного винаходу є відкриття того факту, що зміна полярності розчину, що містить клопідогрель гідросульфат, при використанні іншого відповідного розчинника в присутності поліморфної форми 1 приводить до утворення поліморфної форми 1. Одержуваний осад не є ні очікуваною аморфною формою, ні термодинамічно контрольованою більш стабільною поліморфною формою 2, а те, що є несподіваним, являє собою поліморфну форму 1.

Даний факт дуже дивний, тому що наші експерименти показують, що утворення термодинамічно

більш стабільного поліморфа 2 є настільки сприятливим, що в реакції розчину, що містить клопідогрель у формі основи, із сірчаною кислотою утворюється поліморфна форма 2 навіть у присутності поліморфної форми 1 клопідогрель гідросульфату.

Відомо, що різні поліморфні форми випадають в осад з розчинів, що містять клопідогрель гідросульфат, відповідно до того, які розчинники використовуються. На подив, знайдене нами технічне рішення одержання клопідогрель гідросульфату в поліморфній формі 1 є відтвореним і промислово застосовним способом з використанням різних типів розчинників.

Згідно із даним винаходом, в обох варіантах способу як розчинники типу «А» можна використовувати менш полярні апротонні, біполярні апротонні чи протонні розчинники. У якості менш полярного апротонного розчинника можна використовувати галоген-утримуючі розчинники, переважно аліфатичні розчинники, що містять галоген, більш переважно дихлорметан. Як біполярний апротонний розчинник використовують кетони, переважно нижчі аліфатичні кетони, більш переважно ацетон. Як протонний розчинник використовують 2-пропанол. Відповідно до способу даного винаходу, як розчинники типу «Б» можна використовувати неполярні і біполярні апротонні розчинники. Як неполярні розчинники використовують прості ефіри чи насичені вуглеводні. Як простий ефір можна використовувати діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діізопропіловий ефір, переважно діізопропіловий ефір. Як насичений вуглеводень можна використовувати гексан, циклогексан чи гептан. Як біполярний апротонний розчинник можна використовувати нижчі аліфатичні ефіри, переважно етилацетат.

Було виявлено, що одержання поліморфної форми 1, відомими способами пов'язано з труднощами. Приклади міжнародної патентної заявки №99/65915 показують фахівцю в даній області, що використання затравочного кристалу поліморфної форми 2 є корисним для одержання поліморфної форми 2, інакше буде утворюватися поліморфна форма 1.

Ці дані дозволяють припускати, що поліморфна форма 1 виходить природним чином. У випадку використання затравочного кристалу поліморфної форми 1 очікуваним результатом було б також осадження поліморфної форми 1.

Незважаючи на вищевикладену ідею, нами було виявлено, що поліморфна форма 1 не утворюється ні у випадку використання ацетону, або великого числа різних розчинників чи їхніх сумішей, ні при використанні як затравочного кристалу поліморфної кристалічної форми 1.

Таблиця 1 показує, що у випадку осадження з розчину клопідогрель гідросульфату в органічному розчиннику шляхом солеутворення, утворюється більш стабільна поліморфна форма 2.

Нижчеподані приклади здійснювали з додаванням 96% мас/мас, сірчаної кислоти до розчину клопідогреля у формі основи приблизно в еквімолярній кількості.

Таблиця 1

Експеримент	Клопідогрель основа	Розчинник (кількість)	Ts	Кристал затравки (кількість)	Морфологія продукту
CLP-142	38,6г	Ацетон (119мл)	20°C	—	поліморф 2
CLP-144	38,6г	Ацетон (119мл)	20°C	поліморф 1 (0,87г)	поліморф 2
CLP-130	38г	Ацетон (330мл)	5°C	поліморф 1 (0,15г)	поліморф 2
CLP-188	27,8г	Дихлорметан (300мл)	15°C	поліморф 1 (0,15г)	поліморф 2
CLP-196	28,55г	Суміш етилацетат (78мл) — ацетон (172мл)	15°C	поліморф 1 (0,15г)	поліморф 2
CLP-201	28г	Суміш дихлорметан (200мл) — ацетон (119мл)	15°C	поліморф 1 (0,15г)	поліморф 2
CLP-208	36,9г	Суміш метилетилкетон (300мл) — ацетон (119мл)	15°C	поліморф 1 (0,15г)	поліморф 2

Ts: Температура реакційної суміші під час додавання сірчаної кислоти.

Докладний опис одного з вищенаведених прикладів представлено в експериментальному розділі як «Приклад порівняння А».

Відповідно до міжнародної патентної заявки №03/051362, кінетично контрольовану поліморфну форму 1 можна одержати, змінюючи полярність органічного розчину, що містить клопідогрель гідросульфат, що зменшить розчинність продукту.

Наші експерименти показують, що навіть при використанні як розчинника типу «Б» запропонованих розчинників ефірного типу замість очікуваної поліморфної форми 1 утвориться аморфна форма.

У нижчеподаних прикладах одержання продуктів здійснювали, додаючи 96% (мас/мас.) сірчану кислоту до розчину клопідогрель гідросульфату приблизно в еквімолярній кількості.

Таблиця 2

Приклад	Клопідогрель основа	Розчинник типу «А»	Ts	Розчинник типу «Б»	Морфологія продукту
Аморфний 1*	32,2г	Ацетон	10-15°C	Диізопропіловий ефір	Аморфний
Аморфний 2*	32,2г	Дихлор-метан	10-15°C	Диізопропіловий ефір	Аморфний
Аморфний 3**	32,2г	Суміш 2-пропанола і диізопропілового ефіру	10-15°C	Диізопропіловий ефір	Аморфний

Ts: Температура реакційної суміші в ході додавання сірчаної кислоти.

*: Солеутворення здійснювали в розчині основи клопідогреля в розчиннику типу «А».

** : Розчин основи клопідогреля в розчиннику типу «А» змішували із сумішшю розчинника типу «Б» і сірчаної кислоти.

Докладний опис одного з вищенаведених прикладів представлено в експериментальному розділі як «Приклад порівняння Б».

Клопідогрель гідросульфат утвориться у вигляді поліморфної форми 1, якщо розчинник типу «Б» містить затравочні кристали поліморфу 1. Відповідно до нашого винаходу, поліморфну форму 1 можна відтворено одержати, використовуючи як розчинник типу «А» чи «Б» розчинники різних типів.

У таблиці 3 приведені дані дифракції рентгенівських променів для клопідогрель гідросульфату, що має поліморфну форму 1 і отриманого згідно із даним винаходом. Умови виміру наступні:

Устаткування: BRUKER d8 ADVANCED

Випромінювання: $\text{Cu}\alpha_1$ ($\lambda=1,54060\text{\AA}$), $\text{Cu}\alpha_2$ ($\lambda=1,54439\text{\AA}$)

Напруга: 40кВ

Початковий сигнал струму: 30мА

Пристосування: дзеркало Геделя

щільна Соллера

Використовувані стандарти: SRM 675

Порошок слюди (синтетичний фторфлогопіт), серійний номер: 981307

Безупинний вимір Θ/Θ scan: 5 - 35,00°2 Θ

Крок шкали: 0,04°

Зразок: плоска поверхня, не роздрібнений, зберігали і вимірювали при кімнатній температурі.

Таблиця 3

Лінії дифракції та їхня відносна інтенсивність (>5%)

Пік №	2*тета [град.]	D(hkl) [Å]	I(абс.) [імпульси в секунду]	I(відносн.) [%]
1	9,19	9,6216	241	22,6
2	10,87	8,1339	224	21,0
3	11,49	7,6969	152	14,2
4	13,80	6,4143	71	6,6
5	14,38	6,1532	137	12,8
6	14,81	5,9772	198	18,5
7	15,24	5,8083	156	14,6
8	15,49	5,7169	193	18,1
9	16,32	5,4285	53	5,0
10	17,95	4,9386	121	11,3
11	18,28	4,8498	103	9,7
12	18,49	4,7940	133	12,5
13	18,97	4,6758	170	15,9
14	19,65	4,5136	119	11,1
15	20,54	4,3203	315	29,5
16	21,59	4,1127	130	12,2
17	21,87	4,0614	143	13,4
18	22,60	3,9308	93	8,7
19	23,17	3,8357	1068	100
20	23,43	3,7937	173	16,2
21	23,84	3,7294	196	18,4
22	24,41	3,6434	73	6,9
23	25,52	3,4875	356	33,3
24	25,95	3,4314	100	9,3
25	26,54	3,3553	96	9,0
26	27,35	3,2587	95	8,9
27	28,47	3,1323	83	7,8
28	28,92	3,0849	165	15,4
29	30,76	2,9043	131	12,3
30	32,64	2,7412	57	5,3
31	32,94	2,7172	73	6,9

Значна перевага даного винаходу полягає в тому, що використовувати розчинники можна вибрати з більшої кількості типів розчинників, ніж було відомо з попереднього рівня техніки, і обрані розчинники можна легко пристосувати до використовуваної технології одержання поліморфної форми 1 клопідогрель гідросульфату відтвореним чином.

Наприклад, використовувати дихлорметан як розчинник типу «А» дуже вигідно, тому що його можна використовувати для екстракції клопідогреля у формі основи, отриманої з його солі камфорульфонової кислоти. Згідно із даним винаходом, клопідогрель гідросульфат можна одержати в поліморфній формі 1 в одну стадію без зміни розчинника. Таким чином, зменшується як затримування час, так і витрати на реактиви.

Подальші подробиці описані нижче без обмеження прикладами обсягу даного винаходу.

Приклад 1

Клопідогрель гідросульфат поліморфної форми 1

Розчин, що містить 32,2 г основи клопідогреля в 130 мл ацетону, перемішували і прохолоджували до 10 - 15°C, потім додавали 10,2 г 96% мас/мас,

сірчаної кислоти. Отриману суміш при перемішуванні додавали по краплях до суспензії клопідогрель гідросульфату поліморфної форми 1 масою 10 г у 1000 мл діізопропілового ефіру при 0°C протягом 15-20 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом додаткової години при 0°C, фільтрували, осад промивали 2 x 100 мл холодного діізопропілового ефіру і сушили при 50°C протягом п'яти днів.

Таким чином, одержували 48г (90,5%) клопідогрель гідросульфату поліморфної форми 1. Точка плавлення продукту склала 184°C.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400): 7.88 (d, J=6.5 Гц, 1H), 7.64 (dd, J₁=1.8 Гц, J₁=7.9 Гц, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Гц, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Гц, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-ЯМР: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

Приклад 2

Клопідогрель гідросульфат поліморфної форми 1

Розчин, що містить 32,2 г основи клопідогреля в 200 мл дихлорметану, перемішували і прохоло-

джували до 0°C, потім додавали 9,7 г 96% (мас/мас.) сірчаної кислоти. Суміш при перемішуванні додавали по краплях до суспензії клопідогрель гідросульфату поліморфної форми 1 масою 10 г у 850 мл діізопропілового ефіру при 0°C протягом 15-20 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом додаткової години при 0°C, фільтрували, осад промивали 2 x 100 мл холодного діізопропілового ефіру і потім сушили протягом п'яти днів при кімнатній температурі.

Таким чином, одержували 47 г (88,1%) клопідогрель гідросульфату поліморфної форми 1. Точка плавлення продукту склала 184°C.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, i400): 7.88 (d, J=6.5 Гц, 1H), 7.64 (dd, J₁=1.8 Гц, J₁=7.9 Гц, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Гц, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Гц, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-ЯМР: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

Приклад 3

Клопідогрель гідросульфат поліморфної форми 1

Розчин, що містить 32,2 г основи клопідогреля в 140 мл 2-пропанолу, перемішували і прохолоджували до 10 - 15°C, потім додавали 10,2 г 96% (мас/мас.) сірчаної кислоти. Суміш при перемішуванні додавали по краплях до суспензії клопідогрель гідросульфату поліморфної форми 1 масою 10 г у 850 мл діізопропілового ефіру при 0°C протягом 15-20 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом додаткової години при 0°C, фільтрували, осад промивали у 2 x 100 мл холодного діізопропілового ефіру і потім сушили протягом п'яти днів при кімнатній температурі.

Таким чином, одержували 49г (92,8%) клопідогрель гідросульфату поліморфної форми 1. Точка плавлення продукту склала 184°C.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, i400): 7.88 (d, J=6.5 Гц, 1H), 7.64 (dd, J₁=1.8 Гц, J₁=7.9 Гц, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Гц, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Гц, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-ЯМР: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

Приклад 4

Клопідогрель гідросульфат поліморфної форми 1

До розчину, що містить 32,2 г основи клопідогреля в суміші 860 мл діізопропілового ефіру і 140 мл 2-пропанолу, додавали 10 г клопідогрель гідросульфату поліморфної форми 1. Суспензію перемішували і прохолоджували до 0°C, потім при перемішуванні додавали по краплях суміш 50 мл діізопропілового ефіру і 10,2 г 96% (мас/мас.) сірчаної кислоти протягом 15-20 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом додаткової години при 0°C, фільтрували, осад промивали в 2 x 100 мл холодного діізопропілового ефіру і потім сушили протягом п'яти днів при кімнатній температурі.

Таким чином, одержували 49г (92,8%) клопідогрель гідросульфату поліморфної форми 1. Точка плавлення продукту - 184 С.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, i400): 7.88 (d, J=6.5 Гц, 1H), 7.64 (dd, J₁=1.8 Гц, J₁=7.9 Гц, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Гц, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Гц, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-ЯМР: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

Приклад 5

Клопідогрель гідросульфат поліморфної форми 1

Розчин, що містить 32,2 г основи клопідогреля в 200 мл дихлорметану, перемішували і прохолоджували до 0°C, потім додавали 9,7 г 96% мас/мас, сірчаної кислоти. Суміш при перемішуванні додавали по краплях до суспензії клопідогрель гідросульфату поліморфної форми 1 масою 10 г у 850 мл циклогексану при 8 - 10 С протягом 15-20 хвилин. Потім реакційну суміш перемішували протягом додаткової години при 8 - 10°C, фільтрували, осад промивали 2 x 100 мл холодного циклогексану і сушили протягом п'яти днів при кімнатній температурі.

Таким чином, одержували 49г (92,8%) клопідогрель гідросульфату поліморфної форми 1. Точка плавлення продукту склала 184°C.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, i400): 7.88 (d, J=6.5 Гц, 1H), 7.64 (dd, J₁=1.8 Гц, J₁=7.9 Гц, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Гц, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Гц, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-ЯМР: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

Приклад 6

Клопідогрель гідросульфат поліморфної форми 1

Розчин, що містить 32,2 г клопідогрель основи в 200 мл дихлорметану, перемішували і прохолоджували до 0°C, потім додавали 10,2 г 96% мас/мас, сірчаної кислоти. Суміш при перемішуванні додавали по краплях до суспензії клопідогрель гідросульфату поліморфної форми 1 масою 10 г у 1000 мл етилацетату при 20°C протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш перемішували протягом додаткових 15 хвилин, фільтрували, осад промивали в 2 x 100 мл холодного етилацетата і сушили.

Таким чином, одержували 44,5г (82%) клопідогрель гідросульфату поліморфної форми 1. Точка плавлення продукту склала 184°C.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆-i400): 7.88 (d, J=6.5 Гц, 1H), 7.64 (dd, J₁=1.8 Гц, J₁=7.9 Гц, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Гц, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Гц, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-ЯМР: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

Приклади порівняння

Приклад порівняння А

Клопідогрель гідросульфат поліморфної форми 2 (CLP-144)

Розчин основи клопідогреля масою 38,6 г у 119 мл ацетону заливали в дуплікатор SCHMIZO об'ємом 500 мл, оснащений якірною мішалкою перемінної швидкості. Програмувальний термостат LAUD A RE-306 з'єднували з дуплікатором,

щоб підтримувати необхідну температуру чи задавати програму охолодження чи нагрівання. За допомогою термостата встановлювали температуру розчину 6°C. Після додавання до розчину 0,9 г клопідогрель гідросульфату поліморфної форми 1 протягом 5 хвилин додавали 6 мл концентрованої сірчаної кислоти, підтримуючи температуру реакційної суміші нижче 20°C. Кристалічну суспензію перемішували протягом додаткових 4,5 годин при 5°C, осад фільтрували, промивали холодним ацетоном і сушили протягом 24 годин при 40°C.

Таким чином, одержували 40,09г (80%) клопідогрель гідросульфату поліморфної форми 2.

Приклад порівняння Б

Клопідогрель гідросульфат в аморфній формі
Розчин, що містить 32,2 г клопідогрель основи в 140 мл дихлорметану, перемішували і прохолоджували до 10 - 15°C, потім додавали 10,2 г 96% мас/мас, сірчаної кислоти. Суміш при перемішуванні додавали по краплях до 850 мл діізопропілового ефіру при 0°C протягом 15-20 хвилин. Потім реакційну суміш перемішували протягом додаткової години при 0°C, фільтрували осад й промивали у 2 x 100 мл холодного діізопропілового ефіру.

Таким чином, одержували 39г (92,8%) аморфної форми клопідогрель гідросульфату.