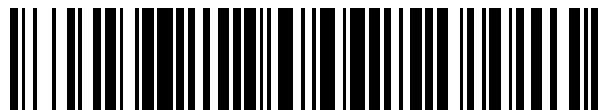


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 380 814**

(51) Int. Cl.:

**C07D 409/12** (2006.01)  
**A61K 31/517** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 9/04** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06827506 .4**

(96) Fecha de presentación: **03.11.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1951254**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2008**

(54)

Título: **[4-(6-HALO-7-sustituidas-2,4-DIOXO-1,4-DIHIDRO-2H-QUINAZOLIN-3-IL)-FENIL]-5-CLOROTIOFEN-2-IL-SULFONILUREAS y formas y métodos relacionados con las mismas**

(30)

Prioridad:  
**03.11.2005 US 733650 P**

(73)

Titular/es:

**PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC.  
270 EAST GRAND AVENUE SUITE 22  
SOUTH SAN FRANCISCO CALIFORNIA 94080, US**

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**18.05.2012**

(72)

Inventor/es:

**HUANG, Wolin;  
MEHROTRA, Mukund;  
ZHANG, Xiaoming;  
CANNON, Hilary;  
GRANT, Craig M. y  
SCARBOROUGH, Robert M.**

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**18.05.2012**

(74)

Agente/Representante:

**Linage González, Rafael**

**ES 2 380 814 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

[4-(6-halo-7-sustituidas-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureas y formas y métodos relacionados con las mismas

5

**Antecedentes de la invención**

Las complicaciones trombóticas son una principal causa de muerte en el mundo industrializado. Los ejemplos de estas complicaciones incluyen infarto agudo de miocardio, angina inestable, angina estable crónica, ataques isquémicos transitorios, apoplejía, enfermedad vascular periférica, preeclampsia/eclampsia, trombosis venosa profunda, embolismo, coagulación intravascular diseminada y púrpura trombocitopénica. Las complicaciones trombóticas y restenóticas también tiene lugar después de procedimientos invasivos, por ejemplo angioplastia, endarterectomía carotídea, cirugía post-CABG (injerto de derivación arterial coronario), cirugía de injerto vascular, colocación de endoprótesis vasculares e inserción de dispositivos y prótesis endovasculares, y estados hipercoagulables relacionados con predisposición genética o cánceres. Se piensa, en general, que las agregaciones plaquetarias tienen un papel crítico en estos casos. Las plaquetas sanguíneas, que normalmente circulan libremente por la vasculatura, se activan y se agregan formando un trombo a partir del flujo sanguíneo alterado por causa de la ruptura de lesiones ateroescleróticas o por tratamientos invasivos tales como angioplastia, que dan como resultado una oclusión vascular. La activación de las plaquetas puede iniciarse mediante una diversidad de agentes, por ejemplo, moléculas de matriz subendotelial expuesta tales como colágeno o mediante trombina que se forma en la cascada de coagulación.

Un mediador importante de la activación y la agregación plaquetaria es ADP (adenosina-5'-difosfato) que es liberado por las plaquetas en la vasculatura tras la activación de diversos agentes, tales como colágeno y trombina, y por células sanguíneas, el endotelio o tejidos dañados. La activación mediante el ADP da como resultado la incorporación de más plaquetas y la estabilización de agregaciones plaquetarias existentes. Los receptores de ADP de las plaquetas que median la agregación son activados por el ADP y algunos de sus derivados y son antagonizados por el ATP (adenosina-5'-trifosfato) y algunos de sus derivados (Mills D C. B. (1996) Thromb. Hemost. 76:835-856). Por lo tanto, los receptores de ADP de las plaquetas son miembros de la familia de receptores P2 activados por nucleótidos de purina y/o pirimidina (King, B. F., Townsend-Nicholson, A. y Burnstock, G. (1998) Trends Pharmacol. Sci. 19:506-514).

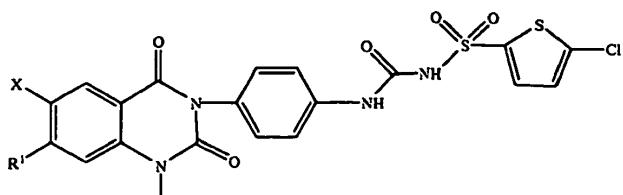
Datos farmacológicos recientes que usan antagonistas selectivos sugieren que la agregación plaquetaria dependiente de ADP requiere la activación de al menos dos receptores de ADP (Kunapuli, S. P. (1998), Trends Pharmacol Sci. 19:391-394; Kunapuli, S. P. y Daniel, J. L. (1998) Biochem. J. 336:513-523; Jantzen, H. M. y col. (1999) Thromb. Hemost. 81:111-117). Un receptor parece ser idéntico al receptor P2Y<sub>1</sub> clonado, media la activación de fosfolipasa C y la movilización de calcio intracelular y es necesario para el cambio de forma de la plaqueta. El segundo receptor de ADP plaquetario importante para la agregación media la inhibición de adenilil-ciclasa. Sobre la base de sus propiedades farmacológicas y de señalización, este receptor se ha denominado provisionalmente P2Y<sub>ADP</sub> (Fredholm, B. B. y col. (1997) TIPS 18:79-82), P2TAC (Kunapuli, S. P. (1998), Trends Pharmacol. Sci. 19:391-394) o P2Ycyc (Hechier, B. y col. (1998) Blood 92, 152-159). Más recientemente, la clonación molecular de este receptor (Hollopeter, G. y col. (2001) Nature 409: 202-207) ha revelado que es un miembro nuevo de la familia acoplada a proteína G y es la diana de los fármacos de tienopiridina ticlopidina y clopidogrel. La nomenclatura dada a este receptor es P2Y<sub>12</sub>.

Se ha informado sobre diversos inhibidores sintéticos de la agregación de plaquetas dependiente de ADP que actúan directa o indirectamente con actividad antitrombótica. Las tienopiridinas antitrombóticas activas oralmente ticlopidina y clopidogrel inhiben la agregación plaquetaria inducida por ADP, la unión del agonista del receptor de ADP radioetiquetado 2-metiltioadenosina-5'-difosfato a plaquetas y otros casos dependientes de ADP indirectamente, probablemente mediante la formación de un metabolito que actúa de forma inestable e irreversible (Quinn, M. J. y Fitzgerald, D. J. (1999) Circulation 100:1667-1667). Algunos derivados de purina del antagonista endógeno ATP, por ejemplo, AR-C (antiguamente FPL o ARL) 67085MX y AR-C69931Mx, son antagonistas del receptor de ADP selectivo de las plaquetas que inhibe la agregación plaquetaria dependiente de ADP y son eficaces en modelos de trombosis animal (Humphries y col. (1995), Trends Pharmacol. Sci. 16, 179; Ingall, A. H. y col. (1999) J. Med. Chem. 42, 213-230). Se han divulgado compuestos novedosos de triazolo [4,5-d] pirimidina como antagonistas de P<sub>2T</sub> (documento WO 99/05144). También se han divulgado compuestos tricíclicos como inhibidores del receptor de ADP de las plaquetas en el documento WO 99/36425. La diana de estos compuestos antitrombóticos parece ser P<sub>2Y</sub><sub>12</sub>, el receptor de ADP de las plaquetas que media la inhibición de adenilil-ciclasa.

A pesar de estos compuestos, existe la necesidad de inhibidores del receptor de ADP de las plaquetas más eficaces. En particular, existe la necesidad de inhibidores del receptor de ADP de las plaquetas poseedores de una actividad antitrombótica que sean útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, particularmente las relacionadas con la trombosis.

Además, mientras que la actividad biológica es una condición *sine qua non* para un fármaco eficaz, el compuesto debe poder fabricarse a gran escala y las propiedades físicas del compuesto pueden influir de una forma marcada

- en la eficacia y coste de un ingrediente activo en formulación. Las sales de compuestos ácidos y básicos pueden alterar o mejorar las propiedades físicas del compuesto parental. Estas agentes formadores de sales, no obstante, deben identificarse empíricamente por la química farmacéutica debido a que no existen métodos fiables para predecir la influencia de una especie de sal sobre el comportamiento del compuesto parental en formas farmacéuticas. Desafortunadamente, existe una carencia de técnicas de cribado eficaces que, potencialmente, podrían simplificar el proceso de selección (G. W. Radebaugh y L. J. Ravin Preformulation. In, Remington: The Science and Practice of Pharmacy; A. R. Gennaro Ed.; Mack Publishing Co. Easton, Pa., 1995; páginas 1456-1457).
- 5 Entre los compuestos farmacéuticamente útiles se encuentran frecuentemente formas amorfas y diferentes formas sólidas/polimórficas cristalinas de sales. El polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en forma de más de una especie cristalina distintas. Las propiedades físicas, que incluyen solubilidad, punto de fusión/máximo endotérmico, densidad, dureza, forma cristalina y estabilidad, pueden ser bastante diferentes para formas diferentes del mismo compuesto químico.
- 10 15 Las formas sólidas cristalinas y amorfas pueden caracterizarse mediante técnicas de dispersión, por ejemplo patrones de difracción de rayos X de polvo, mediante métodos espectroscópicos, por ejemplo espectroscopía de resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$  en el estado sólido, y mediante técnicas térmicas, por ejemplo calorimetría diferencial de barrido o análisis térmico diferencial. Aunque las intensidades de los picos en los patrones de difracción de rayos X de polvo de lotes diferentes de un compuesto pueden variar ligeramente, los picos y las ubicaciones de los picos se caracterizan por una forma sólida cristalina o amorfa específica. Adicionalmente se han usado métodos infrarrojos, Raman y térmicos para analizar y caracterizar formas amorfas cristalinas y sólidas amorfas. Las formas sólidas y amorfas pueden caracterizarse mediante datos de patrones de difracción de rayos X de polvo determinados de acuerdo con procedimientos que son conocidos en la técnica (véase J. Haleblain, J. Pharm. Sci. 1975 64:1269-1288, y J. Haleblain y W. McCrone, J. Pharm. Sci. 1969 58:911-929). Aunque las intensidades de picos en los patrones de difracción de rayos X de polvo de lotes diferentes de un compuesto pueden variar ligeramente, los picos y las ubicaciones de los picos se caracterizan por una forma sólida cristalina o específica.
- 20 25 30 35 40 45 50
- El problema que debe resolverse es la identificación de una sal y forma adecuada que (i) posea una estabilidad química adecuada durante el proceso de fabricación, (ii) se prepare, purifique y recupere de forma eficaz, (iii) proporcione una solubilidad aceptable en disolventes farmacéuticamente aceptables, (iv) sea susceptibles de manipulación (por ejemplo con respecto a la fluidez y el tamaño de partícula) y formulación con descomposición insignificante o cambio de las características físicas y químicas del compuesto, (v) muestre una estabilidad química aceptable en la formulación. Además, las sales y formas que contienen un porcentaje molar alto del ingrediente activo son muy deseables ya que minimizan la cantidad de material que debe formularse y administrarse para producir una dosis terapéuticamente eficaz. Estas exigencias a menudo contradictorias hacen de la identificación de sales adecuadas un problema importante y un desafío que debe ser resuelto por científicos farmacéuticos expertos antes de que pueda procederse a desarrollar el fármaco seriamente.
- Por lo tanto, existe la necesidad de compuestos y sales y formas sólidas amorfas y cristalinas de estos compuestos de la invención y de un método eficaz de producción de los compuestos, sales y formas sólidas cristalinas de los compuestos de la invención. Se precisan soluciones a las dificultades y deficiencias anteriores antes de que los compuestos se conviertan en eficaces para tratamientos rutinarios de trombosis.
- Los compuestos de poliarilo son, en general, muy cristalinos, poco hidrosolubles e hidrófobos, provocando dificultades en la preparación de formulaciones farmacéuticas y problemas asociados de biodisponibilidad. En consecuencia, se han realizado intentos para descubrir otras formas de compuestos de la invención y para investigar las propiedades de las mismas. Se han descubierto formas sólidas cristalinas de sales de compuestos de la invención. La presente invención cubre las necesidades anteriores proporcionando polimorfos y métodos para tratar y prevenir la trombosis, al tiempo que presentan un mejor perfil de efectos adversos.
- 55
- Los documentos WO 03/011872 y US 2002/0025961 describen compuestos y composiciones para uso como inhibidores del receptor de ADP de las plaquetas.
- Sumario de la invención**
- En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula (I):



(I)

en la que:

5 R<sup>1</sup> es -NH-CH<sub>3</sub>; y

X es F.

10 La invención también abarca todas las sales farmacéuticamente aceptables o los hidratos de los compuestos de fórmula (I).

En otro aspecto, la invención proporciona formas sólidas cristalinas o amorphas de las sales de potasio y sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea.

15 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas para prevenir o tratar la trombosis y las afecciones relacionadas con la trombosis en un mamífero. Las composiciones contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o varios compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para prevenir o tratar la trombosis y afecciones relacionadas con la trombosis en un mamífero.

20 En otro aspecto más, la presente invención proporciona métodos para preparar un compuesto de fórmula (I), formas sólidas cristalinas o amorphas del mismo y composiciones farmacéuticas para prevenir o tratar la trombosis y afecciones relacionadas con la trombosis en un mamífero.

25 **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 proporciona la estructura de sales de potasio y/o sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea.

30 La figura 2a muestra la difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la forma sólida cristalina A del dihidrato de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea. La figura 2a muestra una XRPD de la forma sólida cristalina A del dihidrato de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea que muestra información de los picos.

35 La figura 3a muestra una XRPD de la forma sólida cristalina B de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea. La figura 3b muestra una XRPD de la forma sólida cristalina B de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea que muestra información de los picos.

40 La figura 4a muestra una XRPD de la forma amorfica de la sal de sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea.

45 La figura 5 muestra un espectro infrarrojo por transformada de Fourier (FT-IR) de la forma sólida cristalina A del dihidrato de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea.

50 La figura 6 muestra un espectro infrarrojo por transformada de Fourier (FT-IR) de la forma sólida cristalina B del dihidrato de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea.

55 La figura 7 muestra el FT-IR de una forma amorfica de la sal de sodio de [7-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea.

La figura 8 muestra el RMN de <sup>1</sup>H de la forma sólida cristalina A del dihidrato de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea.

La figura 9 muestra el RMN de  $^1\text{H}$  de la forma sólida cristalina B de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea.

5 La figura 10 muestra el RMN de  $^1\text{H}$  de la forma amorfa de la sal de sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea.

10 La figura 11 proporciona datos de adsorción gravimétrica de vapor (GVS) de la forma sólida cristalina A del dihidrato de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea.

15 La figura 12 proporciona datos de adsorción gravimétrica de vapor (GVS) de la forma sólida cristalina B del dihidrato de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea. La muestra se recuperó después de completar el ensayo de GVS y se volvió a examinar por XRPD. Los resultados (figura 12b) muestran que no tuvo lugar ningún cambio de fase durante el transcurso del experimento de GVS. El cambio de intensidad del pico a aproximadamente  $5,4^\circ\text{2}\theta$  es un efecto de orientación preferente.

20 La figura 13 proporciona datos de adsorción gravimétrica de vapor (GVS) de la forma amorfa de la sal de sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea.

25 La figura 14 proporciona los datos de la calorimetría diferencial de barrido (DCS) de la forma sólida cristalina A del dihidrato de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea.

30 La figura 15 muestra los datos del TGA (análisis termogravimétrico) de la forma sólida cristalina A del dihidrato de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea.

35 La figura 16 muestra los datos de la DSC de la forma sólida cristalina B de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea.

40 La figura 17 muestra los datos del TGA de la forma sólida cristalina B de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea.

45 La figura 18 proporciona los datos de la DSC de la forma amorfa de la sal de sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea.

50 La figura 19 muestra los datos del TGA de la forma amorfís de la sal de sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea.

### **Descripción detallada de la invención**

55 La presente invención implica compuestos de sulfonilurea y formas sólidas cristalinas y amorphas de los mismos y su preparación. La sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea tiene una cristalinidad, estabilidad y pureza excelentes. Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y prevención de la trombosis y afecciones relacionadas con la trombosis no deseadas en mamíferos.

#### **I. Definiciones**

60 De acuerdo con la presente invención y tal como se usan en el presente documento los términos siguientes tienen los significados siguientes, mientras no se indique explícitamente lo contrario.

65 El término "aproximadamente", tal como se usa en el presente documento, significa variación que puede observarse en mediciones realizadas entre diferentes instrumentos, muestras y preparaciones de muestras. Dicha variación puede incluir, por ejemplo, propiedades coligativas para mediciones térmicas. La variación típica entre diferentes difractómetros de rayos X y preparaciones de muestras para formas sólidas cristalinas está en el orden de  $0,2^\circ\text{2}\theta$ . La variación típica para espectrómetros Raman e IR está en el orden de dos veces la resolución del espectrómetro. La resolución del espectrómetro usado fue de aproximadamente  $2\text{ cm}^{-1}$ .

70 El término "solvato", tal como se usa en el presente documento significa un compuesto de la invención o una sal del mismo que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes en una cantidad de más de aproximadamente el 0,3 % cuando se prepara según la invención.

75 El término "hidrato", tal como se usa en el presente documento, significa un compuesto de la invención o una sal del

mismo que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes. Los hidratos se forman por combinación de una o varias moléculas de agua con una de las sustancias en la que el agua mantiene su estado molecular como H<sub>2</sub>O, siendo dicha combinación capaz de formar uno o varios hidratos.

- 5 El término "anhidro", tal como se usa en el presente documento significa un compuesto de la invención o una sal del mismo que contiene menos de aproximadamente el 3 % en peso de agua o disolvente cuando se prepara de acuerdo con la invención.
- 10 El término "secado", tal como se usa en el presente documento, significa un método para eliminar disolvente y/o agua de un compuesto de la invención que, a menos de que se indique lo contrario, puede realizarse a presión atmosférica o a presión reducida y con o sin calentamiento hasta un nivel de disolvente y/o agua contenido que haya alcanzado un nivel aceptable.
- 15 El término "polimorfos", tal como se usa en el presente documento, significa estructuras cristalinas en las que puede cristalizar un compuesto en diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino, teniendo todas ellas la misma composición elemental. Las formas cristalinas diferentes tienen patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión/máximos endotérmicos, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad diferentes. El disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización, la temperatura de almacenamiento y otros factores pueden causar que domine una forma cristalina.
- 20
- El término "forma sólida", tal como se usa en el presente documento, significa estructuras cristalinas en las que los compuestos pueden cristalizar con diferentes disposiciones de empaquetamiento. Las formas sólidas incluyen polimorfos, hidratos y solvatos tal como se usan dichos términos en la presente invención. Las diferentes formas sólidas, que incluyen diferentes polimorfos, del mismo compuesto muestran patrones de difracción de rayos X de polvo diferentes y espectros diferentes, que incluyen infrarrojos, Raman y RMN del estado sólido. Sus propiedades ópticas, eléctricas, de estabilidad y de solubilidad también pueden diferir.
- 25
- El término "caracterizar", tal como se usa en el presente documento, significa seleccionar datos en mediciones analíticas tales como difracción de rayos X de polvo, espectroscopía infrarroja, espectroscopía Raman y/o RMN del estado sólido para distinguir una forma sólida de un compuesto de otra forma sólida del compuesto.
- 30
- El término "mamífero" incluye, sin limitación, seres humanos, animales domésticos (por ejemplo perros o gatos), animales de granja (vacas, caballos o cerdos), monos, conejos, ratones y animales de laboratorio.
- 35
- El término "alquilo" se refiere a grupos alifáticos saturados que incluyen grupos de cadena lineal y de cadena ramificada que tienen el número de átomos de carbono especificado, o si no se especifica ningún número, que tienen hasta aproximadamente 12 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares.
- 40
- Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquilitio" (o tioalcoxi) se usan en su sentido convencional, y se refieren a los grupos alquilo unidos al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente. Por motivos de brevedad, el término alquil C<sub>1-6</sub>-amino se pretende que incluya grupos alquilos de cadena lineal, ramificados o cíclicos o combinaciones de los mismos, tales como metilo, etilo, 2-metilpropilo, ciclobutilo y ciclopripilmetilo.
- 45
- El término "alquil C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>-amino" o "alquil C<sub>1-6</sub>-amino", tal como se usa en el presente documento se refiere a un resto amino unido al resto de la molécula en el que el nitrógeno está sustituido con al menos uno o dos sustituyentes alquilo C<sub>1-6</sub> tal como se han definido anteriormente.
- 50
- Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos de que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, los términos tales como "haloalquilo" se pretende que incluyan monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo C<sub>1-4</sub>" se pretende que incluya trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.
- 55
- La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que están preparadas con ácidos y bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes concretos hallados en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de base se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, bien pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen los derivados de bases orgánicas tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Son particularmente preferentes las sales de potasio y de sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básico, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina,
- 65

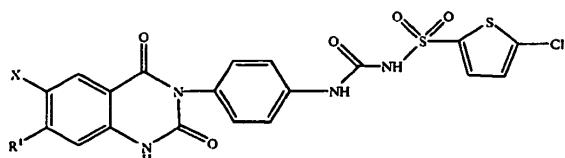
- etanolamina, 2-diethylaminoetanol, trimetarnina, diciclohexilamina, lisina, arginina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas no tóxicas particularmente preferentes son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetamina, diciclohexilamina, colina y cafeína. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición de ácidos se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, bien puro o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofósfrico, dihidrogenofósfrico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-toluisulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También están incluidas sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos tales como los ácidos glucurónico o galactunórico y similares (véase, por ejemplo, Berge, S.M.y col., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19; Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs (Elsevier Science Publishers, Ámsterdam, 1985)). Determinados compuestos específicos de la presente invención contienen ambas funcionalidades ácida y básica que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases o bien de ácidos.
- Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto original de forma convencional. La forma original del compuesto difiere de las distintas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por el contrario, las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la presente invención.
- Los compuestos de la presente invención que pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas incluyen formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que estén comprendidas dentro del alcance de la presente invención. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorphas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén comprendidas dentro del alcance de la presente invención.
- "Propiedad biológica", para los fines del presente documento, significa una función o actividad efectora o antigénica *in vivo* realizada directa o indirectamente por un compuesto de la invención que se demuestra frecuentemente mediante ensayos *in vitro*. Las funciones efectoras incluyen la unión a receptor o a ligando, cualquier actividad enzimática o actividad moduladora de enzimas, cualquier actividad de unión a vehículo, cualquier actividad hormonal, cualquier actividad de promoción o inhibición de la adhesión de células a una matriz extracelular o a moléculas de la superficie celular, o cualquier papel estructural. Las funciones antigénicas incluyen la posesión de un sitio epítópico o antigénico capaz de reaccionar con anticuerpos dirigidos contra el mismo.
- Tal como se usa en el presente documento, el término "prevenir" se refiere al tratamiento profiláctico de un paciente con necesidad de ello. El tratamiento profiláctico puede realizarse proporcionando una dosis apropiada de un agente terapéutico a un sujeto con riesgo de sufrir una dolencia, evitando sustancialmente de este modo la aparición de la dolencia.
- Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar" se refiere a proporcionar una dosis apropiada de un agente terapéutico a un sujeto que sufre una dolencia.
- Tal como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un agente terapéutico que es suficiente para afectar al tratamiento de un sujeto que sufre una dolencia.
- Tal como se usa en el presente documento, el término "afección" se refiere a un estado patológico contra el que se están usando los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención.
- Tal como se usa en el presente documento, la expresión "enfermedad o afección mediada por ADP" y similares se refieren a una enfermedad o afección caracterizada por una actividad de ADP menor o superior a la normal. Una enfermedad o afección mediada por ADP es una en la que la modulación de ADP causa algún efecto sobre la afección o enfermedad subrayada (por ejemplo, un inhibidor o antagonista de ADP causa alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).
- Tal como se usa en el presente documento, la expresión "muestra de sangre" se refiere a sangre completa tomada

de un sujeto, o cualquier fracción de sangre que incluya plasma o suero.

Las síntesis descritas en el presente documento pueden emplear racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida o intermedios. Los productos diastereoméricos resultantes de dichas síntesis pueden separarse mediante métodos cromatográficos o de cristalización, o mediante otros métodos conocidos en la técnica. Del mismo modo, las mezclas enantioméricas de productos pueden separarse usando las mismas técnicas o mediante otros métodos conocidos en la técnica.

## II. Realizaciones de compuesto de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en la que:

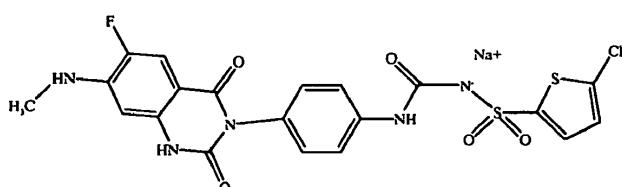
X es F;

R<sup>1</sup> es -NH-CH<sub>3</sub>.

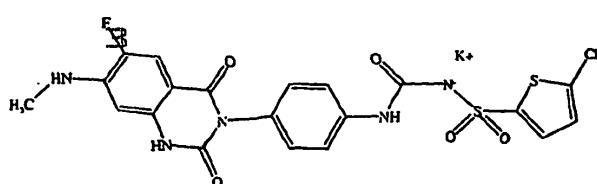
La invención también abarca todas las sales farmacéuticamente aceptables o hidratos del compuesto de fórmula I. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse usando al menos una base inorgánica u orgánica que incluye, pero sin limitarse a, hidruro de potasio, hidróxido de potasio, alcóxidos de potasio, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, alcóxidos de sodio y similares.

Entre las realizaciones más preferentes de los compuestos de fórmula I se encuentra una serie de compuestos específicos, que se proporcionan en la figura 1 y también se representan más adelante.

Un grupo de compuestos particularmente preferentes de la invención tienen la fórmula:



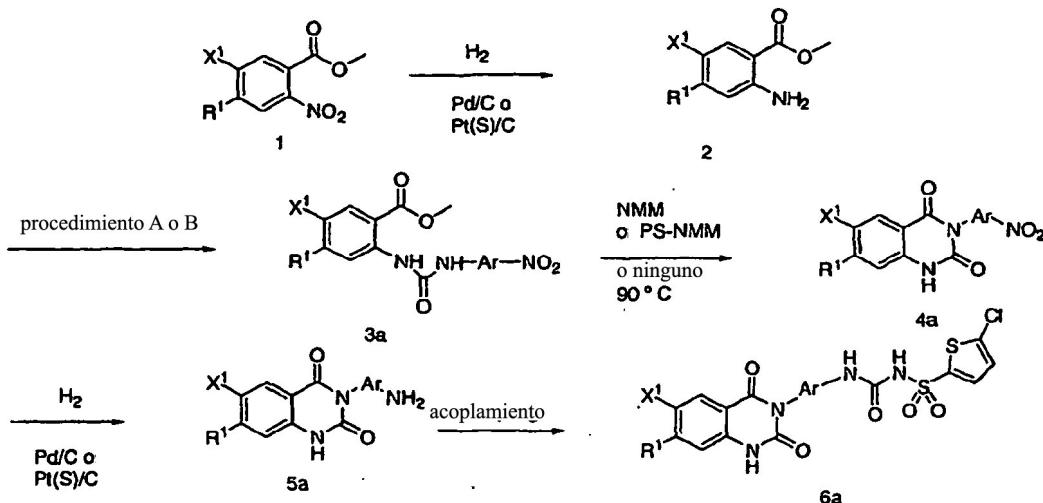
y/o



## III. Preparación de compuestos de la invención

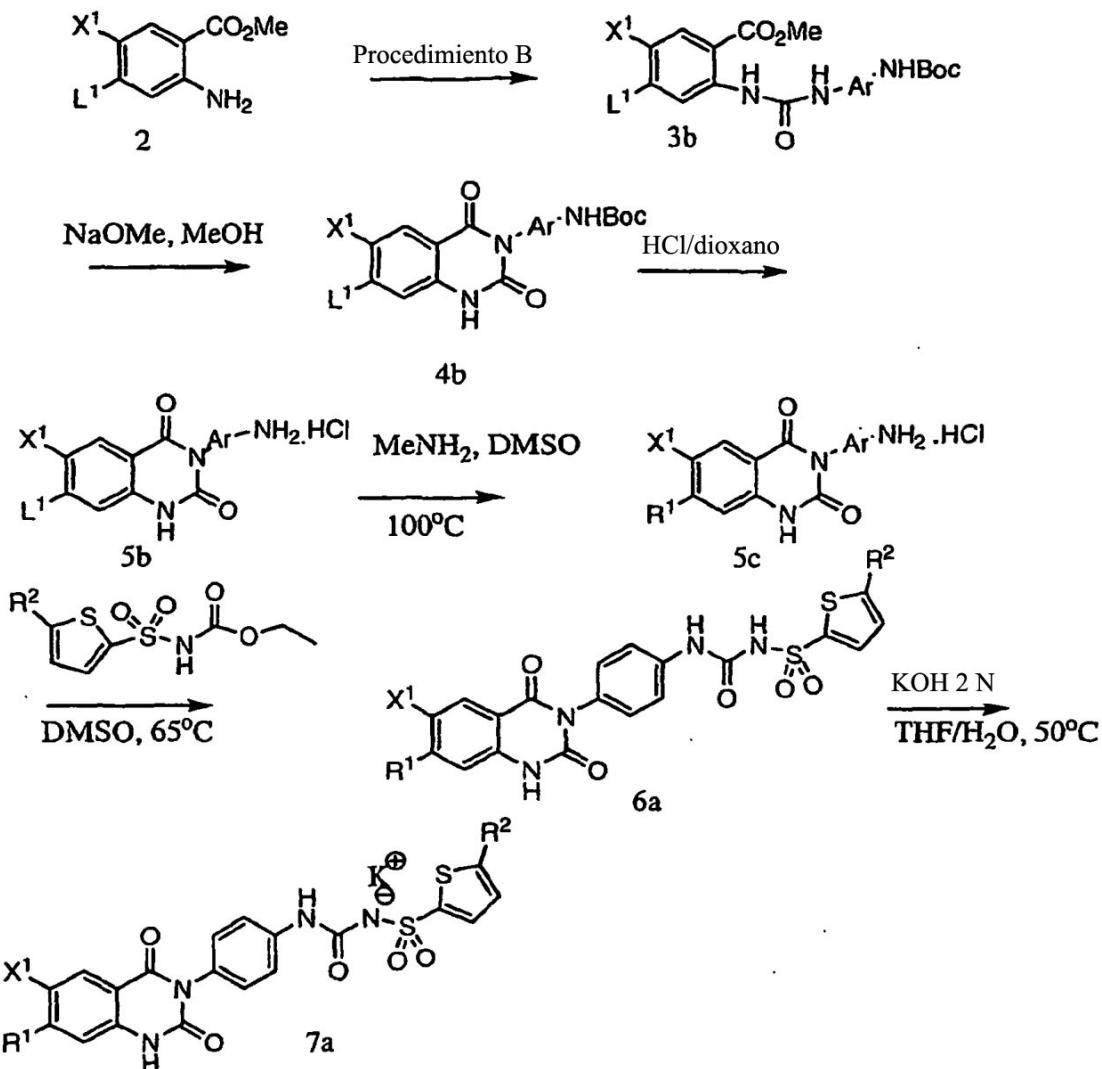
El esquema 1 ilustra un método de preparación de determinados compuestos de fórmula I en la que Ar es fenileno y R<sup>1</sup> y X<sup>1</sup> son tal como se han descrito anteriormente.

## ESQUEMA 1



- 5 Un compuesto de fórmula I puede prepararse reduciendo el compuesto 1 éster metílico del ácido 2-nitro-benzoico mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica para obtener anilina 2 (véase también la solicitud de patente publicada US 2002/077486). Por ejemplo, un método de reducción del grupo nitrógeno puede llevarse a cabo por hidrogenación. La hidrogenación se lleva a cabo con un catalizador adecuado (por ejemplo, Pd/C al 10 % o Pt(s)/C) en atmósfera de hidrógeno y en un disolvente apropiado, típicamente en un alcohol, preferentemente etanol, a temperatura ambiente. El tratamiento del compuesto 2 con isocianato de arilo sustituido apropiadamente (método A) proporciona el intermedio urea 3a. Alternativamente, la urea 3a puede prepararse tratando el compuesto 2 con trifosgeno en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente inerte tal como THF, diclorometano y MeCN a una temperatura apropiada, preferentemente a 20°C, seguido de anilina sustituida (método B). La urea 3a, preparada mediante el método A o el método B, típicamente sin purificación adicional, puede someterse a un cierre de anillo inducido térmicamente o por bases (tal como N-metil-morfolina NMM o poliestireno-NMM (PS-NMM) para proporcionar quinazolinadiona 4a. El grupo nitrógeno del compuesto 4a puede reducirse mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica para obtener un grupo amino libre. Por ejemplo, puede llevarse a cabo un método de reducción por hidrogenación, con un catalizador adecuado (por ejemplo, paladio sobre carbono al 10 %) en un disolvente apropiado, típicamente un alcohol. La formación de la unión sulfonilurea puede realizarse tratando el producto reducido anilina 5a con una solución mezclada previamente de tiofeno-2-sulfonamida sustituida, carbonato de N,N'-disuccinimidilo y tetrametilguanidina en diclorometano, seguido del tratamiento con TFA en diclorometano a temperatura ambiente para proporcionar la sulfonilurea de fórmula I. Alternativamente, la unión sulfonilurea puede formarse haciendo reaccionar la anilina 5a y etilcarbamato de 5-cloro-tiofeno-2-sulfonilo en disolventes adecuados, que incluyen, pero no están limitados a, tolueno, acetonitrilo, 1,4-dioxano y DMSO.
- 25 El esquema 2 ilustra un método de preparación alternativo de compuestos de fórmula I en la que R<sup>1</sup> es, por ejemplo, alquilamino y L<sup>1</sup> es halógeno, sulfonato de alquilo, sulfonato de haloalquilo y sulfonato de arilo.

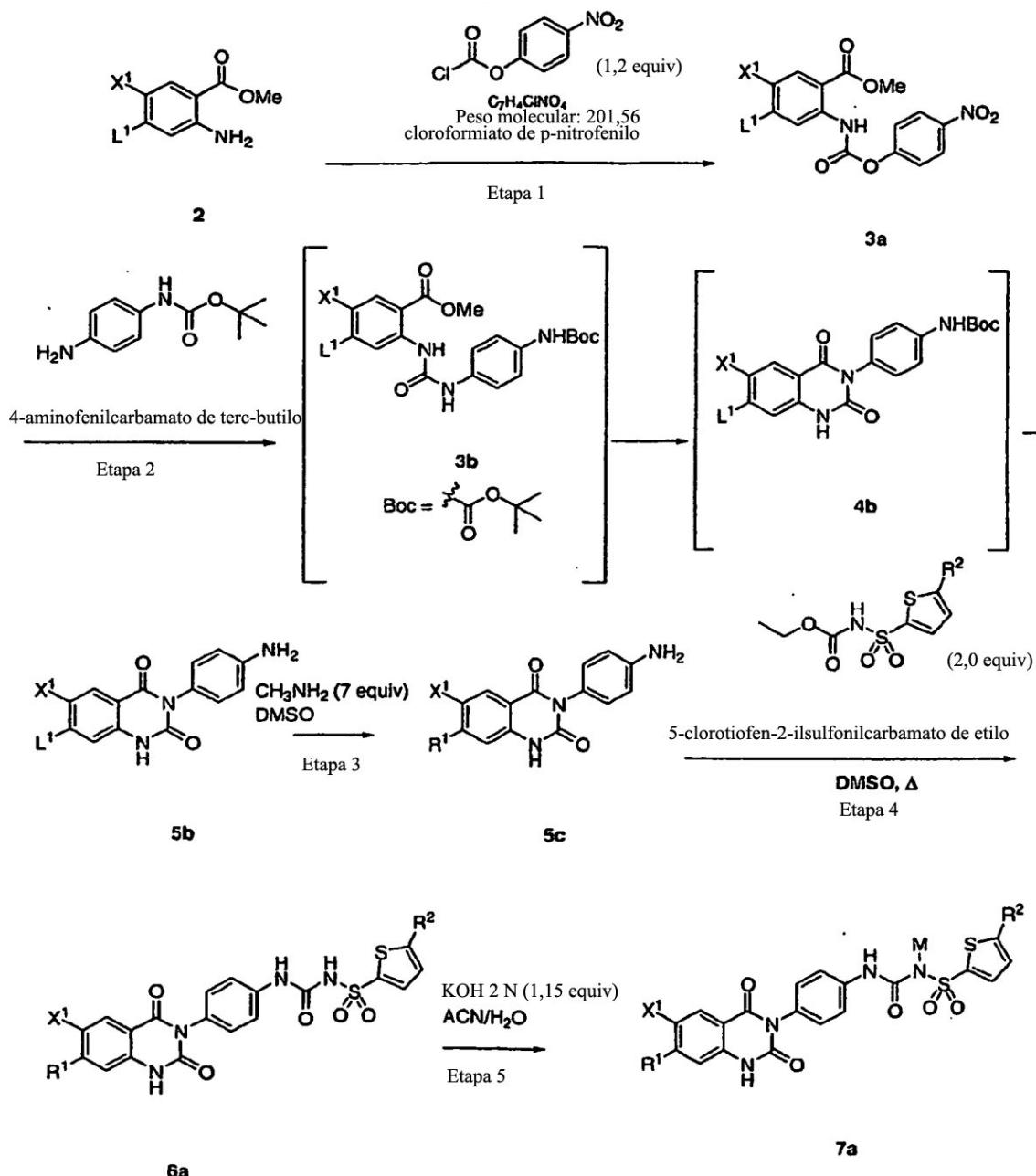
## ESQUEMA 2



- 5 La urea 3b puede prepararse tratando el compuesto 2 con trifosgeno o cloroformiato de p-nitrofenilo en presencia de una base tal como trietilamina y/o diisopropiletilamina, en un disolvente inerte tal como THF, diclorometano y/o MeCN, a una temperatura apropiada, típicamente a aproximadamente 20°C, seguido de tratamiento con una anilina protegida apropiadamente (método B). La urea 3b, típicamente sin purificación adicional, puede someterse a un cierre de anillo inducido por bases para proporcionar el intermedio quinazolinadiona 4b. El grupo protector del compuesto 4b puede eliminarse usando técnicas estándar apropiadas para el grupo protector usado. Por ejemplo, un grupo protector BOC puede eliminarse tratando el compuesto 4b con HCl 4 N en dioxano. El flúor del C-7 del compuesto 5b se reemplaza después por tratamiento con metilamina en DMSO a aproximadamente 120°C para proporcionar la anilina 6a. La preparación de la sulfonilurea 7a diana puede realizarse tratando la anilina 6a con etilcarbamato de 5-cloro-tiofeno-2-sulfonilo en un disolvente apropiado tal como dimetilsulfóxido, dioxano y/o acetonitrilo con calentamiento.
- 10
- 15

El esquema 3 ilustra un método de preparación alternativo de compuestos de fórmula I en los que  $R^1$  es, por ejemplo, alquilamino y  $L^1$  es halógeno, sulfonato de alquilo, sulfonato de haloalquilo y sulfonato de arilo y M es K.

## ESQUEMA 3



- 5 La urea 3a puede prepararse tratando el compuesto 2 con cloroformiato de p-nitrofenilo, en un disolvente inerte tal como THF, díclorometano y/o MeCN, a una temperatura apropiada, típicamente de aproximadamente 20°C, seguido del tratamiento con una anilina protegida apropiadamente (método B). Según la invención, los compuestos de la fórmula (I) pueden tratarse posteriormente para formar sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo 7a. El tratamiento de un compuesto de la invención con un ácido o una base puede formar, respectivamente, una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable y una sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable, tal como se ha definido cada una anteriormente. Pueden usarse diversos ácidos y bases inorgánicos y orgánicos conocidos en la técnica, incluidos los definidos en el presente documento, para efectuar la conversión a la sal.
- 10 Los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse usando técnicas de aislamiento y purificación conocidas en la técnica, incluidos, por ejemplo, métodos cromatográficos y de recristalización.

15 Según la invención, un compuesto de fórmula (I) puede tratarse posteriormente para formar sales farmacéuticamente aceptables. El tratamiento de un compuesto de la invención con un ácido o una base puede

formar, respectivamente, una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable y una sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable, tal como se ha definido cada una anteriormente. Pueden usarse diversos ácidos y bases inorgánicos y orgánicos conocidos en la técnica, incluidos los definidos en el presente documento, para efectuar la conversión a la sal.

- 5 La presente invención también proporciona isómeros, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I). Un compuesto de fórmula (I) también puede estar presente en diversas formas isómeras y tautómeras, incluidas sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de dichos isómeros y tautómeros. Por ejemplo, aunque algunos compuestos se proporcionan en el presente documento como dihidratos que tienen dos moléculas de agua por molécula del compuesto de fórmula (I), la presente invención también proporciona compuestos que son anhidros, monohidratos, trihidratos, sesquihidratos y similares.
- 10

La presente invención también abarca derivados profármacos de los compuestos de fórmula (I). El término "profármaco" se refiere a un derivado farmacológicamente inactivo de una molécula de fármaco parental que requiere una biotransformación, bien espontánea o bien enzimática, dentro del organismo para liberar el fármaco activo. Los profármacos son variaciones de derivados de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención que tienen grupos escindibles en condiciones metabólicas. Los profármacos se convierten en compuestos de la invención que son farmacéuticamente activos *in vivo* cuando experimentan una solvólisis en condiciones fisiológicas o experimentan una degradación enzimática. Los compuestos profármaco de la presente invención pueden denominarse sencillos, dobles, triples, etc., dependiendo del número de etapas de biotransformación requeridas para liberar el fármaco activo dentro del organismo, indicando el número de funcionalidades presentes en la forma de tipo precursor. Las formas profármaco ofrecen a menudo ventajas de solubilidad, compatibilidad hística o liberación retardada en el organismo del mamífero (Bundgard, Design of Prodrugs, páginas 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam (1985); Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, páginas 352-401, Academic Press, San Diego, Calif. (1992)). Los profármacos comúnmente conocidos en la técnica incluyen derivados de ácidos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción de los ácidos parentales con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del compuesto de ácido parental con una amina, o grupos básicos que han reaccionado formando un derivado de una base acilado. Además, los derivados profármacos de la presente invención pueden combinarse con otras características enseñadas en el presente documento para mejorar la biodisponibilidad.

15

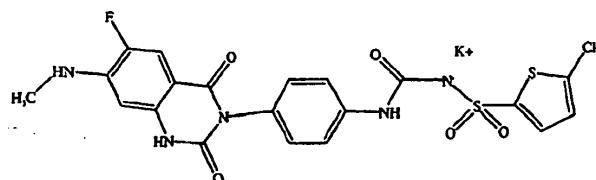
20

25

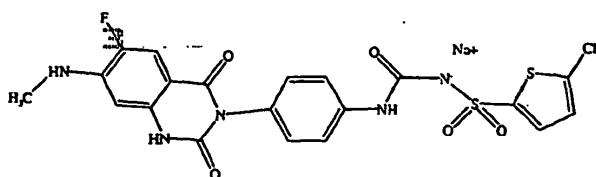
30

#### IV. Realizaciones sólidas cristalinas y amorfas de la invención y su preparación

35 La presente invención también proporciona formas sólidas cristalinas y/o amorphas de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-clorotiofen-2-il-sulfonilurea y métodos para su preparación y composiciones farmacéuticas que comprenden estas formas. La sal de potasio tiene la fórmula general siguiente:



40 y la sal de sodio tiene la fórmula general siguiente:



45 Al desarrollar un método de producción de un ingrediente farmacéuticamente activo (API), son de gran importancia dos factores: el perfil de impurezas y la morfología cristalina del compuesto. Los resultados del aislamiento inicial y la operación de cristalización mostraron un perfil de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-clorotiofen-2-il-sulfonilurea del 99,6 %. Preferentemente, el API tiene niveles de impurezas inferiores al 0,2 % y está en la forma sólida cristalina más estable termodinámicamente. El aislamiento y operación de cristalización indicaron que había al menos dos formas sólidas cristalinas de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-clorotiofen-2-il-sulfonilurea (denominadas forma A y forma B) y una forma amorfica de la sal de sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-hlorotiofen-2-il-sulfonilurea.

50

Las formas sólidas de la invención pueden describirse mediante una o varias de las diversas técnicas que incluyen

difracción de rayos X en polvo, espectroscopía Raman, espectroscopía IR y métodos térmicos. Además, pueden usarse las combinaciones de dichas técnicas para describir la invención. Por ejemplo, puede usarse uno o varios picos de difracción de rayos X de polvo combinados con uno o varios picos de Raman para describir una o varias formas sólidas de la invención de un modo que las diferencia de las otras formas sólidas.

- 5 Aunque caracteriza una forma, no es necesario depender sólo de la totalidad de los patrones o espectros de difracción para caracterizar una forma sólida. Los expertos en las técnicas farmacéuticas reconocen que un subconjunto de un patrón o espectro de difracción puede usarse para caracterizar una forma sólida siempre que el subconjunto distinga la forma sólida de las otras formas que se están caracterizando. De este modo, pueden usarse 10 uno o varios picos de difracción de rayos X de polvo solos para caracterizar una forma sólida. Asimismo, pueden usarse uno o varios picos IR solos o picos Raman solos para caracterizar una forma sólida. Dichas caracterizaciones se realizan comparando los datos de rayos X, Raman e IR entre las formas para determinar picos característicos.
- 15 También se puede combinar datos de otras técnicas en dicha caracterización. De este modo, se puede depender de uno o varios picos de una difracción de rayos X de polvo y, por ejemplo, datos Raman o IR para caracterizar una forma. Por ejemplo, si uno o varios picos de rayos X caracterizan una forma, se podría también considerar datos Raman o IR para caracterizar la forma. Algunas veces es de ayuda considerar datos Raman, por ejemplo, en formulaciones farmacéuticas.
- 20 Los polimorfos se identificaron usando dos condiciones de cristalización diferentes. (1) la forma cristalina A se aisló después de cristalización de la torta húmeda bruta a partir de metanol y secando la torta húmeda bruta para realizar la eliminación del disolvente y (2) la forma sólida B se formó por cristalización a partir de EtOH/H<sub>2</sub>O o mediante trituración con metanol.
- 25 La sal de potasio se suspendió en metanol y después se calentó hasta que se observó una solución clara. A esto le siguió un enfriamiento y el sólido cristalino resultante se aisló y se secó a temperatura ambiente a presión reducida proporcionando la sal de potasio sólida cristalina morfológicamente distintiva / forma A. Las figuras 14 y 2 respectivamente muestran el rastreo por DSC y los patrones de rayos X de polvo para el sólido cristalino. La calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma A de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-30 1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea definió un producto fundido del compuesto desolvatado a 238°C. Se registró un pico de descomposición grande, a una temperatura inicial de aproximadamente 300°C. En el rastreo por DSC, la agudeza del pico de la finalización de la fusión a aproximadamente 246°C es característica.
- 35 En los patrones de difracción de rayos X de polvo, los picos a aproximadamente 9,5 y 25,5 son las características principales de los patrones (para un análisis de la teoría de difracción de rayos X de polvo véase "X-ray diffraction procedures" por H. P. Klug y L. E. Alexander, J. Wiley, Nueva York (1974)). Los picos a aproximadamente 9,5°2θ y 25,5°2θ caracterizan la forma A con respecto a la forma B, debido a que la forma B no tiene picos en un intervalo de 0,2°2θ, dos veces la precisión aproximada de picos de difracción de rayos X de polvo, de los dos picos de la forma 40 A. Debido a que la variación típica de cualquier pico de difracción de rayos X de polvo está en el orden de 0,2°2θ, cuando se seleccionan picos para caracterizar un polimorfo, se seleccionan picos que son al menos dos veces dicho valor (es decir, 0,4°θ) de un pico de otro polimorfo. De este modo, en un patrón de rayos X de un polimorfo particular, un pico que es al menos 0,4°θ de un pico en otro polimorfo es elegible para considerar como un pico que, bien solo o bien junto con otro pico, puede usarse para caracterizar ese polimorfo. Las tablas 1 y 2 identifican los 45 picos principales de las formas A y B. De esta lista, se observa que el pico a aproximadamente 25,5°2θ (en la tabla enumerado como 25,478°2θ), cuando se toma con un decimal, es superior en 0,2°2θ más que cualquier pico de las formas B. De este modo, el pico a aproximadamente 25,5°2θ puede usarse para distinguir la forma A de la forma B. El pico a aproximadamente 9,5°2θ (9,522°2θ en la tabla 1) es el pico más intenso en el patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma A de la figura 2 y es superior en 0,2°2θ más que cualquier pico de la forma B. De este modo, 50 los picos de la forma A a aproximadamente 9,5°2θ y 25,5°2θ caracterizan la forma A con respecto a la forma B. La forma sólida aislada en esta etapa del proceso contenía aproximadamente dos moléculas de agua por cada molécula de sal.

55 Tabla 1 - Datos de listado de pico de XRPD de la forma A de la sal de potasio (°2θ) y de % de intensidad tabulados de la figura 2b

Intensidad (%)	Ángulo (°2-theta)	valor de d (Å)
100,0	9,522	9,28049
35,0	25,478	3,49317
24,2	28,764	3,10110
22,5	27,175	3,27877
20,1	19,090	4,64529

15,2	22,977	3,86744
14,4	24,630	3,61155
13,8	23,987	3,70680
12,3	15,530	5,70104
12,3	18,518	4,78751
12,1	18,146	4,88482
9,5	16,223	5,45912
8,9	13,219	6,69229
8,7	21,040	4,21883
6,8	16,929	5,23304
5,6	4,822	18,31110

Tabla 2 - Datos del listado pico de XRPD de la forma B de la sal de potasio ( $^{\circ}2\theta$ ) y de % de intensidad tabulados de la figura 3b

Intensidad (%)	Ángulo ( $^{\circ}2\text{-theta}$ )	valor de d (Å)
100,0	25,087	3,54667
70,4	20,328	4,36505
63,9	24,442	3,63878
52,9	5,339	16,53922
50,9	19,594	4,52687
34,7	26,155	3,40428
30,6	17,37	5,10115
28,6	21,373	4,15387
28,1	14,526	6,09284
27,6	22,53	3,94319
26,5	9,921	8,90794
26,5	21,729	4,08664
24,9	13,569	6,52011
23,6	15,346	5,76906
22,9	29,478	3,02760
18,9	-10,655	8,29583

- 5 La orientación preferente puede afectar a las intensidades de los picos, pero no a las posiciones de los picos, en los patrones de XRPD. En el caso de las sales de potasio, la orientación preferente tiene el mayor efecto de la región a ángulos inferiores. La orientación preferente causa que disminuyan (o aumenten) algunos picos de la región. El hábito cristalino no diferencia claramente entre las formas sólidas; se ha observado una diversidad de hábitos para cada forma, incluidas agujas, palas, placas y partículas de forma irregular.
- 10 De este modo, en una realización, la presente invención proporciona la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en formas cristalinas nuevas denominadas forma A y forma B.
- 15 De este modo, en una realización, la presente invención proporciona la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en una forma sólida cristalina, incluida una forma sustancialmente pura, que proporciona al menos uno de entre:
- 20 (i) un espectro de infrarrojos sustancialmente según la figura 5;
- (ii) un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente según la figura 2; y

(iii) un análisis por DSC sustancialmente según la figura 14;

denominada en el presente documento forma A.

- 5 En otra realización, la presente invención proporciona la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en una forma sólida cristalina, incluida una forma sustancialmente pura, que proporciona al menos uno de entre:
- 10 (i) un espectro de infrarrojos que comprende picos de absorción a aproximadamente 3559, 3389, 3324, 1698, 1623, 1563, 1510, 144.8, 1431, 1403, 1383, 1308, 1269, 1206, 1174, 1123, 1091, 1072, 1030, 987, 939, 909, 871, 842, 787, 780, 769, 747, 718, 701, 690 y 667 cm<sup>-1</sup>;
- 15 (ii) un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a aproximadamente 9,5 y a aproximadamente 25,5°20; y
- 15 (iii) un máximo endotérmico por DSC a aproximadamente 246°C;
- denominada en el presente documento forma A.
- 20 En otra realización, la invención proporciona un polimorfo cristalino de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-clorotiofen-2-il-sulfonilurea que proporciona un espectro infrarrojo que contiene picos de absorción a aproximadamente 3559, 3389, 3324, 1698, 1623, 1563, 1510, 1448, 1431, 1403, 1383, 1308, 1269, 1206, 1174, 1123, 1091, 1072, 1030, 987, 939, 909, 871, 842, 787, 780, 769, 747, 718, 701, 690 y 667 cm<sup>-1</sup>; denominado en el presente documento forma A.
- 25 En otra realización, la presente invención proporciona la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en una forma sólida cristalina, incluida una forma sustancialmente pura, que proporciona al menos un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a aproximadamente 9,5 y a aproximadamente 25,5°20, denominada en el presente documento forma A.
- 30 En otra realización, la invención proporciona la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en una forma sólida cristalina, incluida una forma sustancialmente pura, que proporciona al menos un máximo endotérmico por DSC de aproximadamente 246°C, denominada en el presente documento forma A.
- 35 En otra realización, la invención proporciona un polimorfo cristalino de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea que proporciona un espectro que contiene al menos un pico, pero menos que los listados de picos anteriores, denominada en el presente documento forma A.
- 40 Las figuras 16 y 3 respectivamente muestran el rastreo DSC y el patrón de rayos C de polvo para otro sólido cristalino. Estos resultados se observaron cuando se eliminó el agua remanente. En el rastreo por DSC, una transición a aproximadamente 293°C es significativa, debido a que la forma A funde a 246°C. Los picos a aproximadamente 20,3°20 y 25,1°20 en el patrón de difracción de rayos X de polvo también caracterizan la forma B con respecto a la forma A, debido a que la forma A no tiene picos en un intervalo de 0,2°20, la precisión aproximada de los picos de difracción de rayos X de polvo, de los dos picos característicos de la forma B (véase las tablas 1 y 2). En dicha lista se observa que los picos a aproximadamente 20,3°20 y 25,1°20 (en la tabla 2 indicados como 20,328°20 y 25,087°20, respectivamente), cuando se toman con un decimal, son mayores de 0,2°20 que cualquier pico de la forma A. De este modo, los picos a aproximadamente 20,3°20 y 25,1°20 puede usarse para distinguir la forma B de la forma A.
- 45 De este modo, en una realización, la presente invención proporciona la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en una forma sólida cristalina, incluida una forma sustancialmente pura, que proporciona al menos una de entre:
- 50 (i) un espectro de infrarrojos sustancialmente según la figura 6;
- 55 (ii) un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente según la figura 3; y
- 60 (iii) un análisis por DSC sustancialmente según la figura 16, denominada en el presente documento forma B.
- 65 En otra realización la invención proporciona la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en una forma sólida cristalina, incluida una forma sustancialmente pura, que proporciona (i) un espectro infrarrojo que comprende picos de absorción a aproximadamente 3584, 3327, 3189, 2935, 2257, 2067, 1979, 1903, 1703, 1654, 1630, 1590, 1557, 1512, 1444, 1429, 1406, 1375, 1317, 1346,

1317, 1288, 1276, 1243, 1217, 1182, 1133, 1182, 1133, 1093, 1072, 1033, 987, 943, 907, 883, 845, 831, 805, 776, 727, 694 y 674 cm<sup>-1</sup>; (ii) un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a aproximadamente 20,3°20 y a aproximadamente 25,1°20; y (iii) un máximo endotérmico por DSC a aproximadamente 293°C; denominada en el presente documento forma B.

5 En otra realización, la presente invención proporciona la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en una forma sólida cristalina, incluida una forma sustancialmente pura, en la que el compuesto proporciona al menos un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a aproximadamente 20,3°20 y a aproximadamente 25,1°20, denominada en el presente documento forma B.

10 En otra realización la presente invención proporciona la sal de sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en una forma amorfá.

15 En una realización, la presente invención proporciona una forma de la sal de sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea que proporciona al menos uno de entre:

20 (i) un espectro de infrarrojos en una dispersión de aceite mineral sustancialmente según la figura 7;

25 (ii) un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente según la figura 4; y

(iii) un análisis por DSC sustancialmente según la figura 18; en el presente documento denominada forma amorfá.

25 En otra realización, la invención proporciona una forma de la sal de sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-clorotiofen-2-il-sulfonilurea que proporciona un espectro infrarrojo que contiene picos de absorción a aproximadamente 3560, 1711, 1632, 1556, 1512, 1445, 1407, 1375, 1309, 1280, 1227, 1133, 1092, 1032, 987, 905, 781, 770 y 691 cm<sup>-1</sup>; denominada en el presente documento forma amorfá.

30 En otra realización, la invención proporciona un polimorfo cristalino de sales de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea que proporciona un espectro que contiene al menos un pico, pero menos que los listados de picos anteriores para las formas designadas.

35 La forma cristalina A de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea es un dihidrato que es estable al 15 % de humedad relativa (HR) a 25°C, pero que se rehidrata al 20 % de HR a 25°C. Se ha encontrado que el polimorfo A de la sal de potasio es tan estable como la forma amorfá de la sal de sodio. No se observó ningún cambio en la pureza química de ninguna forma de sal después de una semana cuando se realizaron ensayos de estabilidad acelerada a temperatura elevada (40°C) y alta humedad relativa (75 % de HR). Una ventaja de la forma cristalina de potasio A es que es menos higroscópica que la forma amorfá de la sal de sodio que absorbe más del 15 % p/p de agua al 40 % de HR. Tanto la forma A como la B son estables. La forma B de la sal de potasio es anhidra y no higroscópica (forma difícilmente una forma deshidratada). La forma B de la sal de potasio mantiene una apariencia física y propiedades de manipulación mejores durante un periodo de tiempo más largo. Una mejora de la apariencia física de una forma farmacéutica de un fármaco mejora la aceptación tanto por parte del médico como del paciente y aumenta la probabilidad de un tratamiento exitoso.

45 Otras realizaciones de la invención incluyen mezclas de las distintas formas sólidas cristalinas y la forma amorfá de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea y sus sales. Dichas mezclas incluyen composiciones que comprenden al menos una forma sólida o al menos dos formas sólidas seleccionadas entre la forma A, la forma B y la forma amorfá. Puede usarse cualquiera de las técnicas analíticas descritas en el presente documento para detectar la presencia de las formas sólidas en dichas composiciones. La detección puede realizarse cualitativamente, cuantitativamente o semicuantitativamente, tal como se usan dichos términos y como se entienden por parte de los expertos en las técnicas analíticas del estado sólido.

55 Para estos análisis pueden usarse técnicas analíticas estándar que implican patrones de referencia. Además, dichos métodos pueden incluir el uso de técnicas tales como mínimos cuadrados parciales junto con una técnica analítica de difracción o espectroscópica. También pueden usarse estas técnicas en composiciones farmacéuticas de la invención.

#### V. Preparación de formas amorfas y sólidas cristalinas de la invención

60 Además, la presente invención se refiere a métodos de preparación de formas sólidas cristalinas y amorfas de las sales de potasio y sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea.

65 Las formas sólidas cristalinas y amorfas de los compuestos de la invención pueden prepararse mediante diversos métodos tal como se expone más adelante. Pueden usarse otros procedimientos de cristalización bien conocidos,

así como modificaciones de los procedimientos expuestos anteriormente.

En otra realización de la presente invención se proporciona la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en una forma sólida cristalina A que se obtiene mediante al menos uno de entre:

(i) cristalización de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea a partir de al menos un disolvente seleccionado del grupo que consta de etanol, metanol y combinaciones de los mismos y secado de tal modo que el cristal contenga algo de disolvente; y

(ii) calentamiento de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en al menos un disolvente seleccionado del grupo que consta de etanol, metanol y combinaciones de los mismos; cristalización a una temperatura de aproximadamente 50°C a -10°C y secado hasta que los cristales contengan al menos aproximadamente el 0,05 % de disolvente;

En otra realización de la presente invención se proporciona la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en una forma sólida cristalina B que se obtiene mediante al menos uno de entre:

(i) calentamiento de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en una combinación de disolventes de etanol y agua; cristalización a una temperatura de aproximadamente 50°C a -10°C y secado hasta que los cristales contengan menos del 0,05 % de disolvente; y

(ii) cristalización de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea a partir de una combinación de disolventes de etanol y agua y secado de modo que el cristal contenga menos del 0,05 % de disolvente.

En otra realización de la presente invención se proporciona una forma cristalina amorfía de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea tritando en isopropanol y secando.

En otra realización de la presente invención se proporciona una forma amorfía de la sal de sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea que se obtiene mediante al menos uno de entre:

(i) calentamiento de la sal de sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en al menos un disolvente seleccionado del grupo que consta de isopropanol, acetonitrilo, etanol y combinaciones de los mismos; y cristalización a una temperatura de aproximadamente 50°C a -10°C;

(ii) cristalización de la sal de sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea a partir de al menos un disolvente seleccionado del grupo que consta de isopropanol, acetonitrilo, etanol y combinaciones de los mismos; y

(iii) calentamiento de la sal de sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en condiciones de humedad elevada.

Además, la presente invención se refiere a métodos de preparación de formas sólidas cristalinas y amorfas de las sales de potasio y sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea descritos anteriormente.

La [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en una forma amorfía o sólida cristalina puede prepararse mediante varios métodos tal como se describe adicionalmente más adelante en los ejemplos. Los ejemplos siguientes ilustran, pero no limitan el alcance de la presente invención.

Puede aislar [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en forma sólida cristalina o amorfía usando técnicas típicas de aislamiento y purificación conocidas en la técnica, incluidos, por ejemplo, procedimientos cromatográficos, de recristalización y otros procedimientos de cristalización, así como modificaciones de los procedimientos descritos anteriormente.

## VI. Composiciones farmacéuticas

Un compuesto de fórmula (I) según la invención puede formularse en composiciones farmacéuticas. En consecuencia, la invención también proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar trombosis en un mamífero, particularmente las afecciones patológicas que implican agregación plaquetaria, que contienen una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada una tal como se ha descrito anteriormente, y un vehículo o agente farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, una

composición farmacéutica de la invención contiene un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, en una cantidad eficaz para inhibir la agregación plaquetaria, más preferentemente la agregación dependiente de ADP, en un mamífero, en particular en un ser humano. Los vehículos o agentes farmacéuticamente aceptables incluyen los conocidos en la técnica y se describen más adelante.

- 5 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mezclando el compuesto de fórmula (I) con un vehículo o agente fisiológicamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir además excipientes, estabilizantes, diluyentes y similares y pueden proporcionarse en formulaciones de liberación mantenida o de liberación retardada. Los vehículos, agentes, excipientes, estabilizantes, diluyentes y similares aceptables para uso terapéutico son bien conocidos en el sector farmacéutico y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., ed. A. R. Gennaro (1985). Dichos materiales no son tóxicos para el receptor en las dosificaciones y concentraciones usadas e incluyen tampones tales como fosfato, citrato, acetato y otras sales de ácidos orgánicos, antioxidantes tales como ácido ascórbico, péptidos de bajo peso molecular (inferior a aproximadamente diez restos) tales como poliarginina, proteínas tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas, polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona, aminoácidos tales como glicina, ácido glutámico, ácido aspártico o arginina, monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos, incluida celulosa o sus derivados, glucosa, manosa o dextrinas, agentes quelantes tales como EDTA, alcoholes de azúcares tales como manitol o sorbitol, contraiones tales como sodio y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN o polietilenglicol.
- 10
- 15
- 20 Otras realizaciones de la invención incluyen composiciones farmacéuticas de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-clorotiofen-2-il-sulfonilurea, sus sales y formas, incluidas cantidades
- 25 cantidades terapéuticamente eficaces de la forma A, la forma B y la forma amorfa. Dichas cantidades de la al menos una de dichas formas pueden ser o no cantidades terapéuticamente eficaces. Dichas composiciones farmacéuticas pueden ser en forma de una composición oral sólida tal como un comprimido o una cápsula o en forma de polvos secos para inhalación.

#### VII. Métodos de tratamiento/administración

##### A. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE AFECCIONES PATOLÓGICAS CARACTERIZADAS POR TROMBOSIS NO DESEADA

- 30 La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), bien solo o bien como parte de una composición farmacéutica, para uso en un método de prevención o tratamiento de trombosis en un mamífero, en particular en un ser humano. Los compuestos de fórmula (I) y las composiciones farmacéuticas de la invención que contienen un compuesto de fórmula (I) de la invención son adecuados para uso solos o como parte de un régimen de tratamiento de varios componentes para prevenir o tratar enfermedades cardiovasculares, en particular las relacionadas con la trombosis. Por ejemplo, un compuesto o composición farmacéutica de la invención puede ser para uso como fármaco o agente terapéutico para cualquier trombosis, particularmente una indicación trombótica dependiente de plaquetas, incluidas, pero sin limitarse a, infarto agudo de miocardio, angina inestable, angina estable crónica, ataques isquémicos transitorios, apoplejías, enfermedad vascular periférica, preeclampsia/eclampsia, trombosis venosa profunda, embolismo, coagulación intravascular diseminada y púrpura trombocitopénica, complicaciones trombóticas y restenóticas que siguen a procedimientos invasivos, por ejemplo angioplastia, endarterectomía carotídea, cirugía post-CABG (inyerto de derivación arterial coronario), cirugía de injerto vascular, colocación de endoprótesis vasculares e inserción de dispositivos y prótesis endovasculares, y estados hipercoagulables relacionados con predisposición genética o cánceres. En otros grupos de realizaciones, la indicación está seleccionada del grupo que consta de intervención coronaria percutánea (PCI) incluida angioplastia y/o endoprótesis vascular, infarto agudo de miocardio (AMI), angina inestable (USA), enfermedad arterial coronaria (CAD), ataque isquémico transitorio (TIA), apoplejía, enfermedad vascular periférica (PWD), cirugías de derivación coronaria, endarterectomía carotídea.
- 35
- 40
- 45
- 50 Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención también pueden ser para uso como parte de un régimen de tratamiento de varios componentes en combinación con otros agentes terapéuticos o de diagnóstico en la prevención o tratamiento de trombosis en un mamífero. En determinadas realizaciones preferentes, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención pueden coadministrarse junto con otros compuestos que se prescriben de forma típica para estas afecciones según la práctica médica generalmente aceptada, tales como agentes anticoagulantes, agentes trombolíticos y otros antitrombóticos, incluidos inhibidores de la agregación plaquetaria, activadores plasminógenos de tejidos, uroquinas, prouroquinas, estreptoquinas, heparina, aspirina o warfarina o antiinflamatorios (antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxygenasa II). La coadministración también puede permitir la aplicación de dosis reducidas del antiplaquetario y de los agentes trombolíticos, minimizando, por lo tanto, los potenciales efectos adversos hemorrágicos. Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención también pueden actuar de un modo sinérgico para prevenir la reoclusión que sigue a una terapia trombolítica exitosa y/o reducir el tiempo de reperfusión.
- 55
- 60
- 65 Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser para uso *in vivo*, ordinariamente en mamíferos tales como primates (por ejemplo seres humanos), ovejas, caballos, ganado vacuno, cerdos, perros, gatos, ratas y ratones, o *in vitro*. Las propiedades biológicas, tal como se han definido anteriormente, de un

compuesto o una composición farmacéutica de la invención pueden caracterizarse fácilmente mediante métodos que son bien conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, mediante estudios *in vivo* para evaluar la eficacia antitrombótica y los efectos sobre los parámetros hemostáticos y hematológicos.

- 5 Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de soluciones o suspensiones. En la gestión de trastornos trombóticos los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención pueden encontrarse también en formas tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas o elixires para administración oral, supositorios, soluciones o suspensiones estériles o formas de administración inyectables y similares, o incorporados en artículos moldeados. Los sujetos (típicamente mamíferos) con necesidad de un  
 10 tratamiento que usa los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención pueden recibir la administración de dosis que proporcionarán una eficacia óptima. La dosis y método de administración variará de un sujeto a otro y dependerá de factores tales como el tipo de mamífero que se desea tratar, su sexo, peso, dieta, medicamentos concomitantes, condición de salud general, el compuesto particular de fórmula (I) usado, el uso específico para el  
 15 que se usa en compuesto o composición farmacéutica, y otros factores que reconocerán los expertos en la técnica médica.

#### B. CANTIDAD TERAPÉUTICAMENTE EFICAZ

- 20 Las formulaciones farmacéuticas de compuestos de fórmula (I) o composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención para su uso para la administración terapéutica deben ser estériles. La esterilización se realiza fácilmente por filtración a través de membranas estériles tales como membranas de 0,2 micrómetros o mediante otros métodos convencionales. Las formulaciones se almacenarán típicamente en forma sólida, preferentemente en forma liofilizada. Aunque la vía de administración preferente es la vía oral, las formulaciones farmacéuticas de compuestos de fórmula (I) o composiciones farmacéuticas de la invención también pueden  
 25 administrarse por inyección, intravenosamente (bolo y/o infusión), subcutáneamente, intramuscularmente, colónicamente, rectalmente, nasalmente, transdérmicamente o intraperitonealmente. Puede usarse una variedad de formas farmacéuticas que incluyen también, pero sin limitarse a, supositorios, pellas o cilindros pequeños implantados, aerosoles, formulaciones farmacéuticas orales y formulaciones tópicas tales como ungüentos, gotas y parches dérmicos. Los compuestos de fórmula (I) y las composiciones farmacéuticas de la invención también  
 30 pueden incorporarse en formas y artículos tales como implantes que pueden usar materiales inertes tales como polímeros biodegradables o silicones sintéticas tales como, por ejemplo, SILASTIC, goma de silicona y otros polímeros disponibles comercialmente. Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar también en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Se pueden formar liposomas a partir de una  
 35 variedad de lípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidicolinas.

- Las dosis terapéuticamente eficaces pueden determinarse por métodos *in vitro* o *in vivo*. Para cada compuesto o composición farmacéutica particular de la presente invención pueden realizarse determinaciones para determinar la dosis óptima requerida. El intervalo de dosis terapéuticamente eficaces se verá influenciado por la vía de  
 40 administración, los objetivos terapéuticos y la condición del paciente. Para inyección con agujas hipodérmicas puede suponerse que la dosis se administra en los fluidos corporales. Para otras vías de administración, la eficiencia de absorción debe determinarse individualmente para cada compuesto mediante métodos bien conocidos en farmacología. En consecuencia, puede ser necesario para el terapeuta valorar la dosis y modificar la vía de administración tal como se requiera para obtener el efecto terapéutico óptimo. La determinación de los niveles de dosificación eficaces, es decir, los niveles de dosificación necesarios para lograr el resultado deseado, lo determinará fácilmente un experto en la técnica. Típicamente, la administración del compuesto se inicia con niveles de dosificación bajos, incrementándose los niveles hasta lograr el efecto deseado.

- 50 La determinación de los niveles de dosificación eficaces, es decir, los niveles de dosificación necesarios para lograr el resultado deseado, es decir, la inhibición del receptor de ADP plaquetario, lo determinará fácilmente un experto en la técnica. Típicamente, la administración de un compuesto o composición farmacéutica de la invención se inicia con niveles de dosificación bajos, incrementándose los niveles hasta lograr el efecto deseado. Los compuestos y  
 55 composiciones de la invención pueden administrarse oralmente en una cantidad eficaz dentro de un intervalo de dosificación de aproximadamente 0,01 a 1000 mg/kg en un régimen de dosis diarias únicas o divididas en varias tomas. Si un vehículo farmacéuticamente aceptable se usa en una composición farmacéutica de la invención, típicamente se mezclan aproximadamente de 5 a 500 mg de un compuesto de fórmula (I) con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como se describe para la práctica farmacéutica aceptada incluidos, pero sin limitarse a, un vehículo, excipiente, aglutinante, conservante, estabilizante, pigmento, aroma, etc. fisiológicamente aceptable. La cantidad de ingrediente activo en estas composiciones es la necesaria para que se obtenga una dosis aceptable en el intervalo indicado.

#### C. ADMINISTRACIÓN

- 60 Las formulaciones líquidas de compuestos terapéuticos se introducen generalmente en un recipiente que tiene un puerto de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa o vial de solución intravenosa que tiene un tapón que puede oradarse mediante una aguja de inyección hipodérmica.

- Coadyuvantes típicos que pueden incorporarse a los comprimidos, cápsulas, pastillas masticables y similares son aglutinantes tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, y excipientes tales como celulosa microcristalina, agentes disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, lubricantes tales como estearato de magnesio, agentes edulcorantes tales como sacarosa o lactosa, o agentes saborizantes. Si la forma farmacéutica es una cápsula, además de los materiales anteriores también puede contener vehículos líquidos tales como agua, solución salina o un aceite graso. Pueden usarse otros materiales de diversos tipos como recubrimientos o como modificadores de la forma física de la unidad de dosificación. Las composiciones estériles para inyección pueden formularse según la práctica farmacéutica convencional. Por ejemplo, puede ser deseable la disolución o suspensión de un compuesto activo en un vehículo tal como un aceite o un vehículo graso sintético tal como oleato de etilo o en un liposoma. Pueden incorporarse tampones, conservantes, antioxidantes y similares según la práctica farmacéutica aceptada.

#### D. TERAPIAS DE COMBINACIÓN

- Los compuestos de la presente invención pueden usarse también en combinación con otros productos terapéuticos o de diagnóstico. En determinadas realizaciones preferentes, los compuestos de la invención pueden coadministrarse junto con otros compuestos que se prescriben de forma típica para estas afecciones según la práctica médica generalmente aceptada, tales como agentes anticoagulantes, agentes trombolíticos y otros antirombóticos, incluidos inhibidores de la agregación plaquetaria, activadores plasminógenos de tejidos, uroquinasa, prouroquinasa, estreptoquinasa, heparina, aspirina o warfarina. Los compuestos de la invención también pueden actuar de un modo sinérgico para prevenir la reoclusión que sigue a una terapia trombolítica exitosa y/o reducir el tiempo de reperfusión. Estos compuestos también pueden permitir la reducción de la dosis de agentes trombolíticos usados, minimizando de este modo los potenciales efectos adversos hemorrágicos. Los compuestos de esta invención pueden ser para uso *in vivo*, ordinariamente en mamíferos tales como primates (por ejemplo seres humanos), ovejas, caballos, ganado vacuno, cerdos, perros, gatos, ratas y ratones, o *in vitro*.

Las preparaciones y ejemplos siguientes se proporcionan para permitir a los expertos en la técnica un entendimiento más claro y para poner en práctica la presente invención.

- VIII. Ejemplos**

#### MÉTODOS GENERALES

- Los materiales de partida y reactivos que se usan en la preparación de estos compuestos generalmente están bien disponibles en suministradores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o bien se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo procedimientos expuestos en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, 1967-2004, volúmenes 1-22; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementos; y Organic Reactions, Wiley & Sons: Nueva York, 2005, volúmenes 1-65. Los esquemas de reacciones de síntesis siguientes son meramente ilustrativos de algunos métodos con los que pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención, y pueden realizarse diversas modificaciones de estos esquemas de reacciones de síntesis, que se sugerirán al experto en la técnica con referencia a la divulgación contenida en la presente solicitud.
- Los materiales de partida y los intermedios de los esquemas de reacciones de síntesis pueden aislarse y purificarse, si se desea, usando técnicas convencionales, incluidas, pero sin limitarse a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, incluidos constantes físicas y datos espectrales.
- A menos de que se indique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento se realizan preferentemente en atmósfera inerte a presión atmosférica en un intervalo de temperaturas de aproximadamente -78°C a aproximadamente 150°C, más preferentemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 125°C, y del modo más preferente y conveniente a temperatura ambiente, por ejemplo, de aproximadamente 20°C a aproximadamente 75°C.
- Los compuestos de la presente invención se sintetizaron con referencia a los ejemplos siguientes usando los métodos descritos en el presente documento u otros métodos bien conocidos en la técnica.
- Los compuestos y/o intermedios se caracterizaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando un sistema de cromatografía Waters Alliance con un módulo de separación 2695 (Milford, Mass.). Las columnas analíticas eran columnas C-18 SpeedROD RP-18E de Merck KGaA (Darmstadt, Alemania). Alternativamente, la caracterización se realizó usando un sistema Waters Unity (UPLC) con columnas Waters Acquity UPLC BEH C-18 2,1 mm x 15 mm. Se usó un gradiente de elución que comienza típicamente con el 5 % de acetonaítrilo / 95 % de agua y progresa hasta el 95 % de acetonaítrilo en un periodo de 5 minutos para el sistema Alliance y de 1 minuto para el sistema Acquity. Todos los disolventes contenían el 0,1 % de ácido trifluoroacético (TFA). Los compuestos se detectaron por absorción de luz ultravioleta (UV) a 220 o a 254 nm. Los disolventes de

HPLC se obtuvieron de EMD Chemicals, Inc. (Gibbstown, NJ, EEUU). En algunos casos se evaluó la pureza por cromatografía en capa fina (TLC) usando placas de gel de sílice en soporte de vidrio, por ejemplo placas EMD Silica Gel 60 2,5 cm x 7,5 cm. Los resultados de TLC se detectan fácilmente de forma visual con luz ultravioleta o usando técnicas bien conocidas de vapor de yodo y otras técnicas de tinción.

- 5 El análisis espectrométrico se realizó en uno de dos instrumentos de CL-EM Agilent 1100 series con acetonitrilo / agua como fase móvil. Un sistema usa TFA como el modificador y mide en modo ión positivo [abreviadamente  $MH^+$ ,  $(M+1)$  o  $(M+H)^+$ ] y el otro usa bien ácido fórmico o bien acetato de amonio y mide tanto en modo ión positivo [abreviadamente  $MH^+$  ( $M+1$ ) o  $(M+H)^+$ ] y modo ión negativo [abreviadamente  $M^-$ ,  $(M-1)$  o  $(M-H)^-$ ].
- 10 Los análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) se realizaron a algunos de los compuestos con un aparato de RMN Varian 400 MHz (Palo Alto, Calif., EEUU). La referencia espectral fue bien TMS o el desplazamiento químico conocido del disolvente.
- 15 La pureza de algunos compuestos de la invención se evaluó por análisis elemental (Robertson Microlit, Madison NJ., EEUU).

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Laboratory Devices Mel-Temp (Holliston, Mass., EEUU).

- 20 Las separaciones preparativas se llevaron a cabo usando un sistema de cromatografía Sq16x o Sg100c y columnas de gel de sílice preempaquetadas, todo comercializado por Teledyne Isco, (Lincoln, NE). Alternativamente, los compuestos y los intermedios se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando material de empaquetamiento de gel de sílice (230-400 de malla) o mediante HPLC usando una columna de fase inversa C-18. Los disolventes típicos usados por los sistemas Isco y la cromatografía en columna ultrarrápida fueron diclorometano, metanol, acetato de etilo, acetona, hidroxiamina acuosa y trietilamina. Los disolventes típicos usados para la HPLC de fase inversa fueron concentraciones variantes de acetonitrilo y agua con el 0,1 % de ácido trifluoroacético.

#### INSTRUMENTAL PARA FORMAS SÓLIDAS

- 30 1. Espectroscopía de infrarrojos FT (FTIR)  
Las muestras se analizaron en un Perkin-Elmer Spectrum One equipado con accesorio de muestreo Universal ATR y usando el programa informático Spectrum V5.0.1. La resolución se estableció a  $4\text{ cm}^{-1}$  y se registraron 16 análisis en el intervalo  $4000\text{ cm}^{-1}$  a  $400\text{ cm}^{-1}$ . Programa informático de control y análisis: Spectrum v 5.0.1.
- 35 2. Calorimetría de barrido diferencial (DSC)  
Los datos de DSC (termogramas) se registraron en instrumentos de TA Q1000 equipados con muestreador automático de 50 posiciones. El patrón de calibración de energía y temperatura fue indio. Las muestras se calentaron a una velocidad de  $10^\circ\text{C} / \text{min}$  de  $10^\circ\text{C}$  a  $250^\circ\text{C}$ . Se mantuvo una purga de nitrógeno a  $30\text{ ml/min}$  sobre la muestra.
- 40 45 Se usaron entre 1 y 3 mg de muestra, a menos de que se indique lo contrario, y todas las muestras se sellaron en un recipiente de aluminio con un pequeño agujero en la tapa. Programa informático de control: Advantage for Q series v 2.2.0.248, Thermal Advantage Release 4.2.1. Programa informático de análisis: Universal Analysis 2000 v 4.1D Build 4.1.0.16
- 50 55 3. Análisis termogravimétrico (TGA)  
Los datos del TGA (termogramas) se registraron en un instrumento de TGA de TA Q500 con muestreador automático de 16 posiciones. Las muestra se calentaron a una velocidad de  $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$ . Se mantuvo una purga de nitrógeno de  $100\text{ ml/min}$  sobre la muestra.
- 60 65 Típicamente se cargaron 5-20 mg de muestra en un recipiente abierto de aluminio tarado. Programa informático de control: Advantage for Q series v 2.2.0.248, Thermal Advantage Release 4.2.1. Programa informático de análisis: Universal Analysis 2000 v 4.1D Build 4.1.0.16
4. Difracción de polvo de rayos X (XRPD)  
*Difractómetro Bruker AXS C2 GADDS*

Los patrones de difracción de polvo de rayos X para las muestras se obtuvieron en un difractómetro Bruker AXS C2 GADDS usando radiación  $K\alpha$  de Cu ( $40\text{kV}$ ,  $40\text{ mA}$ ), etapa XYZ automatizada, microscopio de vídeo láser para posicionamiento de muestra automático y un detector de superficie bidimensional HiStar. El sistema óptico de rayos X consta de un espejo de varias capas Göbel sencillo acoplado a un colimador de agujero pequeño de  $0,3\text{ mm}$ .

La divergencia del haz, es decir, el tamaño eficaz del haz de rayos X sobre la muestra, fue aproximadamente de 4 mm. Se usó un modo de escaneo 0-0 continuo con la muestra a una distancia del detector de 20 cm que proporciona un intervalo de 2θ eficaz de 3,2° a 29,8°. El tiempo de exposición típico de una muestra fue de 120 s.

5 Las muestras analizadas en condiciones ambientales se prepararon en forma de especímenes de placa planos usando polvo obtenido sin trituración. Se prensaron aproximadamente 1-2 mg de la muestra ligeramente sobre un portaobjetos de vidrio para obtener una superficie plana. Programa informático de control: GADDS for WNT v 4.1.16. Programa informático de análisis: Diffrac Plus Release 3 EVA v 9.0.0.2

10 5. Estudios de adsorción gravimétrica de vapor (GVS)

Las isotermas se registraron en un analizador de adsorción de humedad Hiden IGASorp que operaba con el programa informático CFRSorp. El tamaño de las muestras fue típicamente de aproximadamente 10 mg. Se realizó una isoterma de adsorción/desorción de humedad tal como se expone más adelante. Las muestras se cargaron y se descargaron a temperatura ambiente y humedad ambiental (aproximadamente 40 % de HR, 25°C). El curso de la isoterma estándar fue un ciclo único que se iniciaba a una HR del 40 %. La humedad se aumentó como sigue: 40, 50, 60, 70, 80, 90, 85, 75, 65, 55, 45, 35, 25, 15, 5, 0, 10, 20, 30, 40. Programa informático de control y análisis: IGASorp Controller v 1.10, IGASorp Systems Software v 3.00.23.

20 6. RMN de  $^1\text{H}$ :

Los espectros se registraron en un Bruker 400MHz equipado con automuestreador. Las muestras se prepararon en d<sub>6</sub>-DMSO.

25 7. Análisis de pureza

Los análisis de pureza se realizaron en un sistema Agilent HP1100 equipado con un detector de haz de diodos.

30 Método: Gradiente

Detalles de la columna: Betabasic C 18, 5 µm, 150 x 4,6 mm

Temperatura de columna: 25°C

35 Volumen de inyección: 5 µl

Caudal (ml/min): 0,8 ml/min

40 Longitud de onda de detección: 325 nm

Fase A: 0,1 % v/v de ácido fórmico acuoso

Fase B: Acetonitrilo: agua 90:10 con el 0,1 % v/v de ácido fórmico

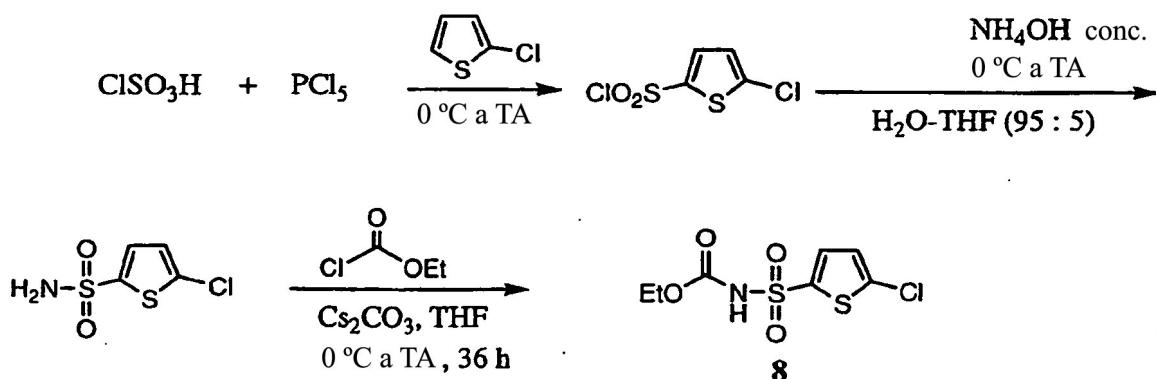
45 Tabla 3: Programa de la fase móvil

Tiempo/min	% de A	% de B
0	90	10
2	90	10
17	10	90
21	10	90
21.3	90	10
25	90	10

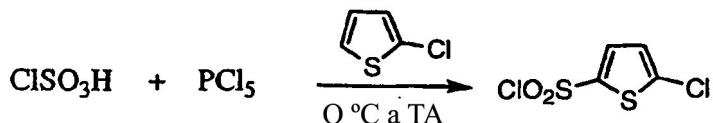
Tabla 4

	sal de potasio	sal de sodio
Pureza	99,4% (a/a)	99,4% (a/a)
Impurezas		
Picos individuales ≥ 0,1 % (a/a)	% (a/a)	% (a/a)

RRT = 0,57	0,14	0,11
RRT = 1,08	0,15	0,18
Total de picos $\geq$ 0,1 % (a/a)	0,3	0,3

**Ejemplo 1: Síntesis del intermedio carbamato de sulfonilurea (8)**

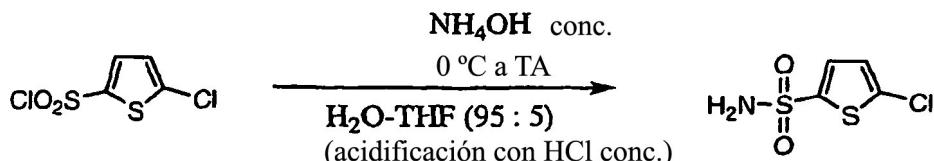
5

*Etapa 1 – Preparación de cloruro de 5-clorotiofeno-2-sulfonilo:*

- 10 El siguiente procedimiento se adaptó de C. A. Hunt y col. J. Med. Chem. 1994, 37, 240-247. En un matraz de fondo plano de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un condensador de aire, un embudo de goteo y un tubo guarda humedad, se dispuso ácido clorosulfúrico (240 ml, 3,594 mol). Con agitación, se añadió en porciones  $\text{PCl}_5$  (300 g, 1,44 mol, 0,40 equiv) durante aproximadamente 45 min. Durante la adición se desprendió un gran volumen de gas de  $\text{HCl}$  vigorosamente, pero la temperatura de la mezcla no aumentó significativamente ( $< 40^\circ\text{C}$ ). Una vez se hubo añadido todo el  $\text{PCl}_5$  se obtuvo como resultado una solución amarilla clara casi transparente con sólo unas pocos trozos sólidos de  $\text{PCl}_5$  flotando en la suspensión. Se agitó hasta que cesó el desprendimiento de gas (0,5 h).
- 15

- Después el recipiente de reacción se enfrió en hielo y se añadió 2-cloro-tiofeno (66,0 ml, 0,715 mol) por medio del embudo de goteo durante 1,0 h. Con la adición de unas pocas primeras gotas de 2-cloro-tiofeno la mezcla se volvió de color morado oscuro y una vez se hubo añadido todo el tiofeno se obtuvo como resultado una solución de color morado oscuro. Durante la adición se desprendió gas de  $\text{HCl}$  continuamente a una velocidad lenta. La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante la noche.

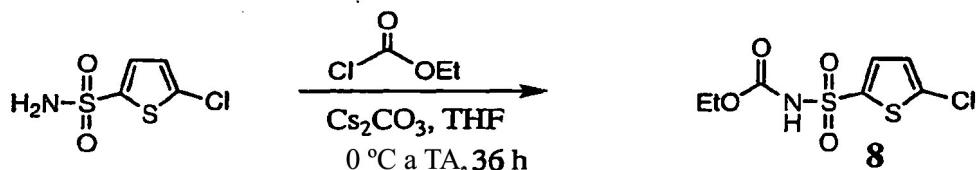
- 20
- 25 Después la mezcla, la solución clara de color morado oscuro, se añadió gota a gota a hielo picado (3 l) durante 0,5 h. Al añadir al hielo desapareció el color morado de forma instantánea, la emulsión poco densa incolora se agitó mecánicamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 h. Despues se extrajo la mezcla con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 300 ml). El extracto de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  combinado se lavó con agua (1x 200 ml), se saturó con  $\text{NaHCO}_3$  (1x 250 ml), salmuera (1 x 100 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró en un evaporador giratorio obteniéndose el producto bruto en forma de una cola amarilla pálida que mostraba tendencia a la solidificación, proporcionando una masa semisólida. Ésta se purificó después por destilación a alto vacío (punto de ebullición 110-112°C/ 12 mm) obteniéndose 135,20 g (88 %) del compuesto del epígrafe en forma de un semisólido incoloro/amarillo pálido.

*Etapa 2 - 5-clorotiofeno-2-sulfonamida:*

- 5 El procedimiento siguiente se adaptó de C. A. Hunt y col. J. Med. Chem. 1994, 37,240-247. En un matraz de tres bocas de fondo redondo, equipado con un agitador mecánico, se dispuso NH<sub>4</sub>OH concentrado (500 ml, 148,50 g de NE<sub>3</sub>, 8,735 mol de NH<sub>3</sub>, 13,07 equivalentes de NH<sub>3</sub>). El matraz se enfrió en hielo y se añadió cloruro de 5-clorotiofeno-2-sulfonilo (145,0 g, 0,668 mol) en porciones durante 0,5 h (es un sólido de bajo punto de fusión y se fundió por calentamiento, y después se añadió convenientemente mediante una pipeta de polietileno de agujero ancho). El cloruro de sulfonilo solidificó inmediatamente en el matraz de reacción. Después de haber añadido todo el 10 cloruro de sulfonilo, el matraz que lo contenía se enjuagó con THF (25 ml) y éste se transfirió también al recipiente de reacción. Después se agitó la suspensión densa a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 h. Al finalizar este periodo la mezcla de reacción era todavía una suspensión, pero de una textura diferente.
- 15 Después la mezcla se enfrió en hielo, se diluyó con H<sub>2</sub>O (1,5 l) y se acidificó con HCl concentrado hasta un pH de aproximadamente 3. El producto sólido se recogió por filtración usando un embudo Büchner, se enjuagó con agua fría y se secó al aire, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido incoloro, 103,0 g (78 %). EM (M-H): 196,0; 198,0

*Etapa 3 – 5-clorotiofen-2-ilsulfonilcarbamato de etilo:*

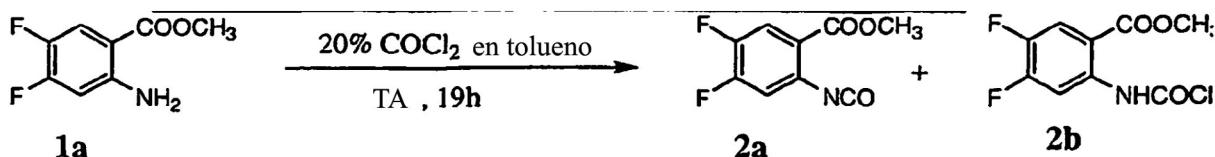
20



- 25 Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 2 litros equipado con un agitador mecánico y un embudo de goteo se cargó con sulfonamida (60,0 g, 303,79 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 g, 613,83 mmol, 2,02 equiv) en THF (900 ml). La solución clara se enfrió en hielo y se añadió cloroformiato de etilo (70,0 ml, 734,70 mmol, 2,418 equiv) durante aproximadamente 30 min. Después se agitó la suspensión densa a temperatura ambiente durante aproximadamente 36 h.

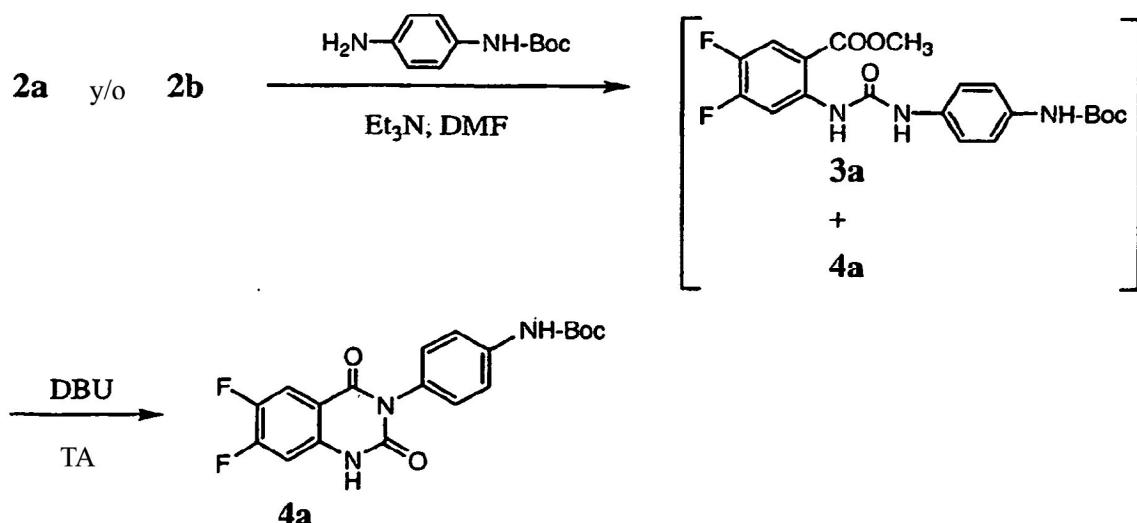
- 30 Después la mezcla se diluyó con agua (200 ml) proporcionando una solución incolora que se concentró en el evaporador giratorio hasta un tercio de su volumen. Después se diluyó con EtOAc (250 ml), se enfrió en hielo y se acidificó con HCl 6 N hasta un pH de aproximadamente 1. La mezcla bifásica se transfirió a un embudo separador, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con 2 x 75 ml de EtOAc. El extracto orgánico combinado se lavó con agua/salmuera (2 x 50 ml), salmuera (1 x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite ligeramente coloreado. Éste se purificó por filtración través de un tapón de gel de sílice. El producto bruto se aplicó al tapón de gel de sílice en un embudo filtrante en EtOAc y después se eluyó con EtOAc (1 litro). La concentración del filtrado de EtOAc proporcionó el compuesto 8 del epígrafe en forma de un sólido incoloro, 71,28 g (87 %). EM (M-H): 268,0; 270,0. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO): δ 7,62 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,10 (c, 2H), 1,16 (t, 3H).
- 35

- 40 **Ejemplo 2: Síntesis de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea (7a)**



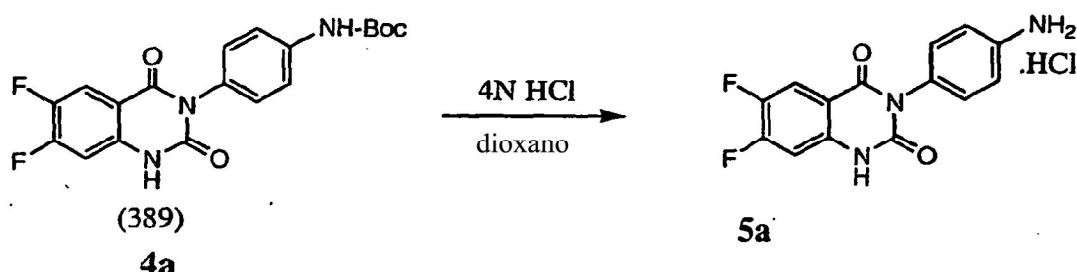
*Etapa 1*

Se dispuso anilina 1 (RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$  7,58 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H); 6,0 g, 32,085 mmol) en un matraz de fondo redondo de 500 ml y se añadió fosgeno al 20 % en tolueno (175 ml, 332,50 mmol, 10,36 equiv). La suspensión pegajosa resultante se agitó después magnéticamente durante la noche a temperatura ambiente dando como resultado una solución clara incolora. Se eliminó una parte alícuota, se sopló hasta sequedad con argón, se inactivó con MeOH y se analizó por HPLC de fase inversa/EM para mostrar que no había presencia de anilina no reaccionada 1 y una formación correcta del isocianato 2a y/o cloruro de carbamoilo 2b analizado como su carbamato de metilo. La mezcla se concentró primeramente en el evaporador giratorio y después a alto vacío, proporcionando 6,76 g (99 % de rendimiento) del isocianato 2a y/o cloruro de carbamoilo 2b en forma de un sólido fluido incoloro.

*Etapa 2*

En un matraz de fondo redondo de 500 ml se dispuso N-Boc-1, 4-fenilenodiamina (6,22 g, 29,866 mmol, 1,20 equiv) en DMF (100 ml). Se inyectó con una jeringa trietilamina (5,30 ml, 38,025 mmol, 1,52 equiv). Después la solución clara marrón oscura se trató con una solución del isocianato 2a (5,30 g, 24,88 mmol) y/o cloruro de carbamoilo 2b en DMF (50 ml), gota a gota, durante 15 minutos. Una vez finalizada la adición se obtuvo como resultado una mezcla ligeramente turbia que se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se analizó una parte alícuota, después de inactivar con MeOH, mostrando que no había presencia de isocianato no reaccionado y la formación correcta de la urea, 3a, y quinazolina-1,3-diona, 4a, con una relación de aproximadamente 2,5: 1. EM (M-H): 388,0.

Después se inyectó con una jeringa DBU (3,75 ml, 25,07 mmol, aproximadamente 1,0 equiv) gota a gota durante 5 minutos, dando como resultado una solución clara marrón oscura. Se agitó a temperatura ambiente durante 3,0 horas, dando como resultado una mezcla turbia. El análisis por HPLC mostró que no había presencia de urea 3a y la formación correcta de quinazolina-1,3-diona 4a. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador giratorio proporcionando el producto bruto en forma de un sólido. Éste se secó a alto vacío y después se trituró con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  (5:1) proporcionando 8,40 g de 4a en forma de un sólido casi incoloro (87 % de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$  9,39 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,98 (dd, 1H), 1,48 (s, 9H).

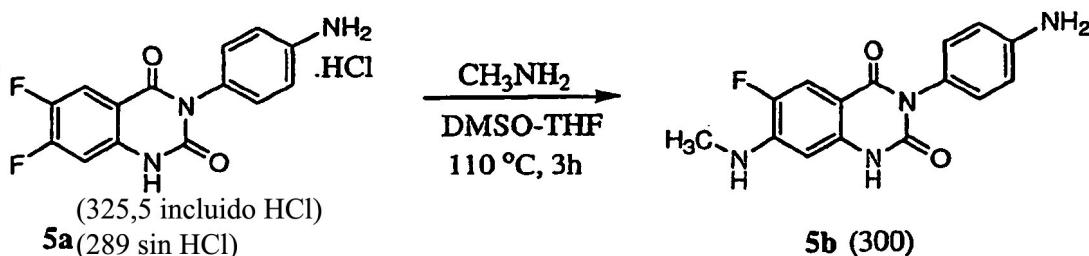


*Etapa 3*

Se dispuso la N-Boc-anilina 4a (4,0g, 10,28 mmol) en un matraz de fondo redondo y se añadió HCl 4 N en dioxano (50,0 ml, 200 mmol, 19,40 equiv). La suspensión densa insignificantemente solvatada se agitó a temperatura ambiente durante 5,0 h.

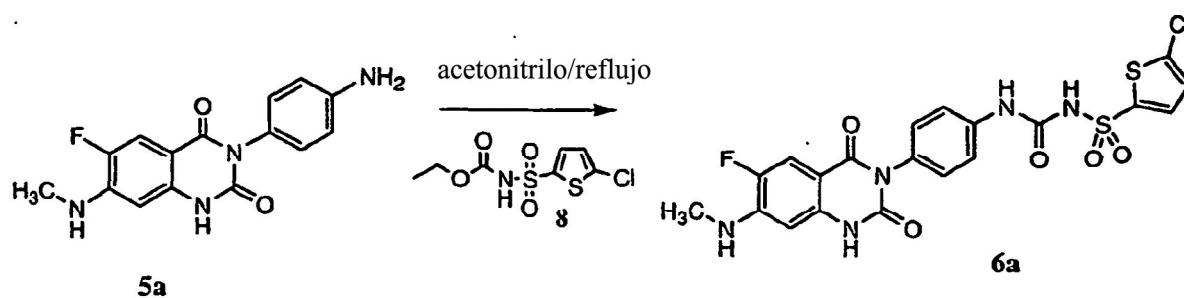
La HPLC mostró que no había presencia de material inicial y la formación correcta de la anilina 5a. La mezcla se concentró después en un evaporador giratorio proporcionando el producto bruto. El sólido obtenido de este modo se trituró después con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionando 3,22 g de 5a pura en forma de un sólido casi incoloro (96 % de rendimiento). EM (M-H): 290,3. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO): δ 11,75 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,21 (dd, 1H).

10

*Etapa 4*

El compuesto de difluor, 5a (1,0 g, 3,072 mmol) se dispuso en una tubo sellado con tapón de rosca. Se añadió DMSO (20 ml) seguido de metilamina (2,0 M en THF) (15,0 ml, 30 mmol, 9,76 equiv), dando como resultado una solución clara. Ésta se calentó después en un baño de aceite a 110°C durante 3 h. La HPLC mostró que no había presencia de 5a no reaccionada y la formación correcta de 5b. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente, se evaporó todo el MeNH<sub>2</sub> y todo el THF y el residuo se diluyó con 100 ml de agua para precipitar el 5b. Despues de agitar durante aproximadamente 2 h a temperatura ambiente, el sólido incoloro se recogió por filtración a través de un embudo Büchner y se enjuagó con H<sub>2</sub>O (100 ml) y se secó al aire. El análisis por HPLC de este sólido mostró que era puro y estaba exento de DBU. Este sólido se purificó adicionalmente por trituración con Et<sub>2</sub>O y después CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como en la ruta previa a esta anilina proporcionando 875 mg del compuesto del epígrafe (95 % de rendimiento). EM (M+1) 301,2. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO): δ 11,10 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,20 (d, 1H), 5,18 (d, 2H), 2,76 (d, 3H).

*Etapa 5 - Síntesis de 1-(5-clorotiofen-2-ilsulfonil)-3-(4-(6-fluoro-7-(metilamino)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)urea (7a):*



30

La mezcla de reacción que comprendía anilina (16,0 g, 53,33 mmol) y sulfonilcarbamato de etilo (28,77g, 106,66 mmol, 2,0 equiv) en CH<sub>3</sub>CN (1300 ml) se calentó a refluxo durante 36 h. Durante este periodo, la mezcla de reacción permaneció como una suspensión pesada. El análisis por HPLC mostró una reacción correcta y < 1 % de anilina no reaccionada. La suspensión pesada se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un embudo Büchner. El producto sólido incoloro se enjuagó posteriormente con CH<sub>3</sub>CN (3 x 40 ml). La HPLC del filtrado mostró la presencia de sólo una cantidad traza del producto deseado, siendo la mayor parte carbamato en exceso. El producto bruto se trituró después con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 ml) y el producto sólido casi incoloro se recogió por filtración a través de un embudo Büchner: (25,69 g, 92 % de rendimiento). EM (M+1): 524,0; 526,0. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO):

40

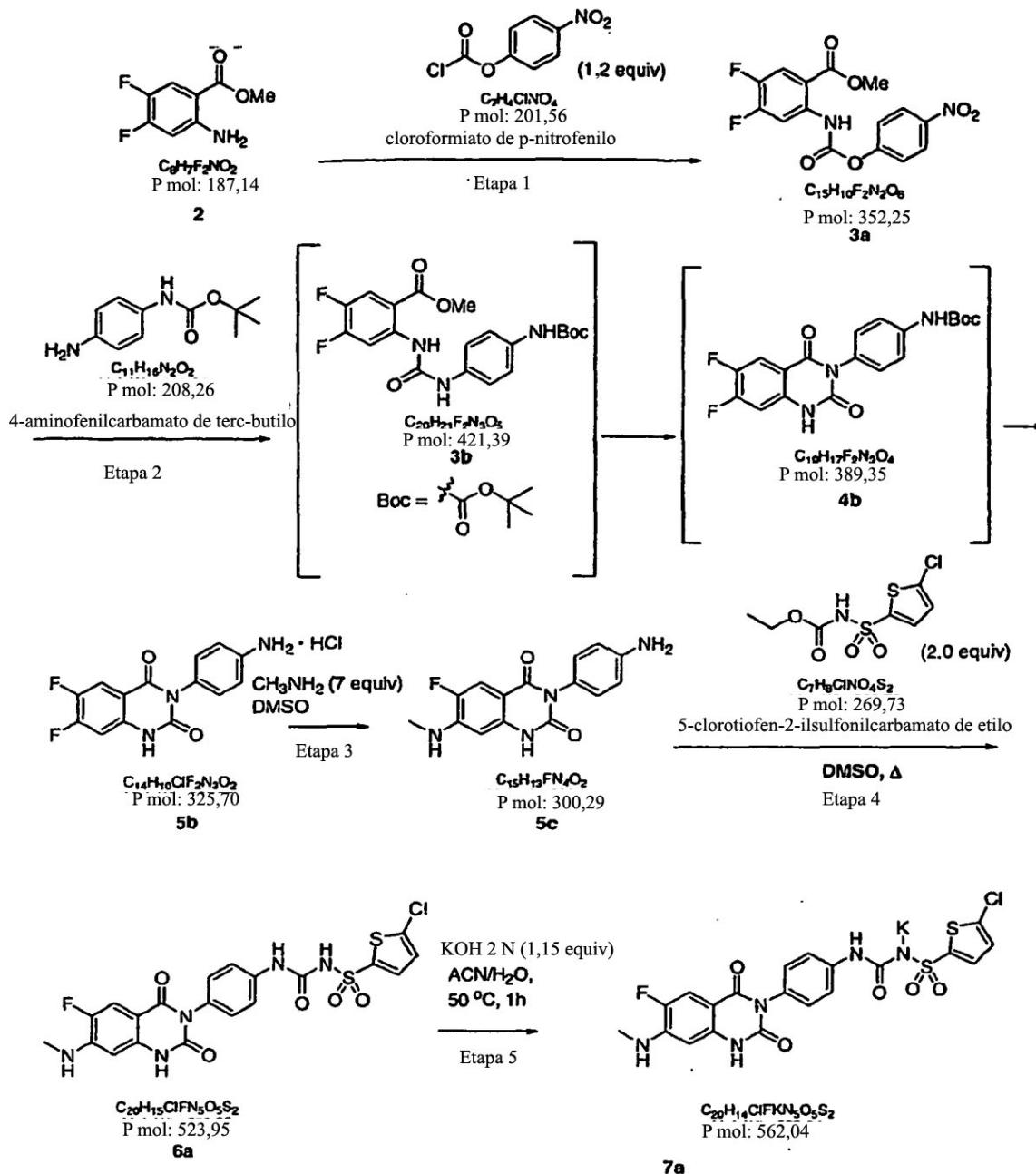
δ 11,20 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 2,78 (d, 3H).

**Ejemplo 3: [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea (6b)**

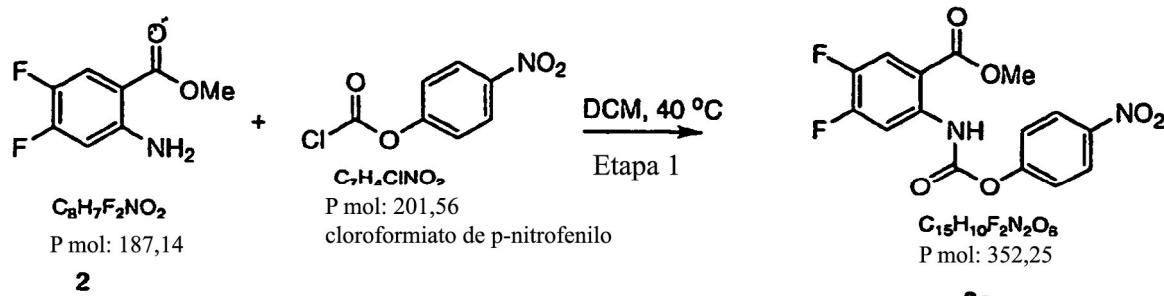
El compuesto del ejemplo 3 se sintetizó tal como se ha descrito para el ejemplo 2 (etapas 1-5) excepto que se inició con 2-amino-5-cloro-4-fluorobenzoato de metilo, que se sintetizó por reducción de 2-nitro-5-cloro-4-fluorobenzoato de metilo con Pt(S)C.

**Ejemplo 4: Síntesis de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea (6a) y sal (7a)**

10



*Etapa 1:*

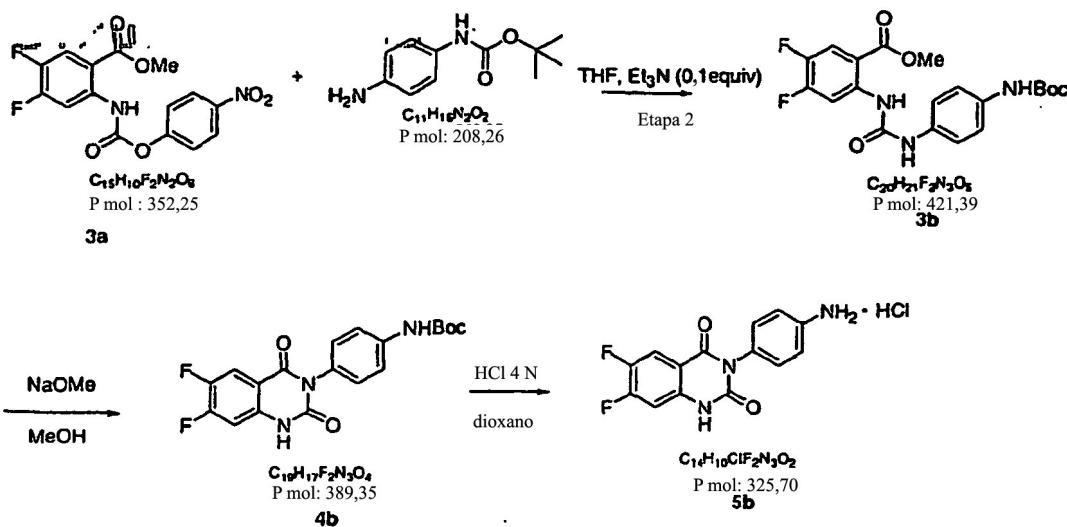


5 Se cargaron 2-amino-4,5-difluorobenzoato de metilo [2] (38 kg, 1,0 eq) y diclorometano (560 kg, 8X, ACS > 99,5 %) en un reactor PP1-R1000 (reactor GL de 2000 l). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Se cargó cloroformiato de 4-nitrofenilo (49,1 kg, 1,2 equiv) en un reactor PP1-R2000 (200 l) seguido por diclorometano (185 kg) y se agitó el contenido durante 5 minutos. Después de presurizar el reactor de 200 l, la solución de cloroformiato de 4-nitrofenilo se transfirió a un reactor de 2000 l que contenía solución de diclorometano [2]. La mezcla de reacción se calentó a  $40 \pm 5^\circ\text{C}$  (reflujo) con purga de nitrógeno durante 3 h. El análisis de TLC representativa confirmó que la reacción se había completado (TLC en proceso, no había presencia de compuesto 2 remanente; 99:1 CHCl<sub>3</sub>-MeOH). La solución se enfrió a 30°C y se eliminaron por destilación 460 kg de diclorometano al vacío. El reactor de 2000 l se cargó con 520 kg de hexanos y se enfrió el contenido del reactor a  $0 \pm 5^\circ\text{C}$  y se agitó durante 4 h. El sólido obtenido se filtró a través de un filtro de Nutsche de GF recubierto con una hoja de filtro T-515 LF Typar y una hoja de papel de filtro Mel-Tuf 1149-12. La torta del filtro se lavó con 20 kg de hexanos y se secó al vacío a 35°C hasta lograr un peso constante. El producto seco se descargó (70,15 kg) con un rendimiento del 98 %. El producto se confirmó mediante análisis de RMN de <sup>1</sup>H y de TLC.

10

15

20 *Etapa 2. Síntesis de clorhidrato de 3-(4-aminofenil)-6,7-difluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona, compuesto 5b*



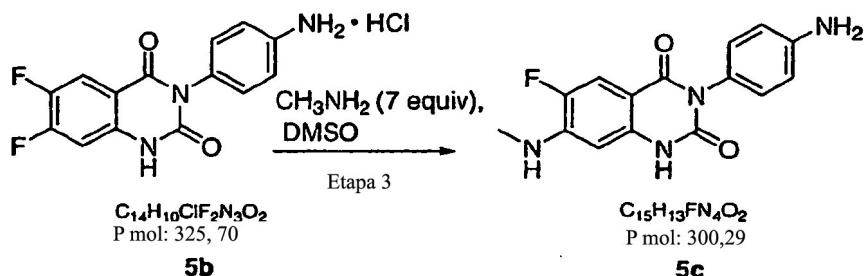
El reactor PP1-R1000 (reactor GL de 2000 l) se cargó con 3a (64,4 kg, 1,0 eq), tetrahidrofurano anhídrido (557 kg) y trietilamina (2,2 kg, 0,1 equiv). La línea de carga del reactor GL de 2000 l se enjuagó con tetrahidrofurano (10 kg). El contenido del reactor se agitó durante 25 min, durante cuyo periodo se obtuvo la disolución completa. El reactor PP1-R2000 (reactor HP de 200 l) se cargó con N-Boc-p-fenilenodiamina (38 kg, 1,0 equiv), tetrahidrofurano (89 kg) y se agitó durante 30 min hasta obtener la disolución completa. El contenido del reactor HP de 200 l se transfirió al reactor GL de 2000 l que contenía el compuesto 3a y después se calentó a  $65 \pm 5^\circ\text{C}$  durante 2 h. La reacción se consideró completada mediante seguimiento por HPLC después de confirmar la desaparición del material de partida 3a (especificación en proceso < 1 %). El contenido del reactor GL de 2000 l se enfrió a  $20 \pm 5^\circ\text{C}$  y después se cargó con metóxido de sodio (25 % de solución en metanol, 41,5 kg, 1,05 equiv.) durante 20 min, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. Las líneas de carga se enjuagaron con tetrahidrofurano (10 kg). El contenido se

25

30

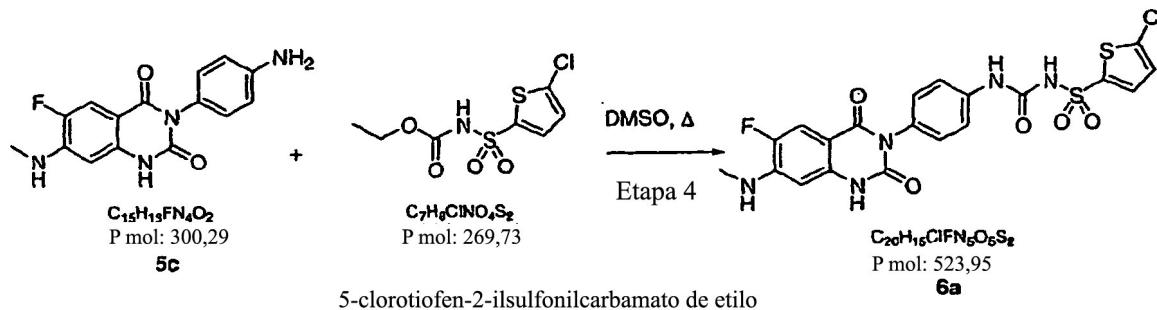
agitó a  $25 \pm 5^\circ\text{C}$  durante 4 h. El análisis de HPLC en proceso confirmó que la reacción se había completado cuando la cantidad de compuesto 3b remanente en el mezcla de reacción fue < 1 %. A la mezcla de reacción se añadió agua de proceso filtrada (500 kg) y se destiló al vacío el contenido del reactor GL de 2000 l en un recipiente GL de 200 l limpio hasta que se destilaron 300 kg de disolvente. El sólido obtenido se filtró usando un filtro de Nutsche de GL y después se lavó con el agua filtrada de proceso hasta obtener un color del sólido del compuesto 4b de blanco a grisáceo. El reactor GL de 2000 l se cargó con la torta de filtro del compuesto 4b húmedo, dioxano (340 kg) y se agitó el contenido durante 1 h. El sólido filtrable obtenido se filtró a través de un filtro de Nutsche de GL con una hoja de papel de filtro T-515 LF Typar; la torta sólida se secó por soplado durante 2 horas y se cargó con dioxano (200 kg) en el reactor GL de 2000 l. El contenido se agitó durante 10 minutos y después se cargó con HCl 4 N en dioxano (914 kg) durante 3 h y se mantuvo a una temperatura interior inferior a  $30^\circ\text{C}$ . La linea de carga se enjuagó con dioxano adicional (10 kg) y el contenido del reactor se agitó durante 6 h a  $25 \pm 5^\circ\text{C}$ . La finalización de la reacción se siguió mediante HPLC (el compuesto 4 control en proceso es < 1 % en la mezcla de reacción) para la conversión del compuesto 4b en el compuesto 5b. El contenido del reactor se enfrió a  $5 + 5^\circ\text{C}$  durante 2 h y el sólido obtenido se filtró a través de un filtro de Nutsche de GL seguido por lavado con dioxano (50 kg). La torta del filtro se secó por soplado con  $55 \pm 48 \text{ kPa}$  de nitrógeno durante 30 minutos y se analizó la pureza por HPLC. El sólido filtrado se secó hasta peso constante en un horno de vacío a  $45^\circ\text{C}$  durante 48 h. El compuesto 5b (65,8 kg, rendimiento real 110,6 %) se descargó y se analizó mediante análisis de RMN de  $^1\text{H}$  y de HPLC. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$  11,75 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,21 (dd, 1H).

20 Etapa 3. Síntesis de 3-(4-aminofenil)-6-difluoro-7-(metilamino)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona, compuesto 5c



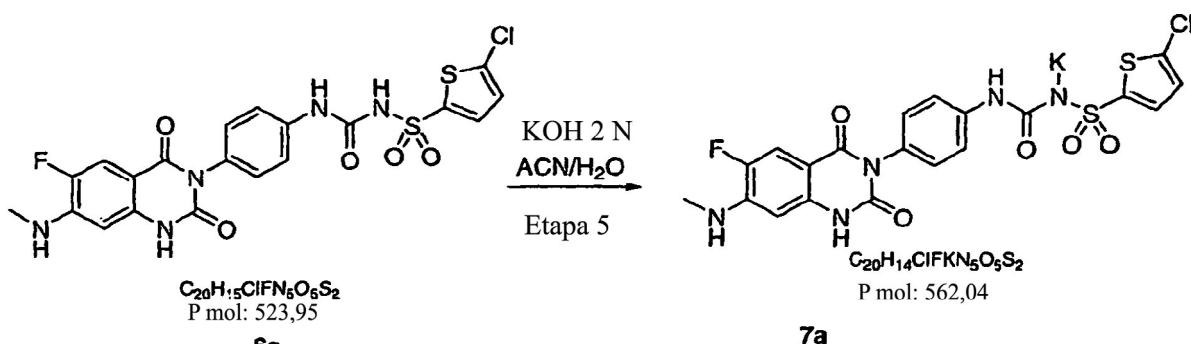
El reactor PP1-R2000 (reactor HP de 200 l) se cargó con el compuesto 5b (18 kg, 1,0 eq.) y se presurizó con  $100 \pm 5$  psig ( $690 \pm 35$  kPa) de nitrógeno. La ventilación de nitrógeno desde el reactor a través de la línea de ventilación atmosférica abre entonces la válvula del condensador y después se cargó dimetilsulfóxido en el reactor ( $> 99,7\%$ , 105 kg) en atmósfera de argón. El contenido del reactor se agitó a  $22^\circ\text{C}$  ( $19\text{--}25^\circ\text{C}$ ) durante 15 min y después se puso el máximo vacío que pudo conseguirse en el reactor HP de 200 l y se cerraron todas las válvulas. Usando el vacío establecido se cargó en el reactor HP de 200 l metilamina (33 % en peso en etanol absoluto, 37,2 kg) a una velocidad que mantenía la temperatura interior a  $25 \pm 5^\circ\text{C}$  y se mantuvo atmósfera de nitrógeno sobre la solución del reactivo durante la carga. Después de enjuagar la línea de carga con dimetilsulfóxido (5 kg) se cerró la válvula del condensador del reactor HP de 200 l y se calentó el contenido del reactor a  $110 \pm 5^\circ\text{C}$ . El contenido del reactor se agitó durante al menos 5 h a  $110 \pm 5^\circ\text{C}$ . Se tomó la HPLC en proceso después de 5 h y 40 min mostrando un contenido del compuesto 5b del 0, 09 %, indicando que la reacción se había completado (especificación en proceso  $\leq 1\%$ ). El contenido del reactor HP de 200 l se enfrió a  $25 \pm 5^\circ\text{C}$ . Mientras se enfriaba el reactor de 200 l se cerraron todas las válvulas del reactor PP1-R1000 (reactor GL de 2000 l) y se cargó con agua filtrada de proceso (550 kg). El contenido del reactor HP de 200 l se transfirió al reactor GL de 2000 l durante 15 minutos seguido por enjuague de la línea de carga con agua filtrada de proceso (50 kg). El contenido del reactor GL de 2000 l se agitó durante 2 h a  $5 \pm 5^\circ\text{C}$ . Los sólidos filtrables obtenidos se filtraron en un PPF200 (filtro de Nutsche de GL) equipado con papel de filtro Mel-Tuf 1149-12 al vacío. La torta del filtró se descargó y se transfirió en bandejas de vacío recubiertas previamente con película de fluorocarbono de Dupont (Kind 100A). Se fijó el papel de horno especial (KAVON 992) sobre las bandejas de vacío que contenían el compuesto 6 húmedo y se transfirieron al secador de bandejas de horno de vacío. La temperatura del horno se ajustó a  $55^\circ\text{C}$  y el compuesto 6 se secó hasta peso constante durante 12 h. El producto 5c se descargó (12,70 kg) con un rendimiento del 76,5 % (esperado: 85-95 %). La HPLC muestra una pureza del 98,96 % y el RMN de  $^1\text{H}$  confirmó la estructura del compuesto 5c. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO): δ 11,10 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,20 (d, 1H), 5,18 (d, 2H), 2,76 (d, 3H).

Etapa 4. 5-Cloro.N-(4-(6-fluoro-7-(metilamino)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenilcarbamoil)tolfeno-2-sulfamida



5 El reactor PP1-R2000 (reactor HP de 200 l) se cargó con el producto 6 (20,7 kg, 1,0 equiv), 5-clorotoluen-2-ylsulfonamide de etilo (37,5 kg, 2,0 equiv, > 95 %), dimetilsulfóxido (> 99 %, 75 kg) y se agitó durante 15 minutos. Ajustando el máximo vacío alcanzable, se calentó el reactor HP de 200 l número PP1-R2000 a  $65 \pm 5^\circ\text{C}$  durante 15 h. Se tomó una muestra representativa del reactor para análisis por HPLC; la HPLC en proceso indicó < 0,9 % de compuesto 5c remanente en la mezcla de reacción (el criterio en proceso para completar la reacción del compuesto 6 fue < 1 %). Se cargó el reactor de 800 l número PP5-R1000 con agua filtrada de proceso (650 kg) y después se transfirió el contenido del reactor HP de 200 l al de 800 l manteniendo mientras la temperatura interior por debajo de  $25^\circ\text{C}$ . Se enjuagó el reactor HP de 200 l con dimetilsulfóxido (15 kg) y se transfirió al reactor de 800 l que se agitó después durante 2 h a  $5 \pm 5^\circ\text{C}$ . El sólido formado se filtró a través de un filtro PP-F2000 al recipiente GL de 200 l con vacío y se enjuagó la torta del filtro con agua filtrada de proceso (60 kg). Se tomó una muestra representativa de la torta húmeda y se realizó un análisis por HPLC para ver si la pureza del compuesto 6a era < 95 % (si el control en proceso es < 95 %, se necesita trituración con diclorometano). El reactor GL de 800 l se cargó con todo el compuesto 6a húmedo, diclorometano (315 kg) y se agitó el contenido durante 3 h. El sólido se filtró a través de un filtro de Nutsche de GL recubierto con 1 hoja de filtro T515 LF TYPAR al vacío. La torta de filtro se lavó con diclorometano (50 kg) y la torta se secó por soplado con  $8 \pm 7$  psig ( $55 \pm 48$  kPa) de nitrógeno durante 15 minutos. Se transfirió la torta del filtro a las bandejas de vacío recubiertas previamente con película de fluorocarbono de Dupont (Kind 100A) y después al secador de bandejas de horno de vacío ajustado a  $60^\circ\text{C}$  durante 12 h. Se aisló el compuesto 6a seco (33,6 kg, 93 % de rendimiento) con una pureza por HPLC del 93,5 % y el 4,3 % de sulfonamida. El RMN de  $^1\text{H}$  confirmó la estructura del compuesto 7. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$  11,20 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 2,78 (d, 3H).

Etapa 5. (5-Clorotoluen-2-ylsulfonil)(4-(6-fluoro-7-(metilamino)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenilcarbamoil)amida de potasio, 7a



30 El reactor GL de 800 l número PPS-R1000 se cargó con acetonitrilo (134 kg), agua de calidad WFI (agua para inyección) (156 kg) y se agitó el contenido durante 5 minutos. Después se cargó compuesto 6a (33,6 kg, 1,0 equiv), siendo la mezcla de reacción en este punto una suspensión. La suspensión se cargó con solución acuosa (agua WFI, 35 kg) de hidróxido de potasio (4,14 kg, 1,15 equiv, > 85 %) a una velocidad que mantuvo la temperatura inferior por debajo de  $30^\circ\text{C}$ . Las líneas de carga se enjuagaron con agua de calidad WFI (2 kg) y se siguió con un calentamiento del contenido del reactor GL de 800 l a  $50 \pm 5^\circ\text{C}$  durante 1 hora. El contenido se filtró después en caliente a través de un filtro de bolsa, después a través de un filtro de pulido de siete cartuchos de  $0,2 \mu$  para limpiar

los tambores de HDPE. El sistema de filtración en caliente se mantuvo a través del proceso de filtración de tal modo que ningún material precipitara de la solución. Se enfrió la camisa del reactor GL de 800 l a  $25 \pm 5^\circ\text{C}$  antes de proceder al enjuague del reactor. El reactor GL de 800 l se enjuagó con solución premezclada de acetonitrilo (8,5 kg) y agua de calidad WFI (10 kg) a través del sistema de filtrado en los tambores etiquetados como filtración en caliente de 7a. Usando el recipiente de presión del reactor GL de 800 l se enjuagó con agua de calidad WFI (20 kg) seguida por acetona (20 kg) y después se secó por soplado con nitrógeno (3+2 psig (20+14 kPa)). La válvula del fondo del reactor GL de 800 l se cerró y se pusieron 20 + 10 pulgadas de Hg (68 + 34 kPa) de vacío, después se rompe el vacío y se carga el reactor con el contenido de los tambóres etiquetados como filtración en caliente de 7a. Se enfrió el contenido del reactor GL de 800 l número PP5-R1000 a  $20 \pm 5^\circ\text{C}$  y después, usando un filtro de pulido, (PP-PF09), se cargó el reactor con metanol (373 kg, > 99 %) manteniendo la temperatura interna por debajo de  $300^\circ\text{C}$ . El contenido del reactor GL de 800 l número PP5-R1000 se enfrió a  $15 \pm 5^\circ\text{C}$  seguido por agitación del contenido durante 12 h a esta temperatura. Durante este periodo, los sólidos filtrables se filtraron a través de un aparato de filtro limpio (PP-F1000) en un recipiente GL limpio de 200 l (PPR-04) seguido por la presurización del reactor, se pusieron 20 + 10 pulgadas de Hg (68 + 34 kPa) de vacío en el filtro/recipiente y se filtró el contenido. La torta de filtro se lavó con metanol (30 kg) y la torta se secó por soplado con  $8 \pm 7$  psig ( $55 \pm 48$  kPa) de nitrógeno durante 10 minutos. La temperatura del secador de bandejas de horno de vacío se ajustó a  $80^\circ\text{C}$  antes de cargar la torta húmeda de 7a. Se transfirió la torta de filtro húmeda a las bandejas de vacío recubiertas previamente con película de fluorocarbono de Dupont -Kind 100A y se fijó el papel de horno especial (papel Kavon Mel Tuf) sobre las bandejas de vacío que contenían el producto 7a húmedo y se transfirió al secador de bandejas de horno de vacío. Se ajustó la temperatura del horno a  $80^\circ\text{C}$  y se secó el 7a húmedo hasta peso constante (peso constante se define como una lectura de la bandeja de al menos 1 h aparte que tiene el mismo peso + 50 g. Una muestra representativa se analizó para evaluar la presencia de disolventes residuales (especificación de disolvente residual por API) y cumplió con las especificaciones. El API final se sometió a equilibrio con agua (5-6 %) durante 12 h con una bandeja de agua de calidad WFI presente, después se removió completamente y se dejó en reposo durante 12 horas adicionales y finalmente se sometió al análisis de KF (5,5 % de contenido de agua). Se transfirió el 7-potasio (21,80 kg, 60,6 % de rendimiento) a bolsas de polietileno muy resistentes y se almacenó en contenedores secundarios. La HPLC tomada mostró una pureza del 99,7 % para 7a y la RMN de  $^1\text{H}$  confirmó la estructura para 7a. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO): δ 11,14 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,75 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 2,78 (d, 3H).

### 30 Ejemplo 5: Ensayos farmacológicos

La actividad farmacológica de cada uno de los compuestos según la invención se determinó con los ensayos *in vitro* siguientes:

#### 35 I. Inhibición de la agregación plaquetaria mediada por ADP *in vitro*

1.

El efecto de analizar el compuesto según la invención en agregación plaquetaria humana inducida por ADP se evaluó en un ensayo de microvaloración de 96 pocillos (véanse, en general, los procedimientos de Jantzen, H. M. y col. (1999) Thromb. Hemost. 81:111-117) o agregometría de transmitancia de luz en cubetas estándar usando bien plasma rico en plaquetas (PRP) humano o plaquetas lavadas humanas.

45 Para la preparación de plasma rico en plaquetas humano para ensayos de agregación, se recogió sangre venosa humana de voluntarios sanos que no tomaban fármacos en citrato de sodio al 0,38 % (0,013 M, pH final: 7,0). El plasma rico en plaquetas (PRP) se preparó por centrifugación de sangre completa a 160 x g durante 20 minutos a temperatura ambiente. La capa de PRP se retira, se transfiere a un tubo nuevo y se ajusta el conteo de plaquetas, si es necesario, para lograr una concentración de plaquetas de  $\sim 3 \times 10^8$  plaquetas/ml usando plasma pobre en plaquetas (PPP). El PPP se prepara por centrifugación de la muestra de sangre remanente (después de retirar el PRP) durante 20 minutos a 800 x g. Esta preparación de PRP puede usarse subsiguientemente para ensayos de agregación en bien una placa de 96 pocillos o agregometría en cubetas estándar.

55 Para la preparación de plaquetas lavadas, se recoge sangre venosa humana de voluntarios sanos que no tomen fármacos en ACD (citrato de sodio 85 mM, glucosa 111 mM, ácido cítrico 71,4 mM) que contiene PGI<sub>2</sub> (1,25 ml de ACD contenía una concentración final de PGI<sub>2</sub> 0,2  $\mu\text{M}$ ; el PGI<sub>2</sub> fue de Sigma, St. Louis, Mo.). El plasma rico en plaquetas (PRP) se prepara por centrifugación a 160 x g durante 20 minutos a temperatura ambiente. Las plaquetas lavadas se prepararon por centrifugación de PRP durante 10 minutos a 730 g y resuspendiendo la pella de plaquetas en CGS (citrato de sodio 13 mM, glucosa 30 mM, NaCl 120 mM; 2 ml de CGS/10 ml de volumen de sangre original) que contiene 1U/ml de apirasa (grado V, Sigma, St. Louis, Mo.). Después de la incubación a  $37^\circ\text{C}$  durante 15 minutos, las plaquetas se recogen por centrifugación a 730 g durante 10 minutos y se resuspenden a una concentración de  $3 \times 10^8$  plaquetas/ml en tampón de Hepes-Tyrode (Hepes 10 mM, NaCl 138 mM, glucosa 5,5 mM, KCl 2,9 mM, NaHCO<sub>3</sub> 12 mM, pH 7,4) que contiene el 0,1 % de albúmina de suero bovino, CaCl<sub>2</sub> 1 mM y MgCl<sub>2</sub> 1 mM. Esta suspensión de plaquetas se deja > 45 minutos a  $37^\circ\text{C}$  antes de su uso en ensayos de agregación.

65 Para los ensayos de agregación de transmitancia de luz en cubetas, se prepararon diluciones seriadas (1:3) de los compuestos de ensayo en DMSO al 100 % en una placa de fondo en V de 96 pocillos (la concentración final de

DMSO en la cubeta fue del 0,6 %). El compuesto de ensayo (3  $\mu$ l de diluciones seriadas en DMSO) se preincuba con PRP durante 30-45 segundos antes de iniciar las reacciones de agregación, que se realizan en un agregómetro ChronLog por adición de agonista (ADP 5 ó 10  $\mu$ M) a 490  $\mu$ l de PRP a 37°C. En algunos casos se realizó la agregometría de transmitancia de luz usando 490  $\mu$ l de plaquetas lavadas (preparadas tal como se ha descrito

5 anteriormente) a 37°C y la agregación se inicia por adición de ADP 5  $\mu$ M y 0,5 mg/ml de fibrinógeno humano (American Diagnostics, Inc., Greenwich, Conn.). La reacción de agregación se registra durante ~5 min y se determina la extensión máxima de agregación por la diferencia en extensión de agregación en la línea base en comparación con la agregación máxima que tiene lugar durante el periodo de cinco minutos del ensayo. La inhibición 10 de agregación se calculó como la agregación máxima observada en presencia de inhibidor en comparación que la que se obtiene en ausencia de inhibidor. Las  $IC_{50}$  se dedujeron por análisis de regresión no lineal usando el programa informático Prism (GraphPad, San Diego, CA).

3.

15 La inhibición de agregación dependiente de ADP se determinó también en placas de microvaloración de fondo plano de 96 pocillos usando un agitador de placas de microvaloración y un lector de placas de forma similar al procedimiento descrito por Frantantoni y col., Am. J. Clin. Pathol. 94, 613 (1990). Todas las etapas se realizaron a temperatura ambiente. Para la agregación en placas de 96 pocillos usando plasma rico en plaquetas (PRP), el volumen total de reacción de 0,2 ml/pocillo incluye 180  $\mu$ l de PRP (~3 x 108 plaquetas/ml, véase anteriormente), 6 20  $\mu$ l de bien dilución seriada de compuestos de ensayo en DMSO al 20 % o bien tampón (para pocillos control) y 10  $\mu$ l de 20 X solución agonista de ADP (100  $\mu$ M). La DO de las muestras se determinó después a 450 nm usando un lector de placas de microvaloración (Softmax, Molecular Devices, Menlo Park, Calif.) obteniéndose la lectura en el minuto 0. Las placas se agitaron después durante 5 min sobre un agitador de placas de microvaloración y se obtuvo la lectura del minuto 5 en el lector de placas. La agregación se calcula a partir de la disminución de DO a 450 nm a 25 t=5 minutos en comparación con t=0 minutos y se expresa como el tanto por ciento (%) de la disminución de las muestras control de ADP después de corregir los cambios en las muestras de control no agregadas. Las  $IC_{50}$  se dedujeron por análisis de regresión no lineal.

30 Para la agregación en placas de 96 pocillos usando plaquetas lavadas, el volumen total de reacción de 0,2 ml/pocillo incluye en tampón de Hepes-Tyrodes/BSA al 0,1 %: 4,5 X 10<sup>7</sup> plaquetas lavadas con apirasa, 0,5 mg/ml de fibrinógeno humano (American Diagnostics, Inc., Greenwich, Conn.), diluciones seriadas de los compuestos de ensayo (tampón para pocillos control) en DMSO al 0,6 %. Después de ~ 5 minutos de preincubación a temperatura ambiente, se añade ADP a una concentración final 2  $\mu$ M que induce la agregación submáxima. Se añade tampón en vez de ADP a una serie de pocillos control (control de ADP). La DO de las muestras se determinó después a 450 nm 35 usando un lector de placas de microvaloración (Softmax, Molecular Devices, Menlo Park, Calif.) obteniéndose la lectura en el minuto 0. Las placas se agitaron después durante 5 min sobre un agitador de placas de microvaloración y se obtuvo la lectura del minuto 5 en el lector de placas. La agregación se calcula a partir de la disminución de DO a 450 nm a 40 t=5 minutos en comparación con t=0 minutos y se expresa como el tanto por ciento (%) de la disminución de las muestras control de ADP después de corregir los cambios en las muestras de control no agregadas. Las  $IC_{50}$  se derivaron por análisis de regresión no lineal.

## II. Inhibición de la unión [<sup>3</sup>H]2-MeS-ADP a plaquetas

45 1. La capacidad de las moléculas candidatas a inhibir la unión de [<sup>3</sup>H]2-MeS-ADP al receptor P2Y<sub>12</sub> de plaquetas se determinó usando un ensayo de unión a radioligando.

Usando este ensayo se determina la potencia de inhibición de dichos compuestos con respecto a la unión de [<sup>3</sup>H]2-MeS-ADP a plaquetas enteras. En las condiciones descritas en II (3) anteriormente, la unión de [<sup>3</sup>H]2-MeS-ADP se 50 debe únicamente a la interacción de este ligando con el receptor P2Y<sub>12</sub>, en el que toda la unión específica medida en este ensayo es compatible con un antagonista de P2Y<sub>12</sub> (es decir, la unión específica se reduce a niveles de fondo mediante competición con un exceso de antagonista de P2Y<sub>12</sub>, con ninguna competición de unión cuando un antagonista de P2Y<sub>1</sub> se preincuba con la preparación de plaquetas). Los experimentos de unión de [<sup>3</sup>H]2-MeS-ADP se realizan rutinariamente con plaquetas humanas viejas recogidas mediante procedimientos estándar en bancos de sangre de hospitales. Las plaquetas viejas lavadas con apirasa se preparan como sigue (todas las etapas a 55 temperatura ambiente, si no se indica lo contrario):

60 Las suspensiones de plaquetas viejas se diluyen con 1 volumen de CGS y plaquetas en pellas por centrifugación a 1900 X g durante 45 minutos. Las pellas de plaquetas se resuspenden a 3-6 X 10<sup>9</sup> plaquetas/ml en CGS que contiene 1 U/ml de apirasa (grado V, Sigma, St. Louis, Mo.) y se incuban durante 15 minutos a 37°C. Después de la centrifugación a 730 X g durante 20 minutos, las pellas se resuspenden en tampón de Hepes-Tyrode que contiene BSA al 0,1 % (Sigma, St. Louis, Mo.) a una concentración de 6,66 X 10<sup>8</sup> plaquetas/ml. Los experimentos de unión se realizan después de > 45 minutos de reposo de las plaquetas.

2.

Alternativamente, los experimentos de unión se realizan con plaquetas humanas nuevas tal como se ha descrito en la sección I (Inhibición de la agregación de plaquetas mediada por ADP *in vitro*), excepto en que las plaquetas se resuspenden en tampón de Hepes-Tyrode que contiene BSA al 0,1 % (Sigma, St. Louis, Mo.) a una concentración de  $6,66 \times 10^8$  plaquetas/ml. Se obtienen resultados muy similares con plaquetas nuevas y con plaquetas viejas.

3.

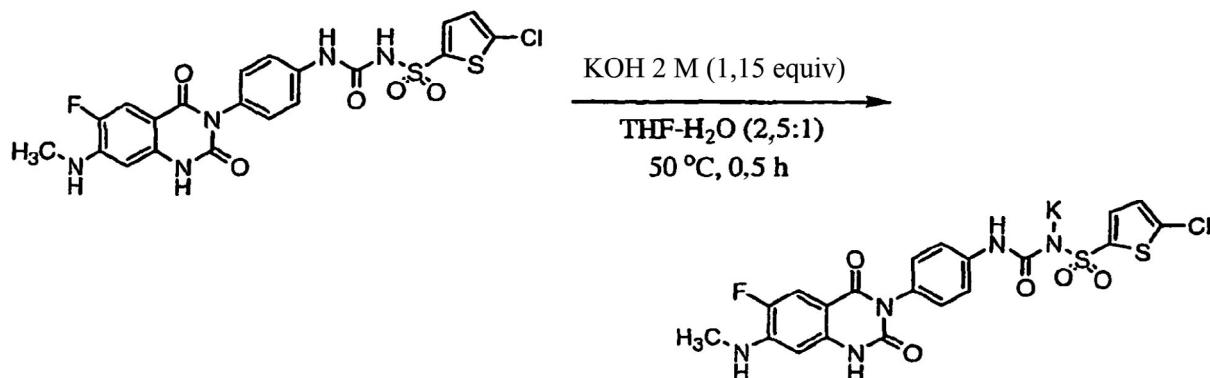
- 10 Un ensayo de unión al receptor de ADP de plaquetas (ARB) usando el ligando agonista potente valorado [<sup>3</sup>H]2-MeS-ADP (Jantzen, H. M. y col. (1999) Thromb. Hemost. 81:111-117) se adaptó a un formato de microvaloración de 96 pocillos. En un volumen de ensayo de 0,2 ml de tampón de Hepes-Tyrode con BSA al 0,1 % y DMSO al 0,6 %, 1 X  $10^8$  plaquetas lavadas con apirasa se preincuban en placas de microvaloración de fondo plano de 96 pocillos durante 5 minutos con diluciones seriadas de compuestos de ensayo antes de la adición de [<sup>3</sup>H]2-MeS-ADP 1 nM ([<sup>3</sup>H]2-metiltioadenosin-5'-difosfato, sal de amonio; actividad específica 20-50 Ci/mmol, obtenido por síntesis habitual de Amersham Life Science, Inc., Arlington Heights, Ill. o NEN Life Science Products, Boston, Mass.). La unión total se determina en ausencia de compuestos de ensayo. Las muestras para la unión no específica podían contener una concentración 10  $\mu$ M de 2-MeS-ADP (RBI, Natick, Mass.). Después de la incubación durante 15 minutos a temperatura ambiente, el radioligando no unido se separa por filtración rápida y dos lavadas con tampón de lavado de unión frío (4-8°C.) (Hepes 10 mM, pH 7,4, NaCl 138 mM) usando un recogedor celular de 96 pocillos (Minidisc 96, Skatron Instruments, Sterling, Va.) y 8 X 12 GF/C alfombrillas de filtro de fibra de vidrio (Printed Filtermat A, para 1450 Microbeta, Wallac Inc., Gaithersburg, Md.). La radioactividad unida a plaquetas de las alfombrillas de filtro se determina en un contador de escintilación (Microbeta 1450, Wallac Inc., Gaithersburg, Md.). La unión específica se determina por sustracción de la unión no específica de la unión total y la unión específica en presencia de compuestos de ensayo se expresa como % de unión específica en ausencia de diluciones de compuesto de ensayo. Las  $IC_{50}$  se dedujeron por análisis de regresión no lineal.

En la tabla siguiente, la actividad en el ensayo de PRP se proporciona como sigue: +++,  $IC_{50} < 10 \mu$ M; ++, 10  $\mu$ M <  $IC_{50} < 30 \mu$ M. La actividad en el ensayo de ARB se proporciona como sigue: +++,  $IC_{50} < 0,05 \mu$ M; ++, 0,05  $\mu$ M <  $IC_{50} < 0,5 \mu$ M.

Tabla -5

Ejemplo N°	Unión a ARB	Actividad de PRP
Ejemplo 2	+++	+++
Ejemplo 3	++	++

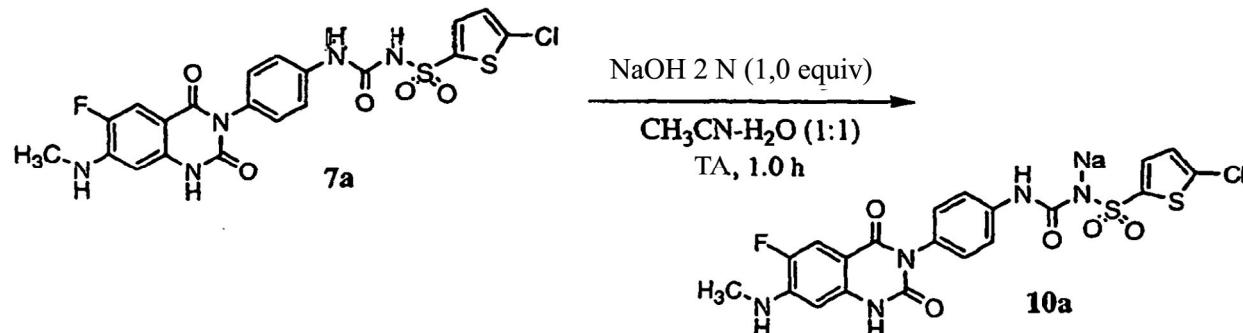
35 **Ejemplo 6: Síntesis de sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea (9a) (forma amorfa)**



40 La sulfonilurea en forma de ácido libre (7,0 g, 13,365 mmol) se suspendió en THF/H<sub>2</sub>O (55: 22 ml, aproximadamente 2,5:1) y se trató con KOH 2 M (7,70 ml, 15,40 mmol, 1,15 equiv) gota a gota durante aproximadamente 5 min. Al finalizar la adición, se obtuvo como resultado una solución clara. Sin embargo, poco después (< 5 min), precipitó un sólido y la mezcla de reacción se convirtió en un suspensión densa. Ésta se calentó en un baño de aceite a 50°C y la solución clara viscosa ligeramente marrón resultante se mantuvo allí durante 0,5 h. Al enfriar a TA, el compuesto del epígrafe precipitó. La mezcla se diluyó con i-PrOH (250 ml, 3 x el volumen de reacción original), se agitó a TA durante 3 h y después se filtró a través de un embudo Büchner proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido incoloro. Éste se secó en un horno de vacío a 80°C proporcionando 7,20 g (96 %) de un sólido amorfo.

EM (rastreo negativo): 521,7; 523,7.

**Ejemplo 7: Conversión de la sulfonilurea (7a) en su sal de sodio (10a)**



- 5 Se suspendió 1-(5-clorotifen-2-ilsulfonil)-3-(4-(6-fluoro-7-(metilamino)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-fenil)-urea (3,0 g, 5,728 mmol) 7a en CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (1:1; 70 ml) y se trató con NaOH 21 N (2,90 ml, 5,80 mmol), gota a gota. Al cabo de aproximadamente 15 minutos, se obtuvo una solución clara. Ahora, después de agitar durante 1,0 h, la solución marrón clara se liofilizó proporcionando el producto bruto en forma de un sólido amorfico 10a. EM  
10 (rastreo negativo): 522,0; 524,0.

**Ejemplo 8: Preparación de la forma amorfica de la sal de sodio**

- 15 La sal de sodio 10b se suspendió en isopropanol (100 ml) y se sometió a reflujo durante aproximadamente 45 min, después se filtró en caliente proporcionando un sólido canela, que era en su mayor parte el compuesto del epígrafe según la HPLC. El sólido canela se suspendió en CH<sub>3</sub>CN: EtOH (1:2) (100 ml) y se sometió a reflujo durante 45 min, después se filtró en caliente proporcionando 2,54 g del compuesto del epígrafe en forma de un sólido canela (99,6887 % puro por HPLC analítica, columna larga). El filtrado se diluyó con EtOH hasta que la relación ACN:EtOH fue (1:3) y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante la noche, precipitando el compuesto del epígrafe proporcionando 210 mg del compuesto del epígrafe (pureza: 99,6685 % por HPLC analítica, columna larga).

**Ejemplo 9: Preparación de la forma polimorfa A de la sal de potasio por recristalización**

- 25 Recristalización: El producto bruto puede recristalizarse bien a partir de MeOH o bien de MeOH/EtOH (3:1) calentando primeramente a reflujo para disolver y después enfriando a temperatura ambiente para precipitar.  
Recristalización a partir de MeOH: Se suspendió 1,0 g de la sal de potasio en MeOH (150 ml) y se calentó a reflujo durante 0,5 h, obteniéndose una solución casi transparente. Ésta se filtró después en caliente a través de un embudo Büchner. El filtrado transparente se dejó en reposo a temperatura ambiente y precipitó un sólido incoloro. Éste se agitó durante la noche y después se recogió por filtración a través de un embudo Büchner. El producto sólido se enjuagó con EtOH (2 x 4,0 ml) y se secó en un horno de vacío a 80°C durante 20 h proporcionando 740 mg de un sólido incoloro. El licor madre proporcionó más compuesto del epígrafe en una concentración de aproximadamente un tercio del volumen original.

- 35 Recristalización a partir de EtOH/MeOH: Se suspendió 1,0 g de la sal de potasio en la mezcla de disolventes EtOH/MeOH (1:3) (200 ml) y se calentó a reflujo durante 0,5 h, obteniéndose una solución casi transparente. Ésta se filtró después en caliente a través de un embudo Büchner. El filtrado transparente se dejó en reposo a temperatura ambiente y precipitó un sólido incoloro. Éste se recogió por filtración a través de un embudo Büchner. El producto sólido se enjuagó con EtOH y se secó en un horno de vacío a 80°C durante 20 h dando un sólido incoloro. El licor madre proporcionó más compuesto del epígrafe en una concentración de aproximadamente un tercio del volumen original.

**Ejemplo 10: Preparación de la forma polimorfa B de la sal de potasio por recristalización**

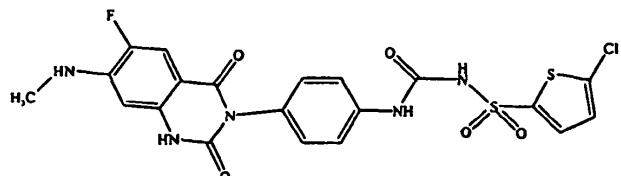
- 45 Recristalización: El producto bruto puede recristalizarse bien a partir de EtOH/H<sub>2</sub>O (91:9) o bien de un volumen pequeño de MeOH calentando primeramente a reflujo para disolver y después enfriando a temperatura ambiente para precipitar.  
Recristalización a partir de EtOH/H<sub>2</sub>O: Se suspendió 1,0 g de sal de potasio en EtOH (190 ml) y se calentó a reflujo. A la suspensión densa se añadió H<sub>2</sub>O (18,0 ml) gota a gota, obteniéndose una solución incolora transparente. Al enfriar a temperatura ambiente, el compuesto del epígrafe precipitó en forma de un sólido incoloro. Se recogió por

filtración a través de un embudo Büchner y se lavó con EtOH (2 x 4,0 ml). Éste se secó en un horno de vacío a 80°C durante 20 h, proporcionando 650 mg de un sólido incoloro. El licor madre proporcionó más compuesto del epígrafe en una concentración de aproximadamente un tercio del volumen original.

- 5 Recristalización a gran escala a partir de un volumen pequeño de MeOH: Se suspendieron 6,6 g de la sal de potasio en MeOH (30 ml) y se calentó a reflujo durante 5 h, el sólido no se disolvió completamente en menos volumen de metanol. Después de enfriar el sólido se filtró y se enjuagó con iPrOH. Éste se secó en un horno de vacío a 80°C durante 20 h, proporcionando 6,2 g de un sólido incoloro, caracterizado por ser la forma B.

## REIVINDICACIONES

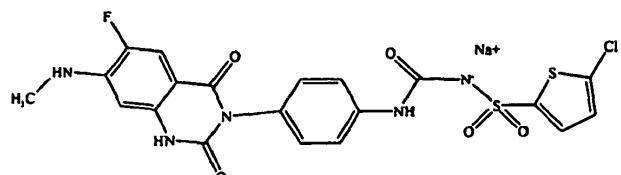
1. Un compuesto que tiene la fórmula:



5 ,

o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



15 3. El compuesto de la reivindicación 2 que tiene una forma amorfa caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico ancho sustancialmente entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30°2θ.

4. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene una forma amorfa que proporciona al menos uno de entre:

(i) un espectro de infrarrojos sustancialmente según la figura 7;

20 (ii) un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente según la figura 4; y

(iii) un análisis por DSC sustancialmente según la figura 18.

25 5. El compuesto de la reivindicación 4 que tiene una forma amorfa que proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente según la figura 4.

30 6. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene una forma amorfa caracterizada por un espectro de infrarrojos que comprende picos de absorción a aproximadamente 3560, 1711, 1632, 1556, 1512, 1445, 1407, 1375, 1309, 1280, 1227, 1133, 1092, 1032, 987, 905, 781, 770 y 691 cm<sup>-1</sup>.

35 7. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene una forma amorfa obtenida por al menos uno de entre:

(i) calentamiento de la sal de sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en al menos un disolvente seleccionado del grupo que consta de isopropanol, acetonitrilo, etanol y combinaciones de los mismos; y cristalización a una temperatura de aproximadamente 50°C a -10°C;

40 (ii) cristalización de la sal de sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea a partir de al menos un disolvente seleccionado del grupo que consta de isopropanol, acetonitrilo, etanol y combinaciones de los mismos; y

(iii) calentamiento de la sal de sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en condiciones de humedad elevada.

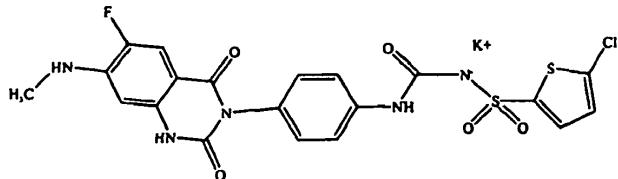
45 8. Método de producción de un compuesto de la reivindicación 3 que comprende al menos uno de entre:

(i) calentamiento de la sal de sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en al menos un disolvente seleccionado del grupo que consta de isopropanol, acetonitrilo, etanol y combinaciones de los mismos; y cristalización a una temperatura de aproximadamente 50°C a -10°C;

50 (ii) cristalización de la sal de sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea a partir de al menos un disolvente seleccionado del grupo que consta de isopropanol, acetonitrilo, etanol y combinaciones de los mismos; y

(iii) calentamiento de la sal de sodio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en condiciones de humedad elevada.

- 5 9. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



- 10 10. El compuesto de la reivindicación 9 en una forma sólida cristalina A caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a aproximadamente 9,5 y aproximadamente 25,5°2θ.

11. El compuesto de la reivindicación 10 en una forma sólida cristalina A caracterizada por al menos uno de entre:

- 15 (i) un espectro de infrarrojos sustancialmente según la figura 5;  
 (ii) un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente según la figura 2; y  
 (iii) un análisis por DSC sustancialmente según la figura 14.

- 20 12. El compuesto de la reivindicación 11 en una forma cristalina A caracterizada por un espectro de infrarrojos sustancialmente según la figura 5.

13. El compuesto de la reivindicación 10 en una forma sólida cristalina A caracterizada además por al menos uno de entre:

- 25 (i) un espectro de infrarrojos que comprende picos de absorción a aproximadamente 3559, 3389, 3324, 1698, 1623, 1563, 1510, 1448, 1431, 1403, 1383, 1308, 1269, 1206, 1174, 1123, 1091, 1072, 1030, 987, 939, 909, 871, 842, 787, 780, 769, 747, 718, 701, 690 and 667  $\text{cm}^{-1}$ ; y

- 30 (ii) un máximo endotérmico por DSC a aproximadamente 246°C.

14. El compuesto de la reivindicación 12 en una forma cristalina A caracterizada por un espectro de infrarrojos que comprende picos de absorción a aproximadamente 3559, 3389, 3324, 1698, 1623, 1563, 1510, 1448, 1431, 1403, 1383, 1308, 1269, 1206, 1174, 1123, 1091, 1072, 1030, 987, 939, 909, 871, 842, 787, 780, 769, 747, 718, 701, 690 and 667  $\text{cm}^{-1}$ .

- 35 15. El compuesto de la reivindicación 10 en una forma sólida cristalina A caracterizada por un espectro de infrarrojos que comprende picos a aproximadamente 3389  $\text{cm}^{-1}$  y a aproximadamente 1698  $\text{cm}^{-1}$ .

- 40 16. El compuesto de la reivindicación 13 en una forma sólida cristalina A caracterizada por un máximo endotérmico por DSC a aproximadamente 246°C.

17. El compuesto de la reivindicación 10 en una forma sólida cristalina A obtenida mediante al menos uno de entre:

- 45 45 (i) cristalización de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en al menos un disolvente seleccionado del grupo que consta de etanol, metanol y combinaciones de los mismos y secado de tal modo que el cristal contenga algo de disolvente; y

- 50 50 (ii) calentamiento de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en al menos un disolvente seleccionado del grupo que consta de etanol, metanol y combinaciones de los mismos; cristalización a una temperatura de aproximadamente 50°C a -10°C y secado hasta que los cristales contengan al menos aproximadamente el 0,05 % de disolvente;

- 55 18. Método de producción de un compuesto de la reivindicación 10 que comprende al menos uno de entre:

- (i) cristalización de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea a partir de al menos un disolvente seleccionado del grupo que consta de etanol, metanol y combinaciones de los mismos y secado de tal modo que el cristal contenga algo de disolvente; y

- (ii) calentamiento de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en al menos un disolvente seleccionado del grupo que consta de etanol, metanol y combinaciones de los mismos; cristalización a una temperatura de aproximadamente 50°C a -10°C y secado hasta que los cristales contengan al menos aproximadamente el 0,05 % de disolvente;
- 5 19. El compuesto de la reivindicación 9 en una forma sólida cristalina B caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a aproximadamente 20,3%20 y aproximadamente 25,1%20.
- 10 20. El compuesto de la reivindicación 19 en una forma sólida cristalina B caracterizada por al menos uno de entre:
- (i) un espectro de infrarrojos sustancialmente según la figura 6;
- (ii) un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente según la figura 3; y
- 15 (iii) un análisis por DSC sustancialmente según la figura 16.
21. El compuesto de la reivindicación 20 en una forma cristalina B caracterizada por un espectro de infrarrojos sustancialmente según la figura 6.
- 20 22. El compuesto de la reivindicación 19 en una forma sólida cristalina B caracterizada por al menos uno de entre:
- (i) un espectro de infrarrojos que comprende picos de absorción a aproximadamente 3584, 3327, 3189, 2935, 2257, 2067, 1979, 1903, 1703, 1654, 1630, 1590, 1557, 1512, 1444, 1429, 1406, 1375, 1346, 1317, 1288, 1276, 1243, 1217, 1182, 1133, 1093, 1072, 1033, 987, 943, 907, 883, 845, 831, 805, 776, 727, 694 y 674 cm<sup>-1</sup>; y
- 25 (ii) un máximo endotérmico por DSC a aproximadamente 293°C.
23. El compuesto de la reivindicación 22 en una forma cristalina B caracterizada por un espectro de infrarrojos que comprende picos de absorción a aproximadamente 3584, 3327, 3189, 2935, 2257, 2067, 1979, 1903, 1703, 1654, 1630, 1590, 1557, 1512, 1444, 1429, 1406, 1375, 1346, 1317, 1288, 1276, 1243, 1217, 1182, 1133, 1093, 1072, 1033, 987, 943, 907, 883, 845, 831, 805, 776, 727, 694 y 674 cm<sup>-1</sup>.
- 30 24. El compuesto de la reivindicación 19 en una forma sólida cristalina B caracterizada por un espectro de infrarrojos que comprende picos a aproximadamente 3.327 cm<sup>-1</sup> y a aproximadamente 1.630 cm<sup>-1</sup>.
- 35 25. El compuesto de la reivindicación 22 en una forma sólida cristalina B caracterizada por un máximo endotérmico por DSC a aproximadamente 293°C.
26. El compuesto de la reivindicación 19 en una forma sólida cristalina B obtenida mediante al menos uno de entre:
- 40 (i) calentamiento de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea a partir de una combinación de disolventes de etanol y agua; cristalización a una temperatura de aproximadamente 50°C a -10°C y secado hasta que los cristales contengan menos del 0,05 % de disolvente; y
- 45 (ii) cristalización de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea a partir de una combinación de disolventes de etanol y agua y secado de modo que el cristal contenga menos del 0,05 % de disolvente.
- 50 27. Método de producción de un compuesto de la reivindicación 19 que comprende al menos uno de entre:
- (i) calentamiento de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea en una combinación de disolventes de etanol y agua; cristalización a una temperatura de aproximadamente 50°C a -10°C y secado hasta que los cristales contengan menos del 0,05 % de disolvente; y
- 55 (ii) cristalización de la sal de potasio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilurea a partir de una combinación de disolventes de etanol y agua y secado de modo que el cristal contenga menos del 0,05 % de disolvente.
- 60 28. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 9 a 17 y 19 a 26 que está en una forma aislada y purificada.
29. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 65 30. La composición farmacéutica de la reivindicación 29 en la que el compuesto en la composición está en al menos

una forma sólida seleccionada del grupo que consta de la forma A, la forma B y la forma amorfá.

31. La composición farmacéutica de la reivindicación 29 en la que al menos una forma de entre la forma A, la forma B y la forma amorfá está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz.

5 32. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, en la que la composición está seleccionada del grupo que consta de una composición oral sólida, un comprimido, una cápsula, un aerosol y un polvo seco para inhalación.

10 33. La composición farmacéutica de la reivindicación 29, en la que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz para inhibir la agregación plaquetaria en un mamífero.

15 34. La composición farmacéutica de la reivindicación 33, en la que dicha agregación plaquetaria es una agregación plaquetaria dependiente de ADP y, opcionalmente, dicho mamífero es un ser humano.

15 35. La composición farmacéutica de la reivindicación 29, en la que dicho compuesto es un inhibidor eficaz de la unión de [<sup>3</sup>H]2-MeS-ADP a receptores de ADP de plaquetas.

20 36. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 y un agente terapéutico adicional y, opcionalmente, en la que el agente terapéutico adicional es útil para tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que consta de trombosis, infarto agudo de miocardio, angina inestable, angina estable crónica, ataques isquémicos transitorios, apoplejías, enfermedad vascular periférica, preeclampsia/eclampsia, trombosis venosa profunda, embolismo, coagulación intravascular diseminada y púrpura trombocitopénica, complicaciones trombóticas y restenóticas que siguen a procedimientos invasivos resultantes de angioplastia, endarterectomía carotídea, cirugía post-CABG (injerto de derivación arterial coronario), cirugía de injerto vascular, colocación de endoprótesis vasculares e inserción de dispositivos, prótesis endovasculares y estados hipercoagulables relacionados con predisposición genética o cánceres.

30 37. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo para uso en un método para prevenir o tratar la trombosis y afecciones relacionadas con la trombosis en un mamífero.

35 38. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo para uso en un método para prevenir o tratar una afección o trastorno mediado al menos en parte por agregación plaquetaria inducida por ADP en un mamífero.

40 39. El compuesto de la reivindicación 38 para uso en dicho método en el que dicho mamífero es propenso a sufrir o sufre una enfermedad cardiovascular y, opcionalmente, en el que dicha enfermedad cardiovascular es al menos una seleccionada del grupo que consta de infarto agudo de miocardio, angina inestable, angina estable crónica, ataques isquémicos transitorios, apoplejías, enfermedad vascular periférica, preeclampsia/eclampsia, trombosis venosa profunda, embolismo, coagulación intravascular diseminada y púrpura trombocitopénica, complicaciones trombóticas y restenóticas que siguen a procedimientos invasivos resultantes de angioplastia, endarterectomía carotídea, cirugía post-CABG (injerto de derivación arterial coronario), cirugía de injerto vascular, endoprótesis vasculares, trombosis en endoprótesis vasculares e inserción de dispositivos y prótesis endovasculares y estados hipercoagulables relacionados con predisposición genética o cánceres.

45 40. El compuesto de la reivindicación 37 para uso en dicho método, en el que el compuesto se administra de forma oral, parenteral o tópica.

50 41. El compuesto de la reivindicación 37 para uso en dicho método, en el que el compuesto se administra en combinación con un segundo agente terapéutico.

42. El compuesto de la reivindicación 41 para uso en dicho método en el que el paciente es un ser humano.

55 43. El compuesto de la reivindicación 41 para uso en dicho método, en el que el segundo agente terapéutico es útil para tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que consta de infarto agudo de miocardio, angina inestable, angina estable crónica, ataques isquémicos transitorios, apoplejías, enfermedad vascular periférica, preeclampsia/eclampsia, trombosis venosa profunda, embolismo, coagulación intravascular diseminada y púrpura trombocitopénica, complicaciones trombóticas y restenóticas que siguen a procedimientos invasivos resultantes de angioplastia, endarterectomía carotídea, cirugía post-CABG (injerto de derivación arterial coronario), cirugía de injerto vascular, colocación de endoprótesis vasculares e inserción de dispositivos, prótesis endovasculares y estados hipercoagulables relacionados con predisposición genética o cánceres.

60 44. El compuesto de la reivindicación 41 para uso en dicho método, en el que dicho compuesto se administra en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consta de compuestos antiplaquetarios, anticoagulantes, fibrinolíticos, compuestos antiinflamatorios, agentes reductores del colesterol,

inhibidores de bombas de protones, agentes reductores de la tensión arterial, bloqueadores de serotonina y nitratos (por ejemplo, nitroglicerina).

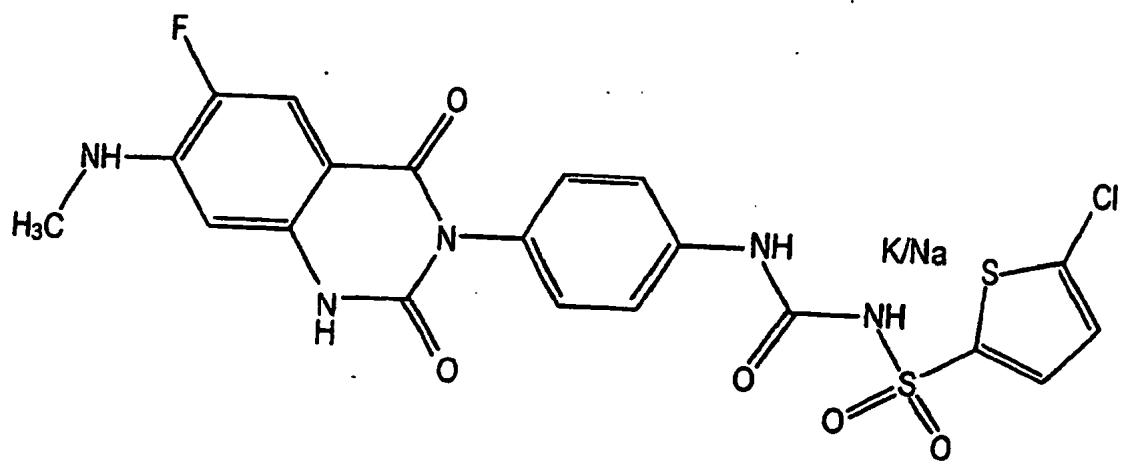
45. El compuesto de la reivindicación 44 para uso en dicho método en el que dicho agente terapéutico es:

- 5 (a) un compuesto antiplaquetario seleccionado del grupo que consta de antagonistas de GPIIB-IIIa, aspirina, inhibidores de fosfodiesterasa III y antagonistas del receptor A2 de tromboxano;
- 10 (b) un coagulante seleccionado del grupo que consta de inhibidores de trombina, cumadina, heparina e inhibidores de fXa; o
- (c) un compuesto antiinflamatorio seleccionado del grupo que consta de agentes antiinflamatorio no esteroideo, inhibidores de ciclooxygenasa-2 y agentes contra la artritis reumatoide.

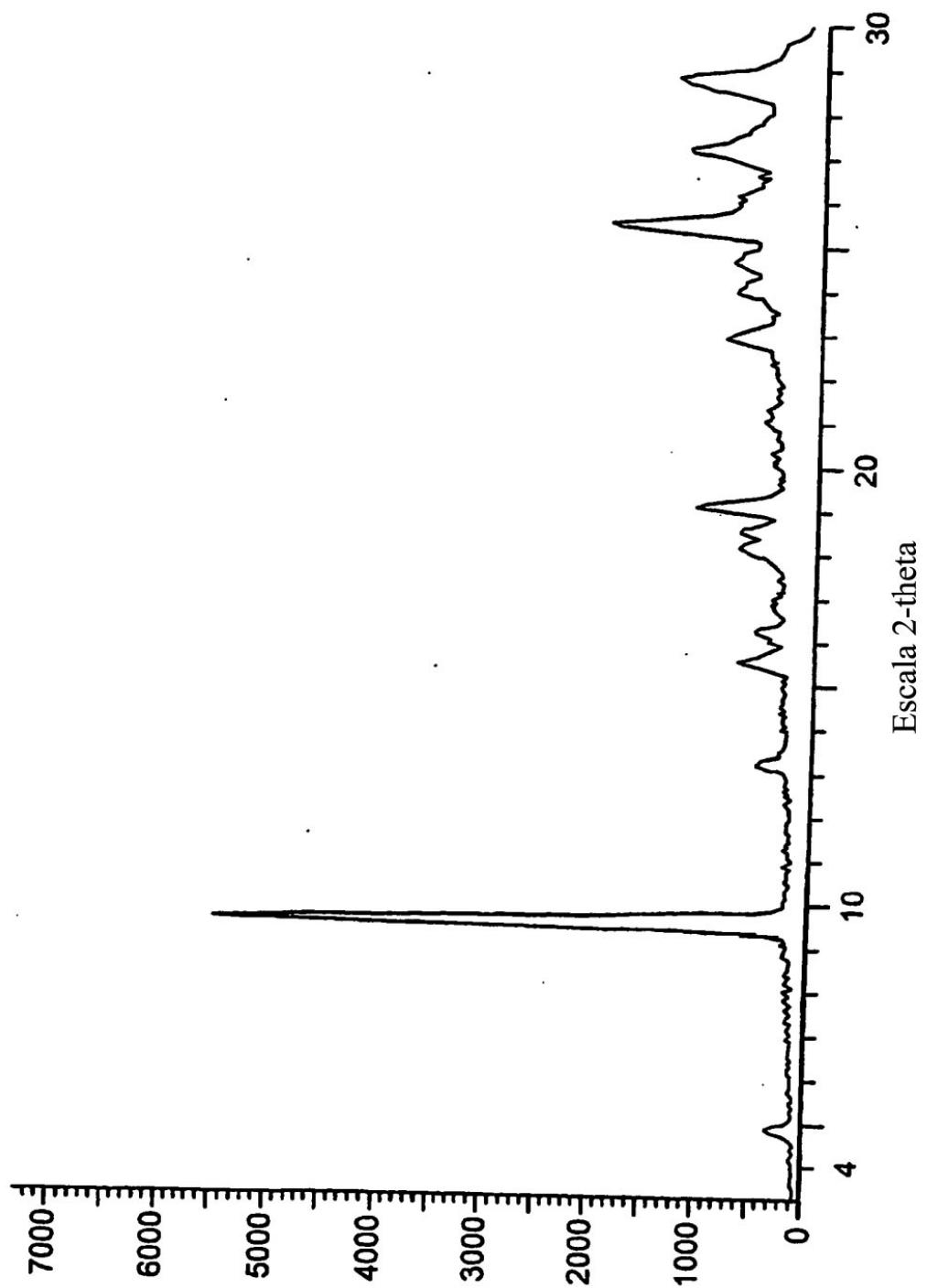
15 46. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo para uso en un método para prevenir la aparición de un evento isquémico secundario.

47. El compuesto de la reivindicación 46 para uso en dicho método, en el que dicho evento isquémico primario y/o secundario está seleccionado del grupo que consta de:

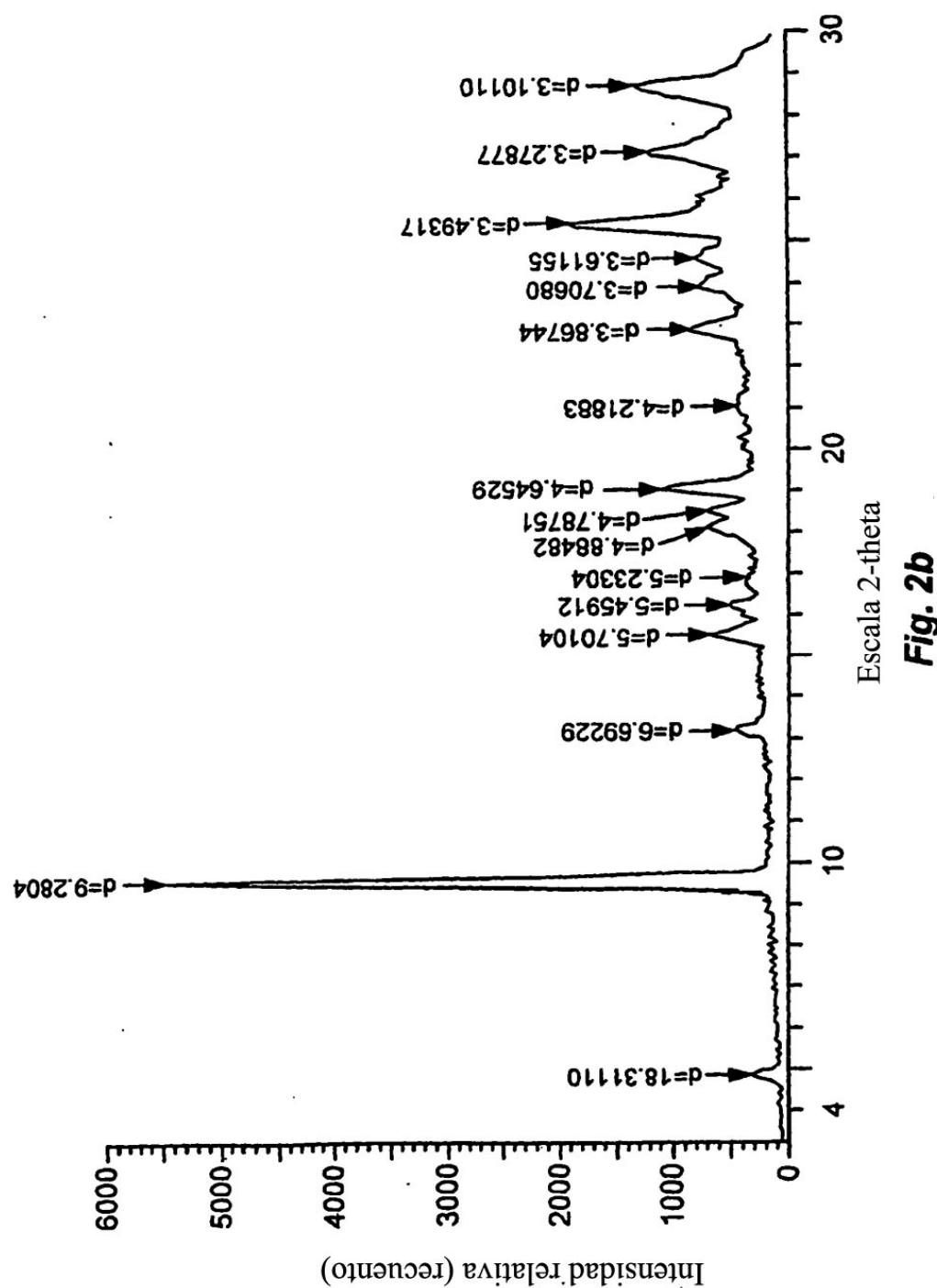
- 20 (a) infarto de miocardio, angina estable o inestable, reoclusión aguda después de una intervención y/o colocación de endoprótesis vascular coronaria percutánea, restenosis, angioplastia con globo y/o colocación de endoprótesis vascular en vasos periféricos, apoplejía trombótica, ataque isquémico transitorio, déficit neurológico isquémico reversible y claudicación intermitente; o
- 25 (b) intervención coronaria percutánea (PCI) incluidas angioplastia y/o endoprótesis vascular, infarto agudo de miocardio (AMI), angina inestable (USA), enfermedad arterial coronaria (CAD), ataque isquémico transitorio (TIA), apoplejía, enfermedad vascular periférica (PVD), cirugías de derivación coronaria, endarterectomía carotídea.
- 30 48. Método de preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 49. La composición farmacéutica de la reivindicación 29, estando la composición en una forma adecuada para administración intravenosa.
50. La composición farmacéutica de la reivindicación 30, comprendiendo la composición una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto en la forma A.

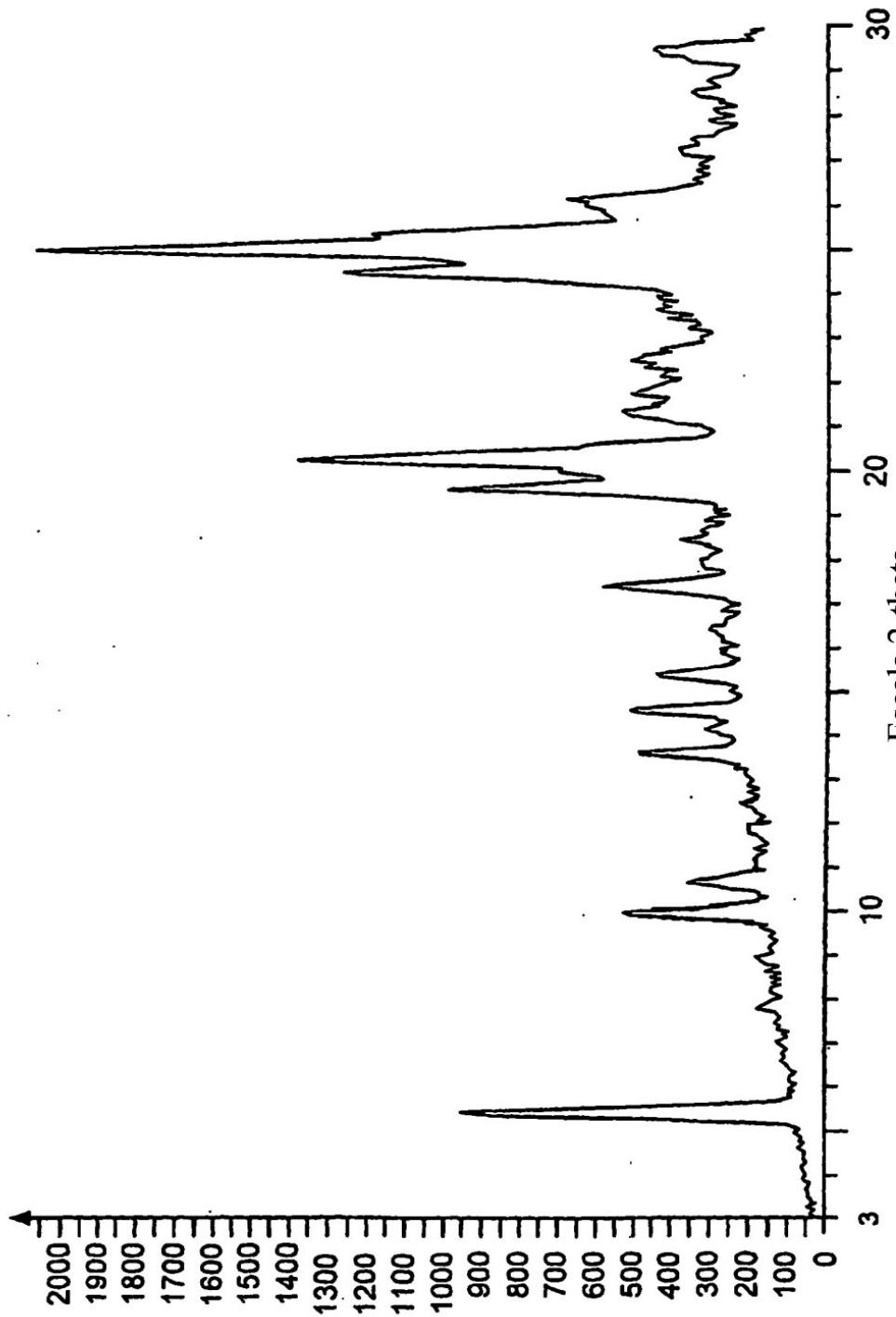


**Fig. 1**

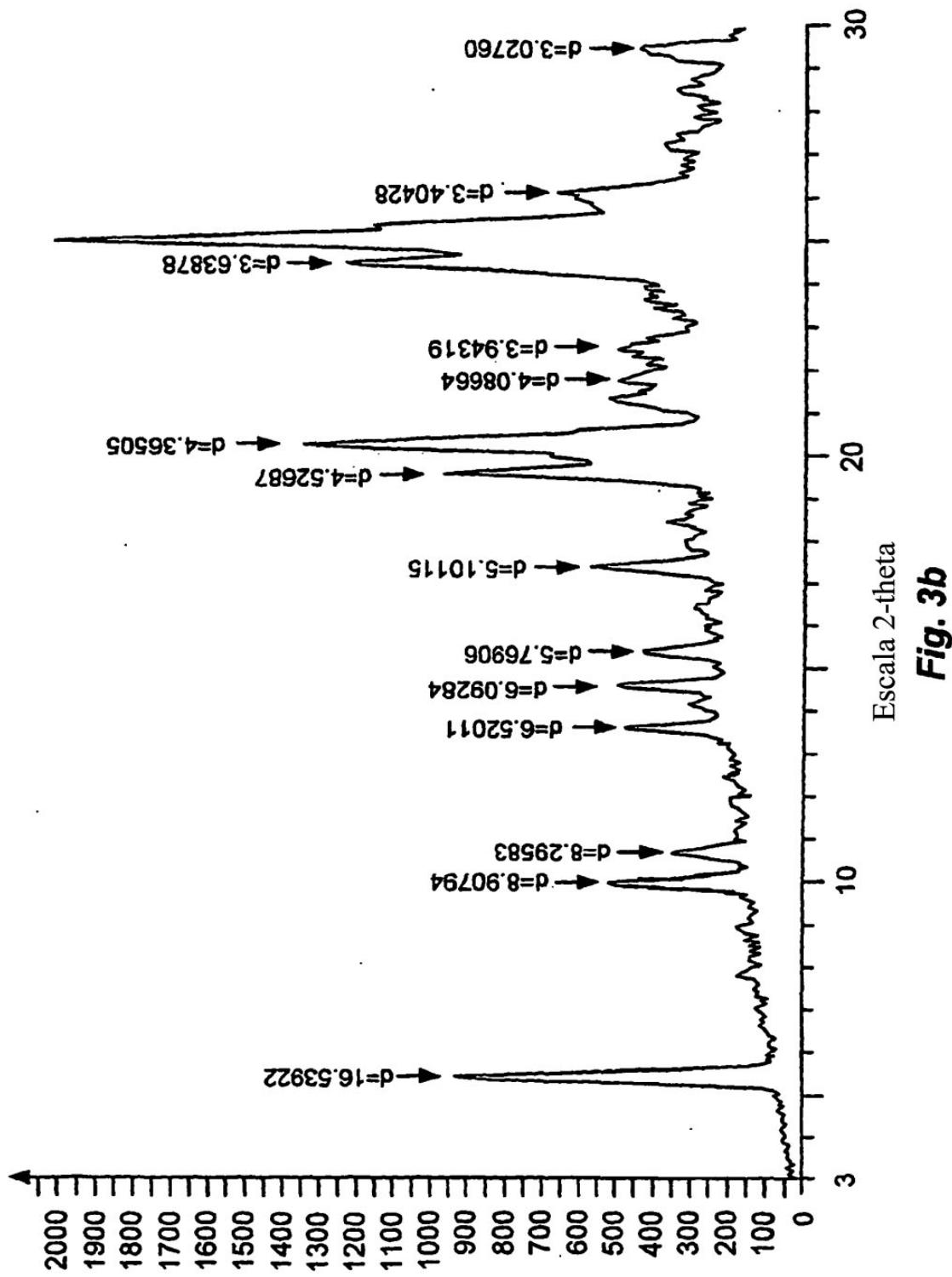


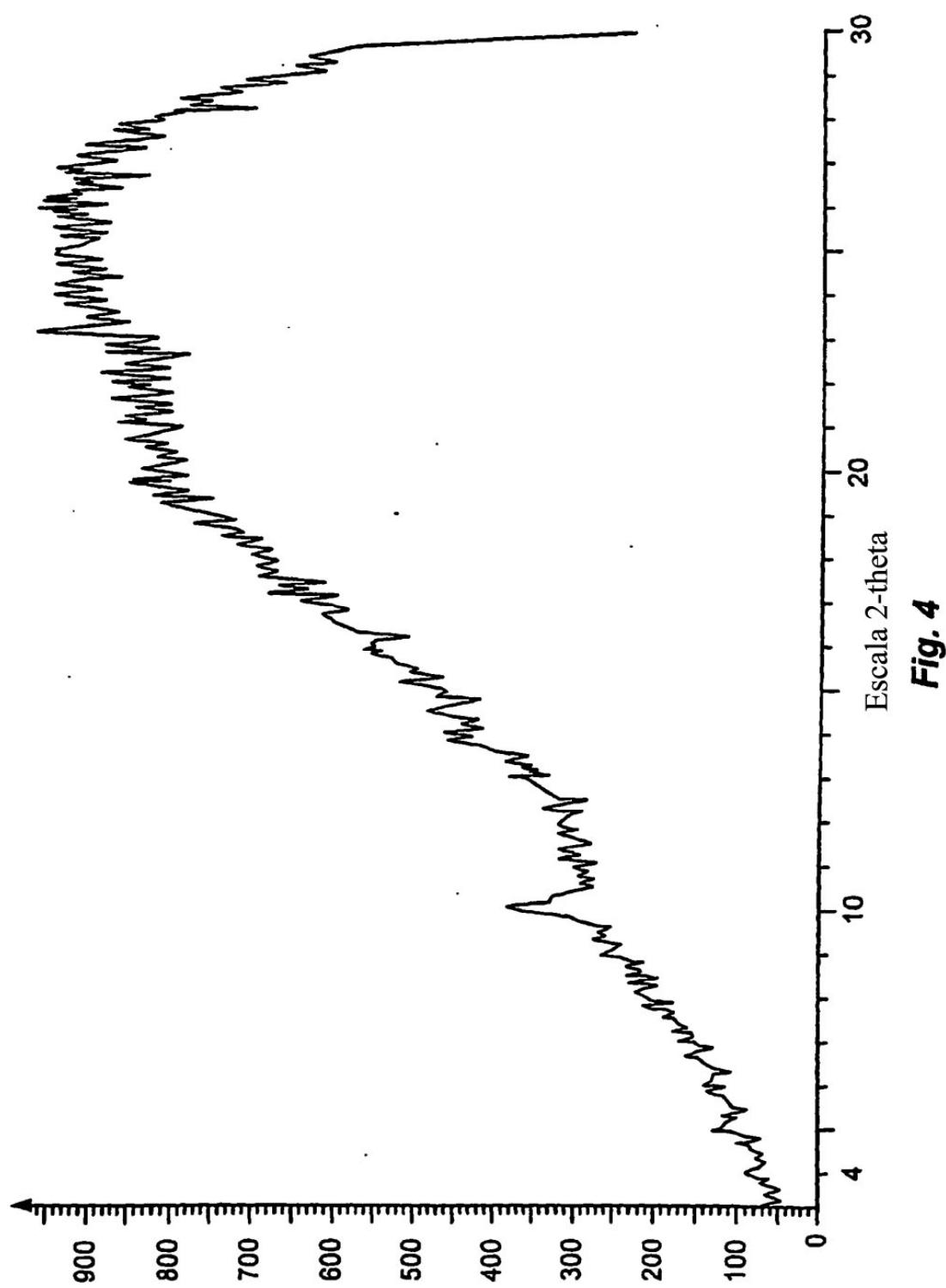
**Fig. 2a**

**Fig. 2b**



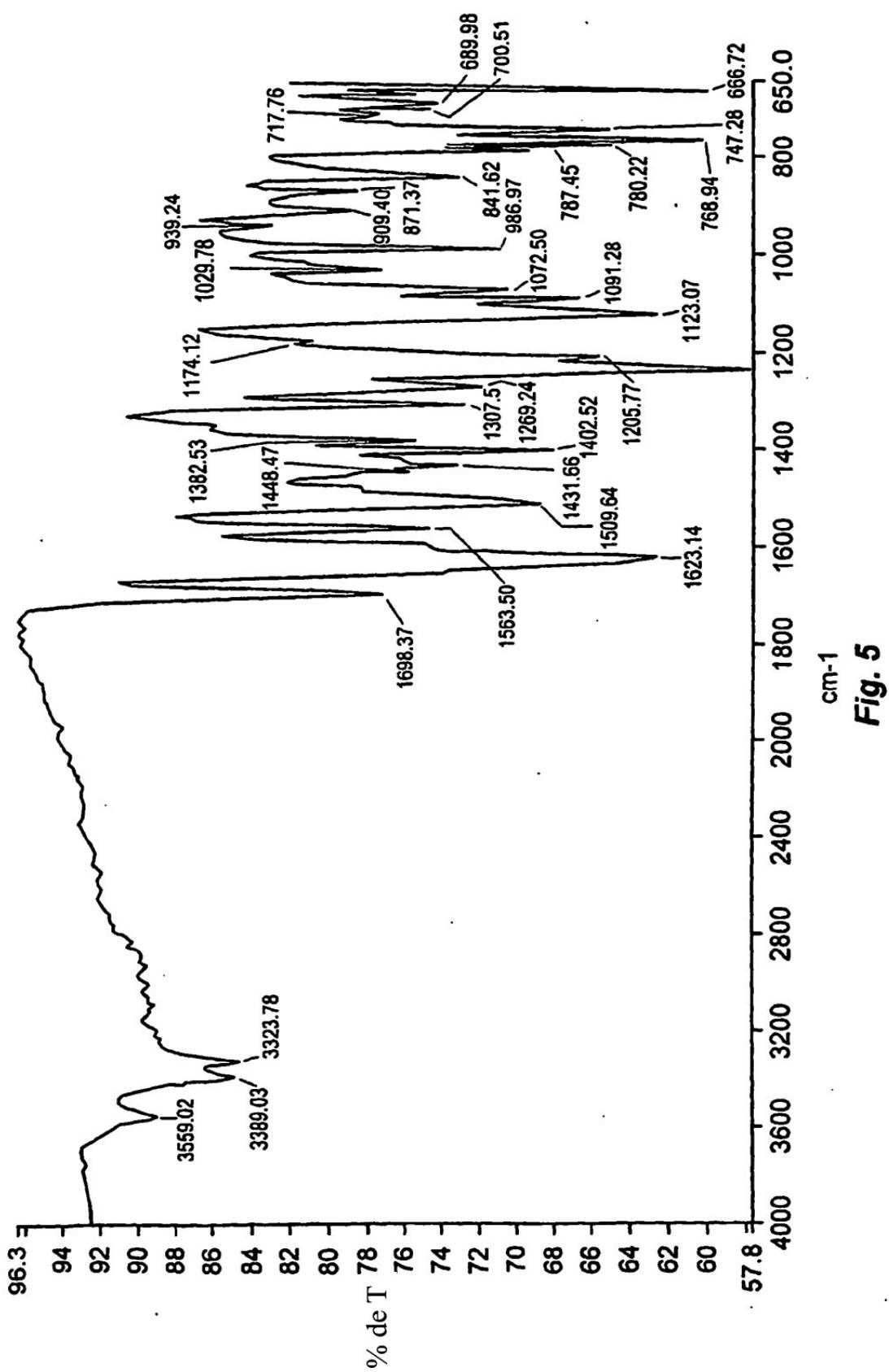
**Fig. 3a**

**Fig. 3b**



**Fig. 4**

ES 2 380 814 T3



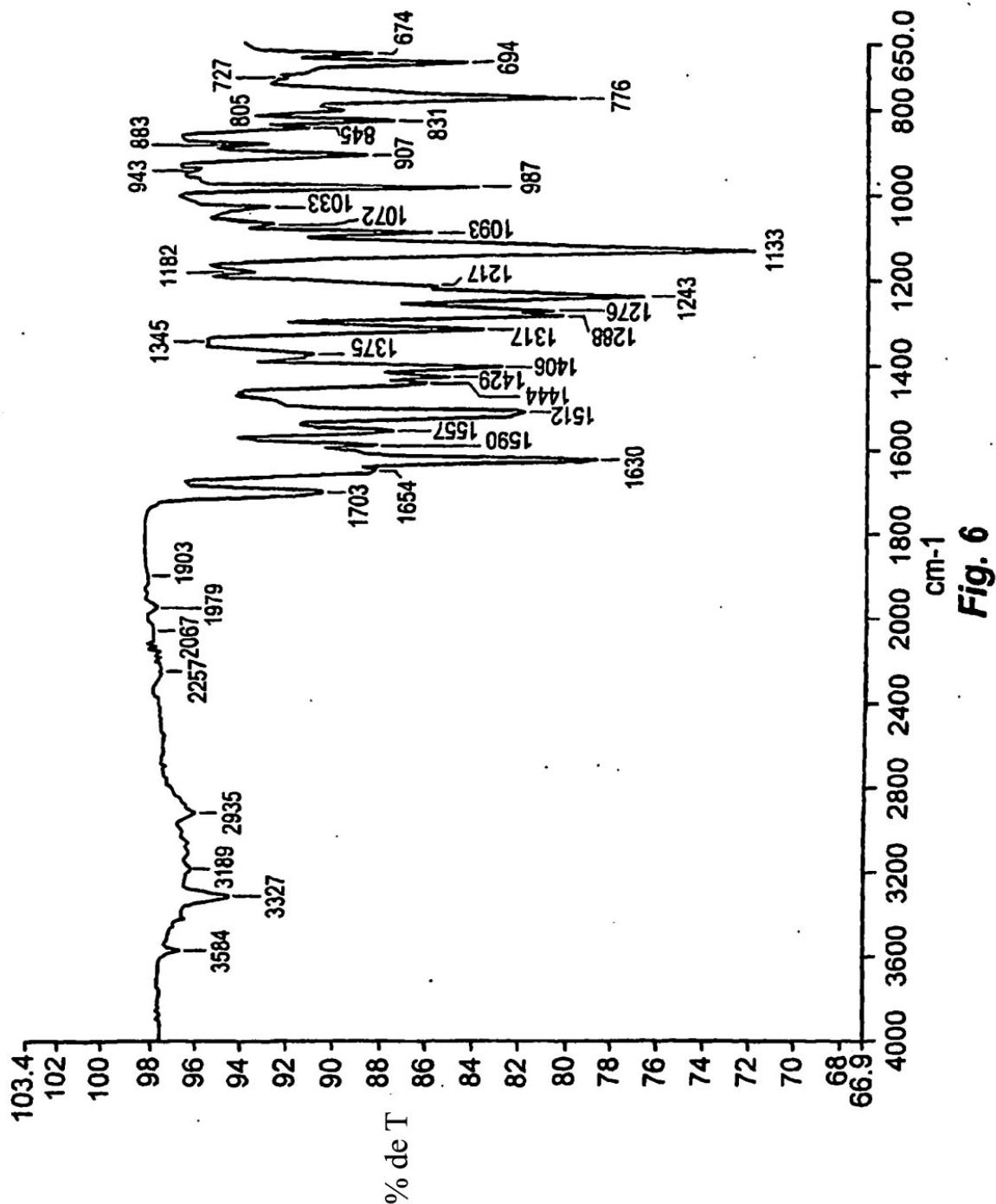
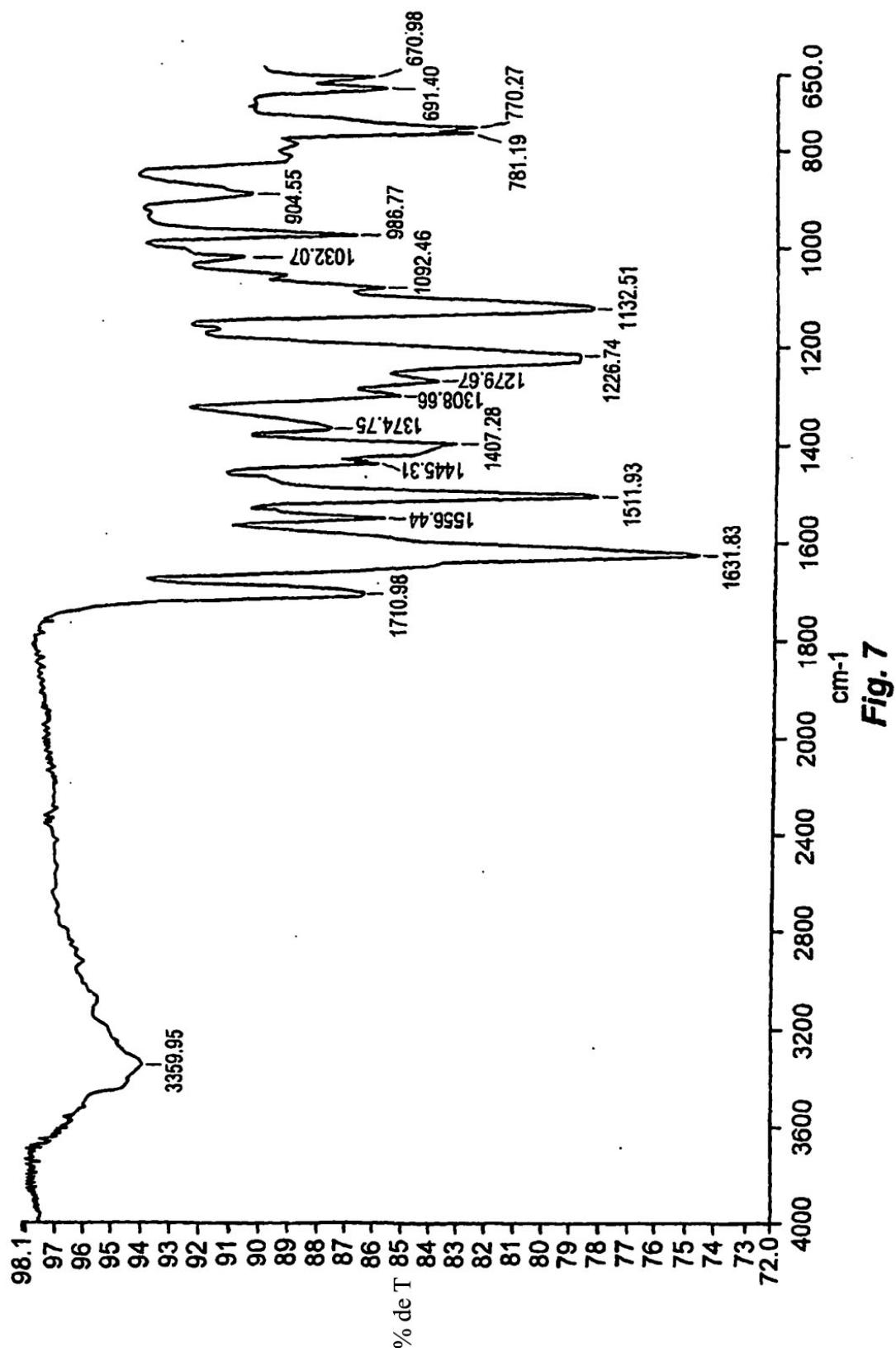


Fig. 6

**Fig. 7**

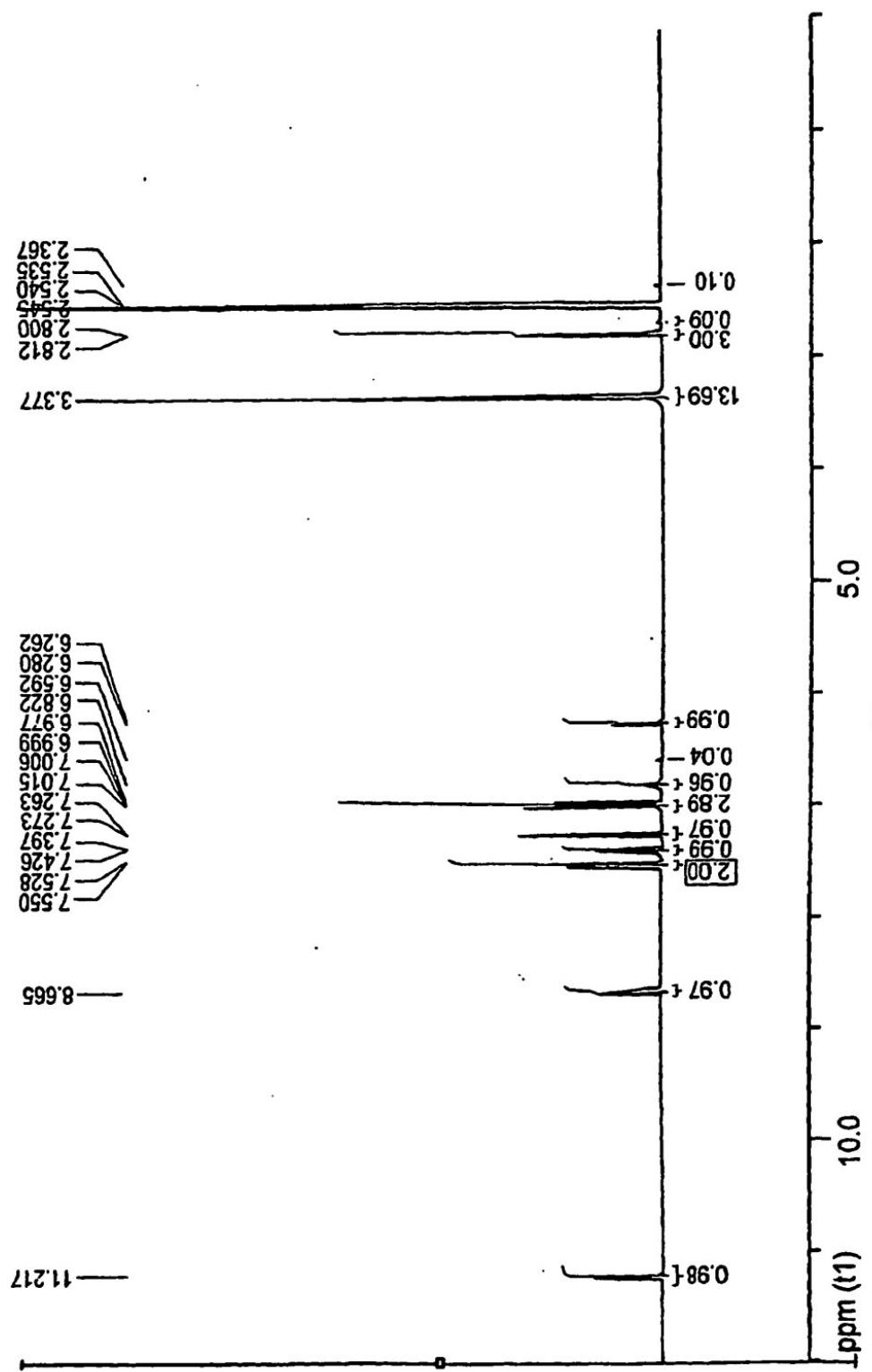


Fig. 8

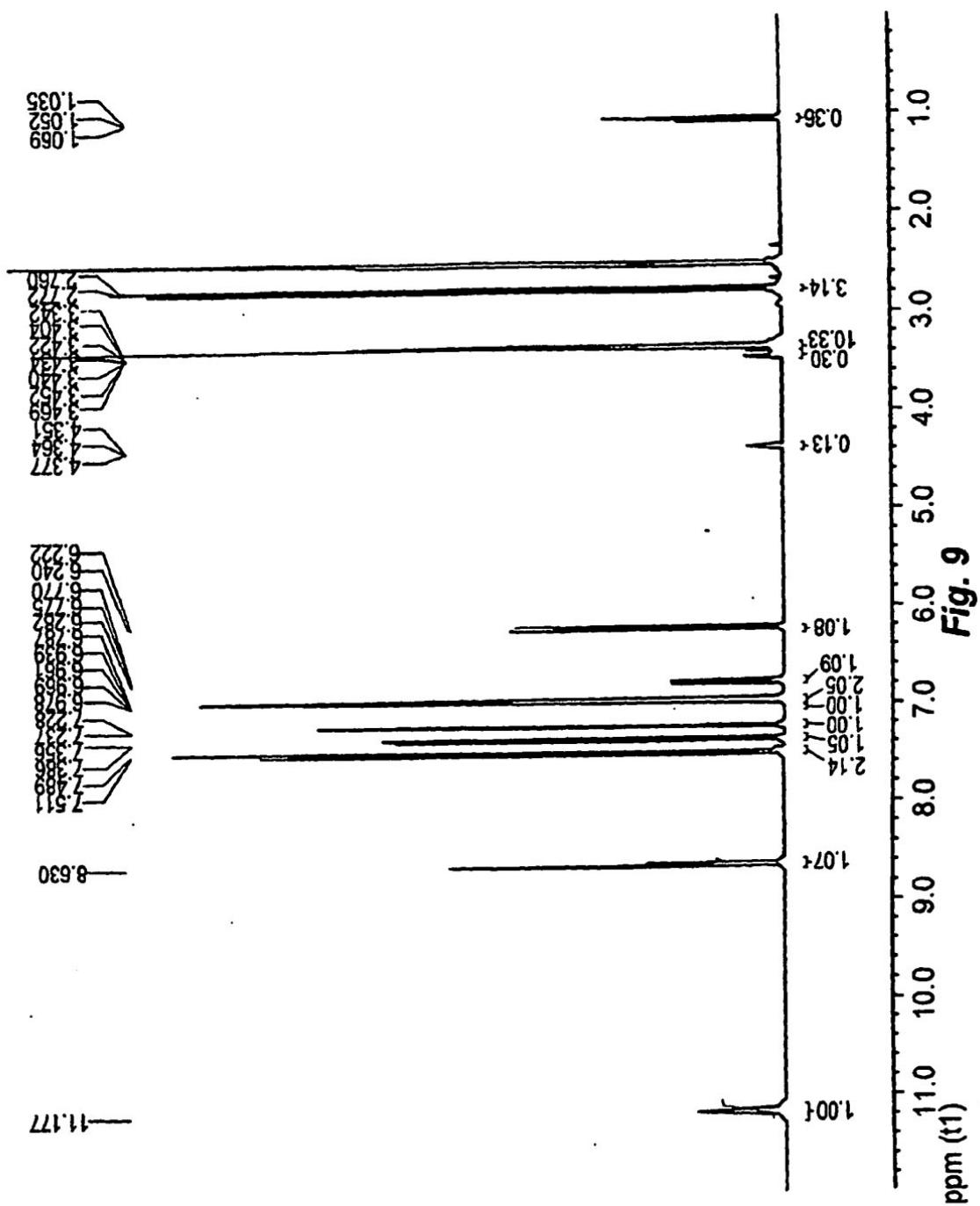
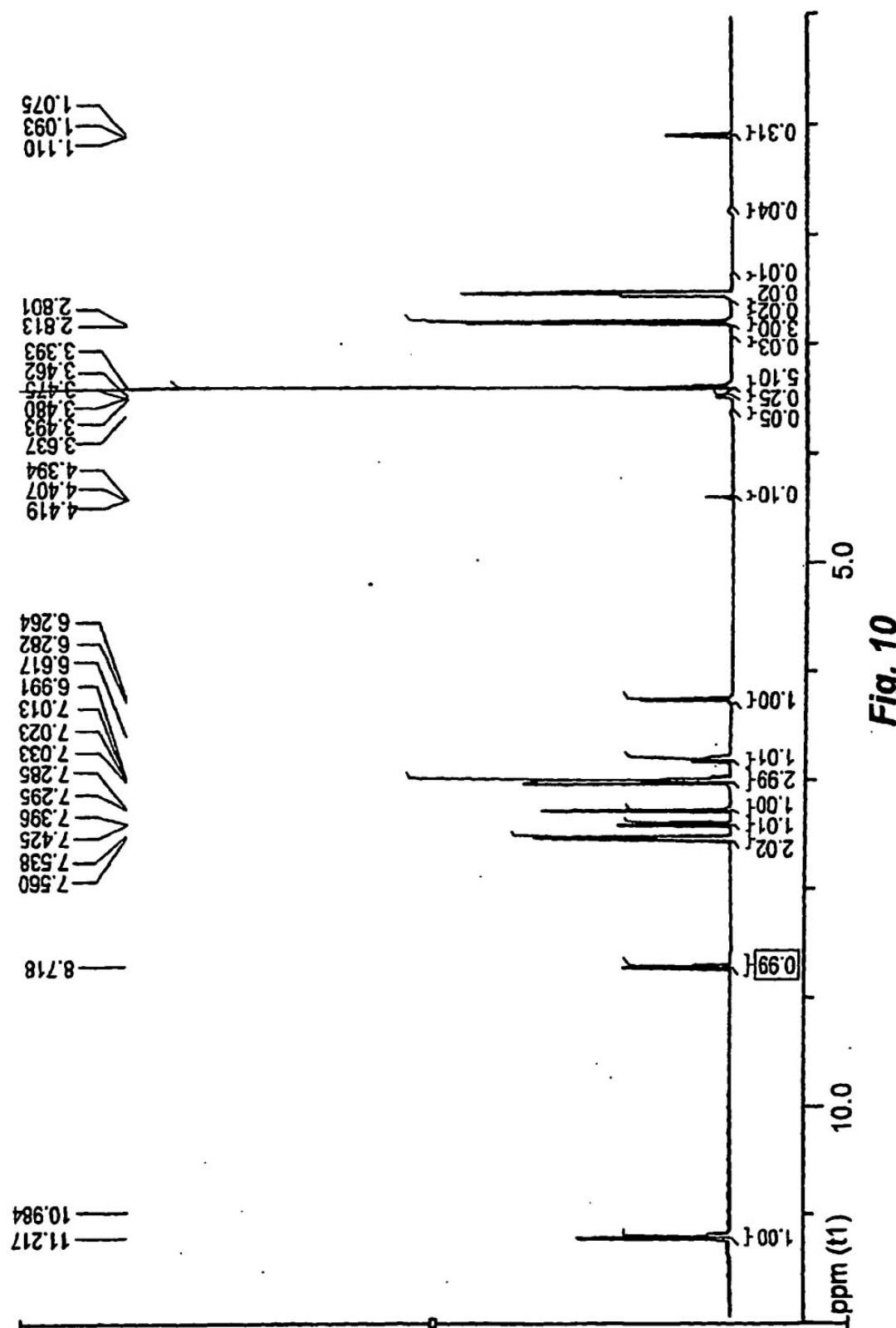
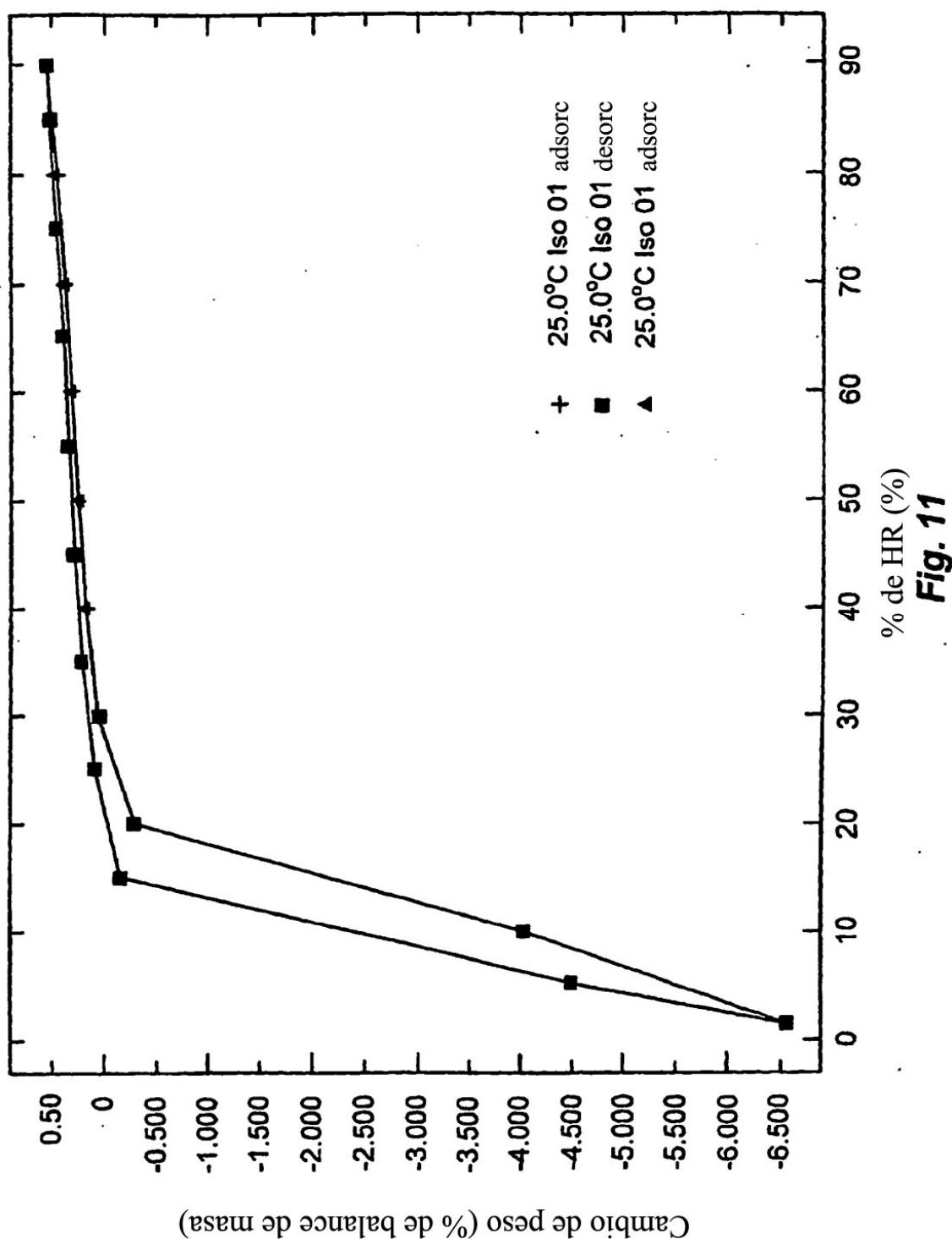
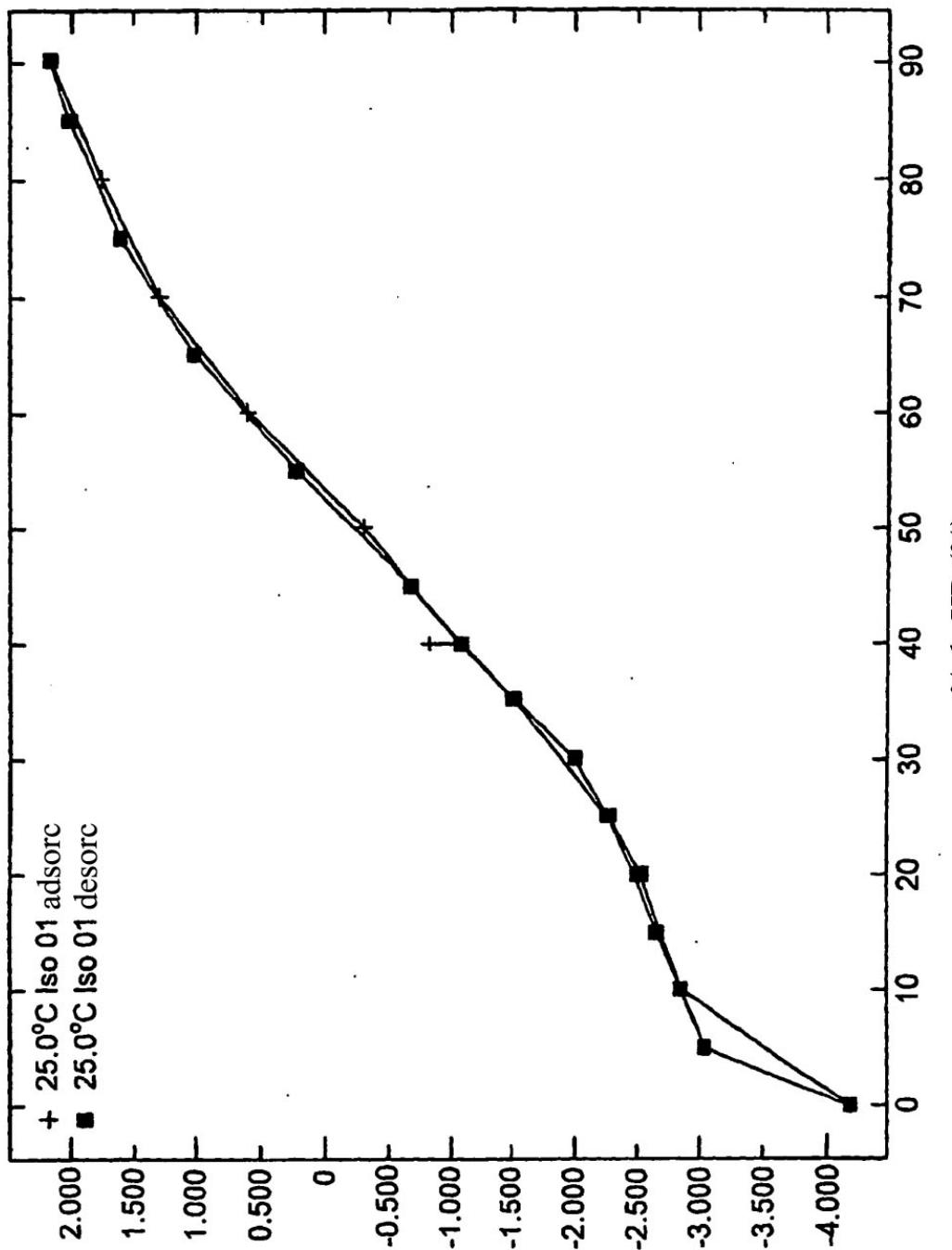


Fig. 9

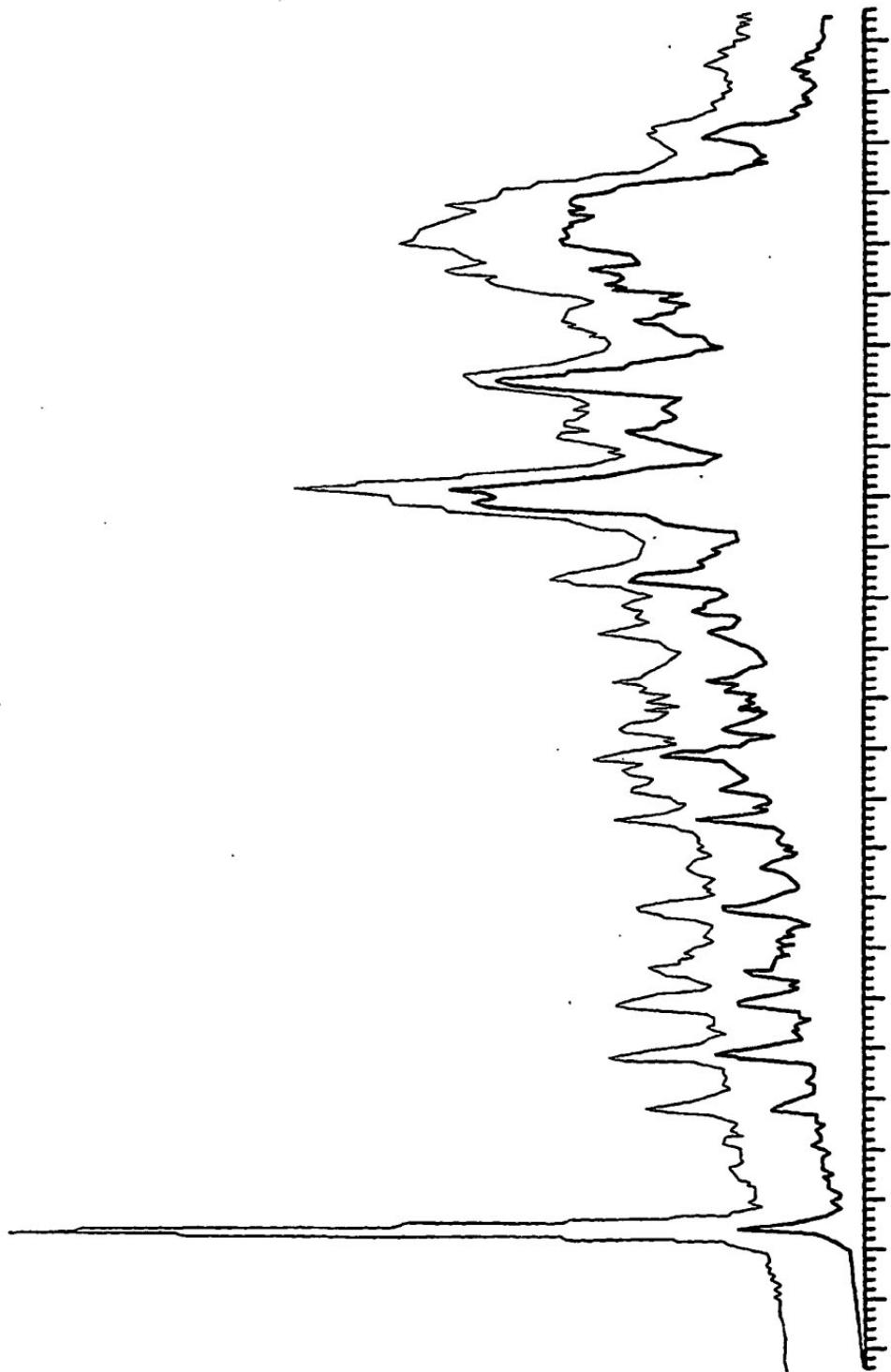


**Fig. 10**

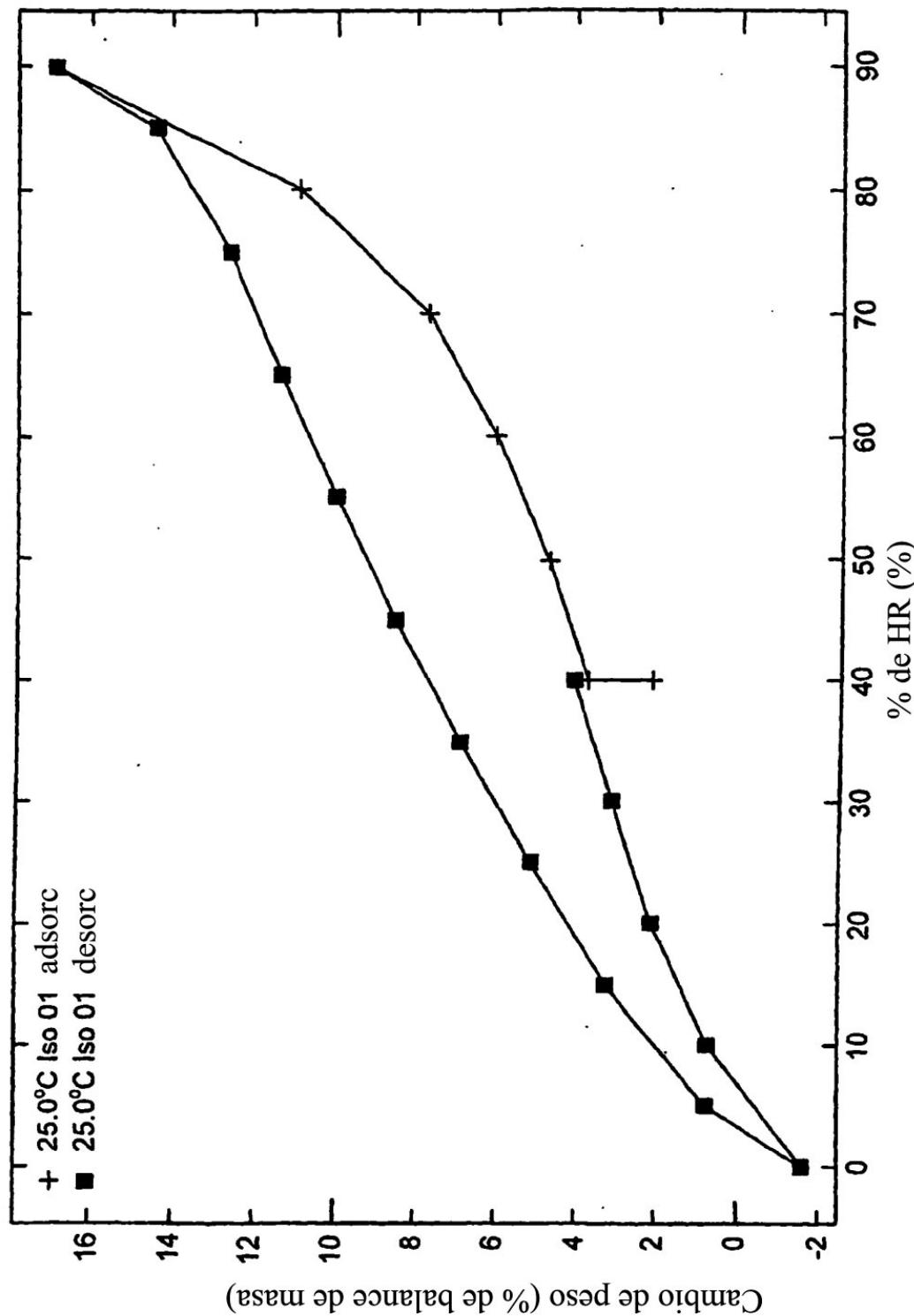
**Fig. 11**



**Fig. 12a**



*Fig. 12b*

**Fig. 13**

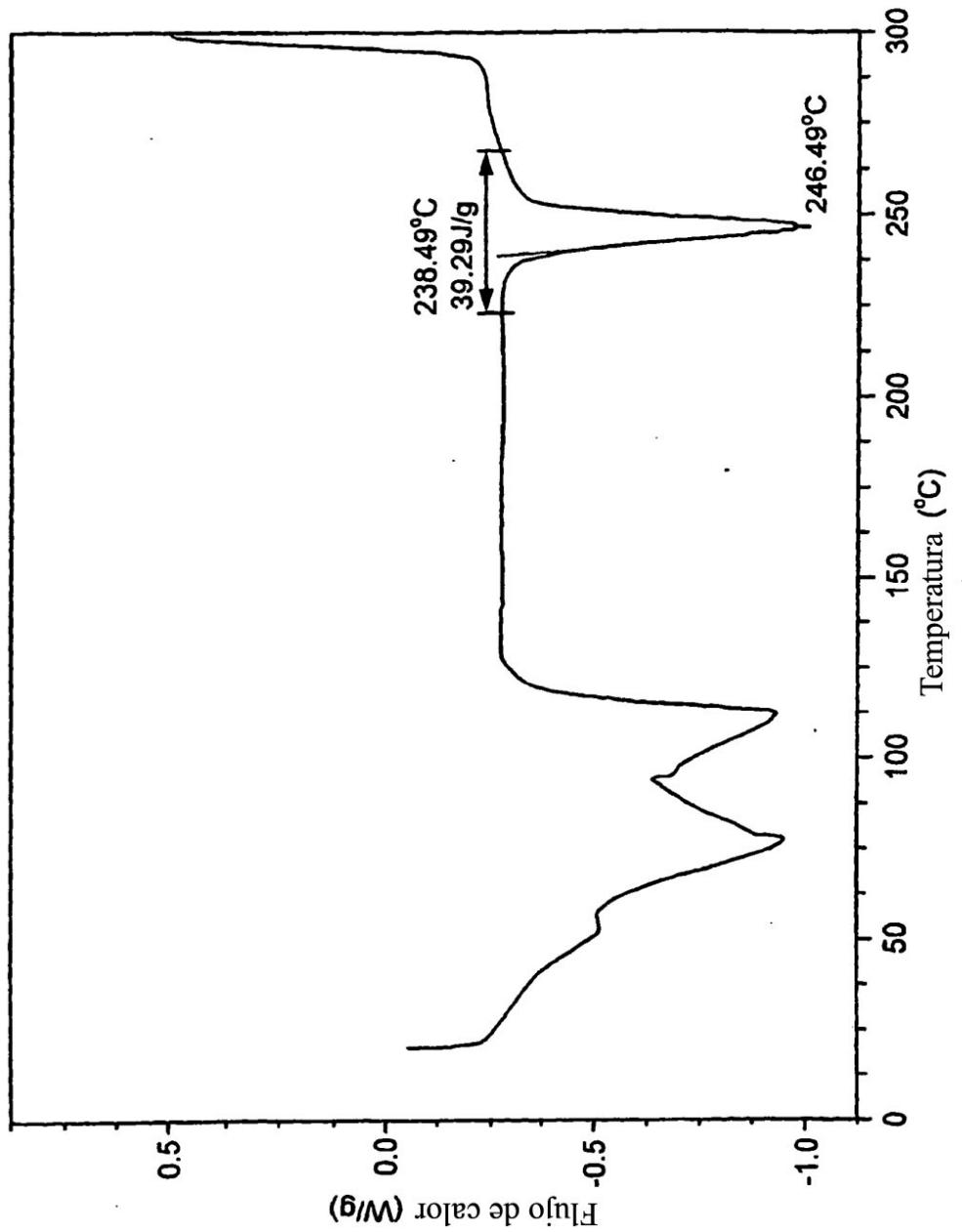
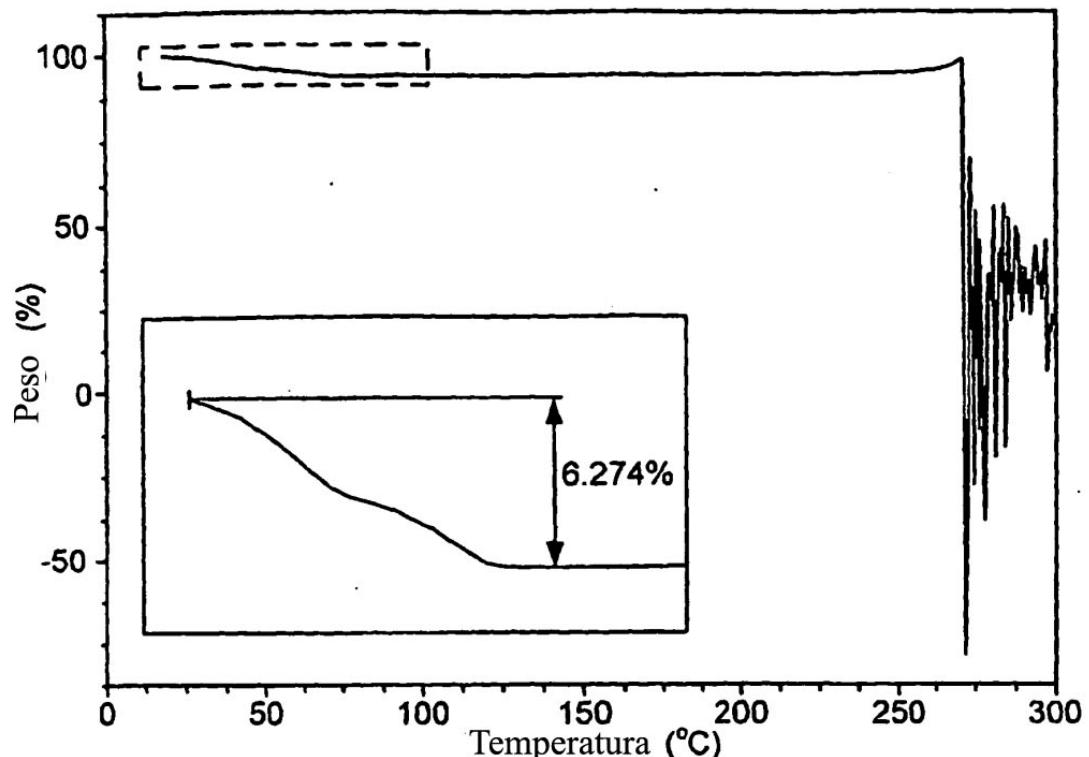
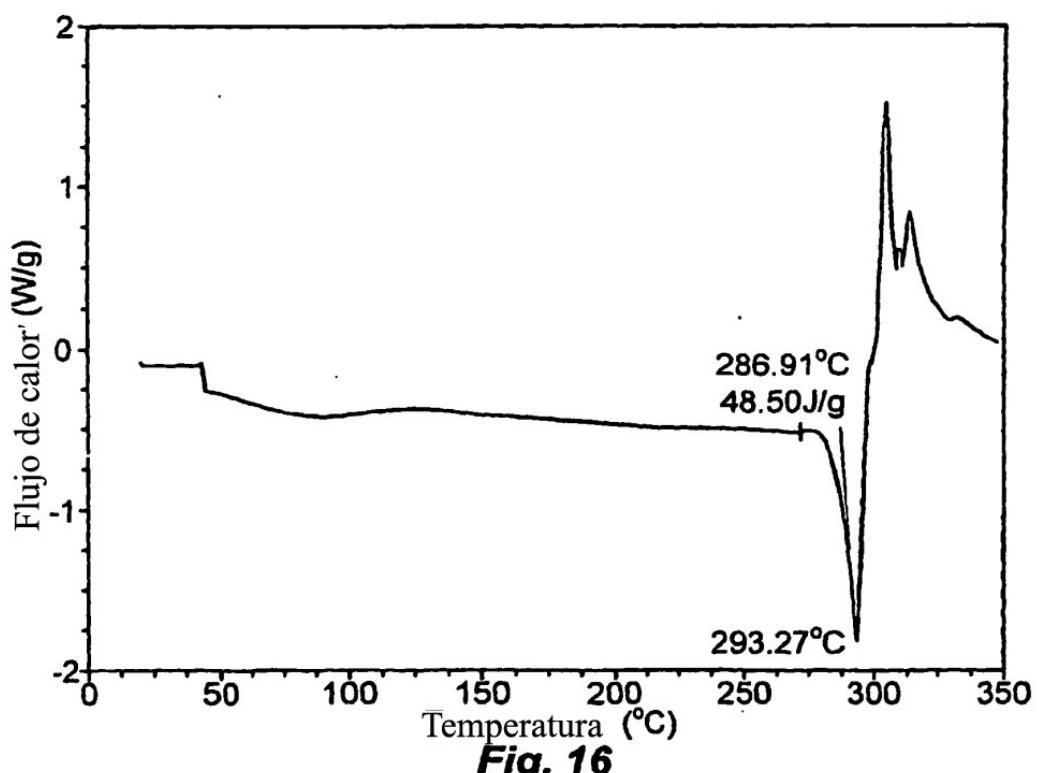


Fig. 14



**Fig. 15**



**Fig. 16**

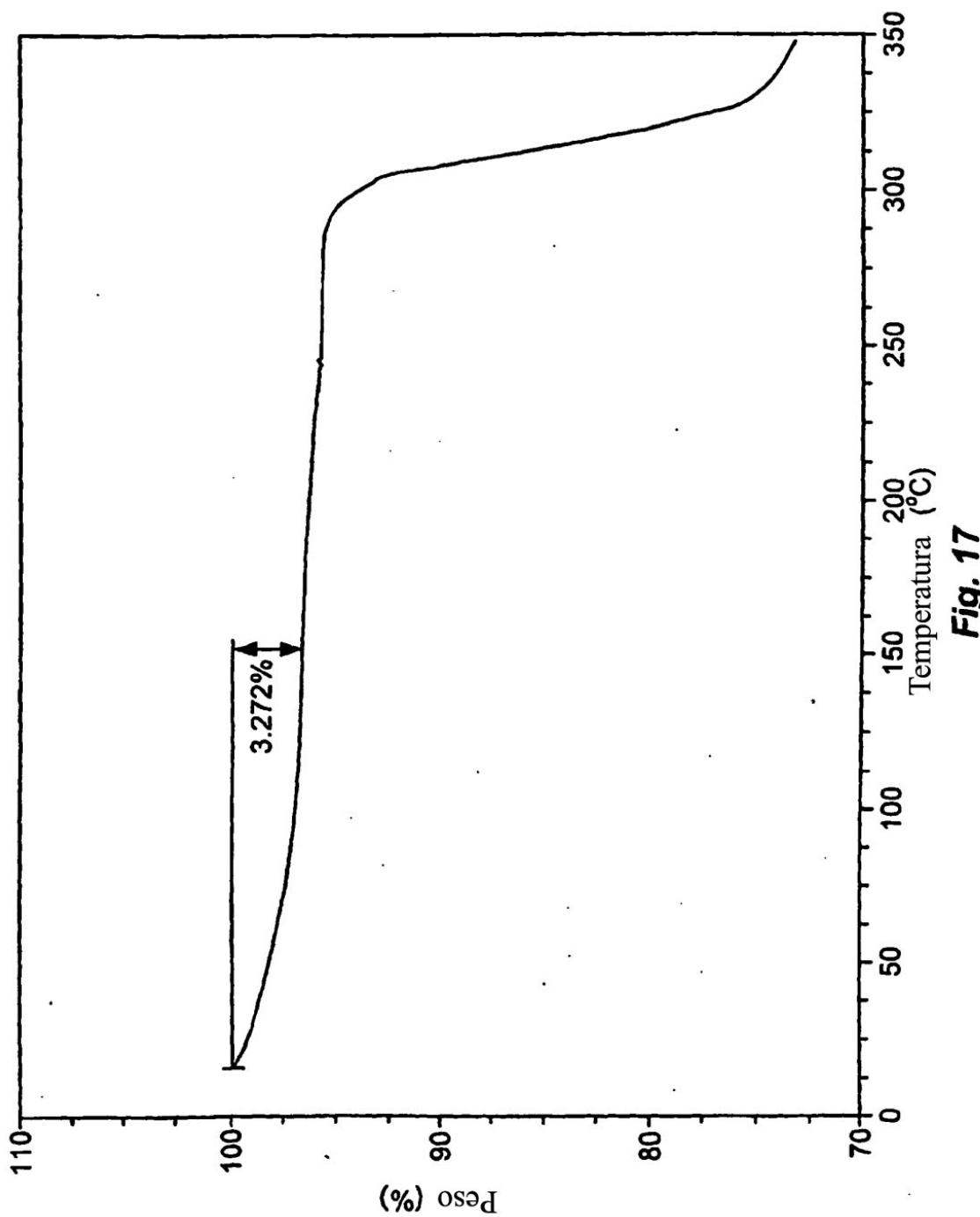


Fig. 17

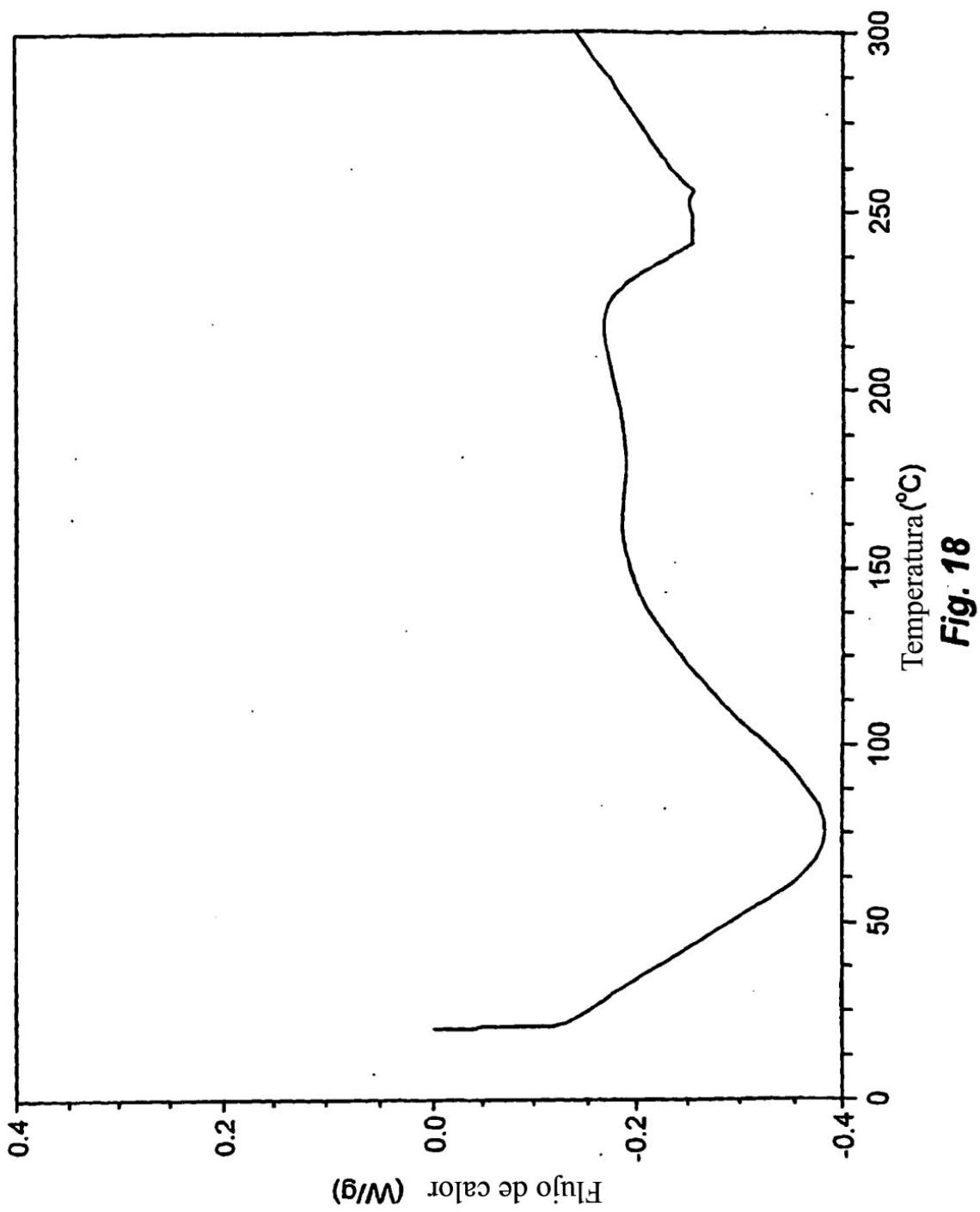


Fig. 18

