

(11) Número de Publicação: **PT 2146705 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/235 (2014.01) **A61K 31/422** (2014.01)

A61K 31/435 (2014.01) **A61K 31/517** (2014.01)

A61K 38/10 (2014.01) **A61K 45/06** (2014.01)

A61P 7/02 (2014.01) **A61P 7/00** (2014.01)

A61K 31/44 (2014.01) **A61K 31/5377**

(2014.01)

A61K 31/496 (2014.01) **A61K 31/4439**

(2014.01)

A61K 31/445 (2014.01) **A61K 31/40** (2014.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2008.05.02**

(30) Prioridade(s): **2007.05.02 US 915649 P**
2007.05.03 US 915911 P
2007.07.03 US 947921 P
2007.10.09 US 978700 P

(43) Data de publicação do pedido: **2010.01.27**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.03.05**
099/2014

(73) Titular(es):

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

(72) Inventor(es):

UMA SINHA US
PAMELA B. CONLEY US
PATRICK ANDRE US

(74) Mandatário:

NUNO MIGUEL OLIVEIRA LOURENÇO
RUA CASTILHO, Nº 50 - 9º 1269-163 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **TERAPIA DE COMBINAÇÃO COM UM COMPOSTO QUE ATUA COMO INIBIDOR DO RECETOR DE ADP DE PLAQUETAS**

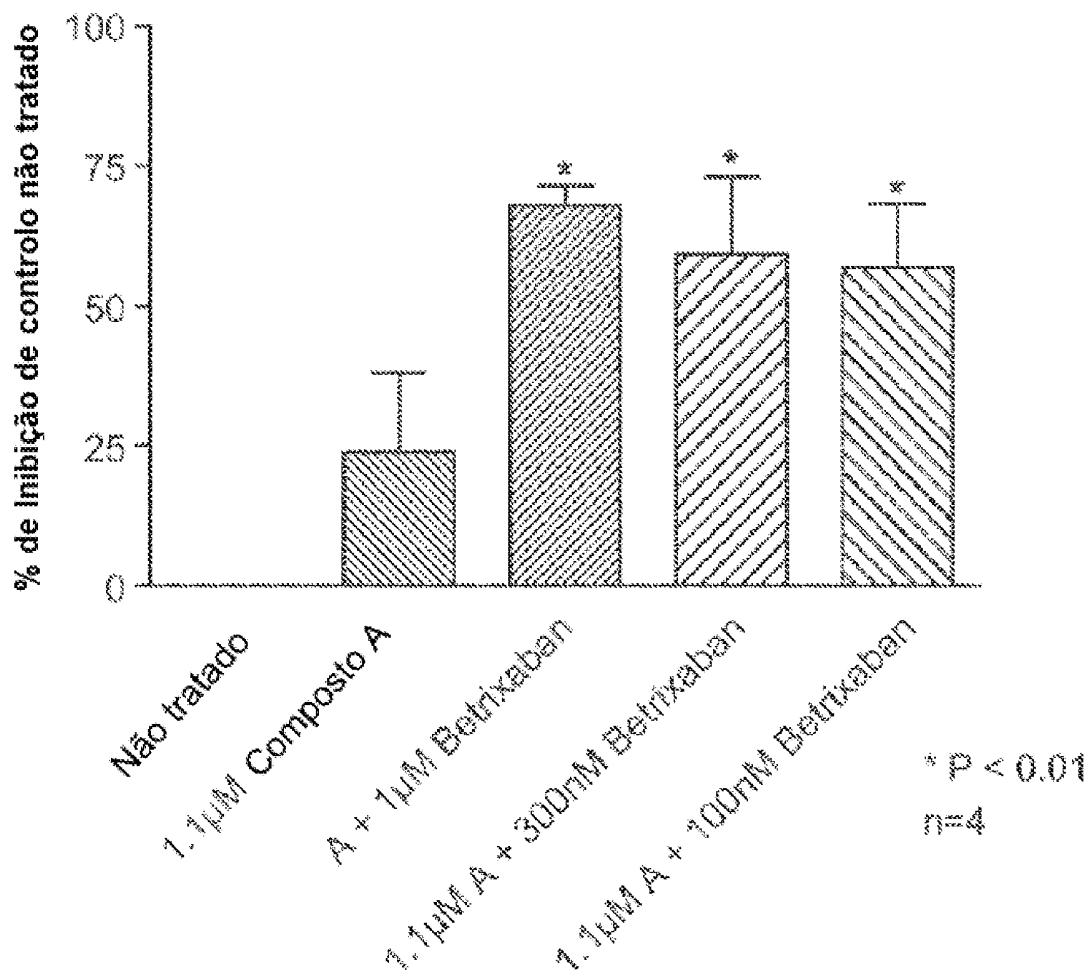
(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO DIRIGE-SE A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO DE TERAPIAS DE COMBINAÇÃO CONTENDO [4-(6-FLUORO-7-METILAMINO-2,4-DIOXO-1,4-DI-HIDRO-2H-QUINAZOLIN-3-IL)-FENIL]-5-CLORO-TIOFEN-2-IL-SULFONILUREIA] OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DESTA, PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS TROMBÓTICAS.

RESUMO

"TERAPIA DE COMBINAÇÃO COM UM COMPOSTO QUE ATUA COMO INIBIDOR DO RECEPTOR DE ADP DE PLAQUETAS"

A presente invenção dirige-se a composições farmacêuticas e métodos de utilização de terapias de combinação contendo [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia)] ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, para o tratamento de doenças trombóticas.



DESCRIÇÃO

"TERAPIA DE COMBINAÇÃO COM UM COMPOSTO QUE ATUA COMO INIBIDOR DO RECETOR DE ADP DE PLAQUETAS"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se em geral a novas composições compreendendo uma combinação de um inibidor do recetor de ADP de plaquetas, [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia (Composto A), e um agente anticoagulante ou outro agente antiplaquetário para utilização no tratamento de doenças trombóticas. A presente invenção refere-se também a novas composições compreendendo uma combinação de Composto A com um anticoagulante e outro agente antiplaquetário para utilização no tratamento de doenças trombóticas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

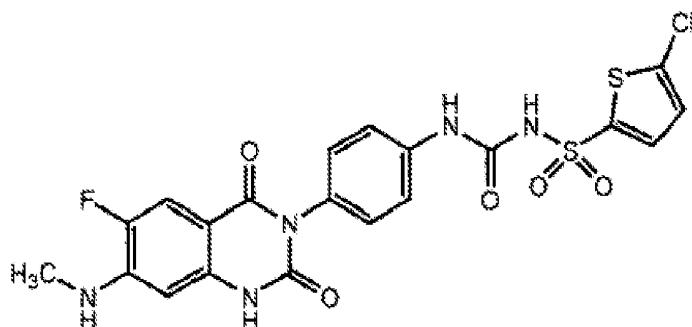
As complicações trombóticas são a principal causa de morte no mundo industrializado. Exemplos destas complicações incluem enfarte agudo do miocárdio, angina instável, angina estável crónica, ataques isquémicos transientes, acidentes vasculares cerebrais, doença vascular periférica, pré-eclampsia/eclampsia, trombose venosa profunda, embolia, coagulação intravascular disseminada e púrpura citopénica trombótica. As complicações trombóticas e restenóticas ocorrem também após procedimentos invasivos, p. ex., angioplastia, endarterectomia da carótida, cirurgia pós-CABG (enxerto de bypass da artéria coronária), cirurgia de enxerto vascular, colocação de stent e inserção de

dispositivos endovasculares e próteses. Pensa-se em geral que agregados de plaquetas têm um papel crítico nestes eventos. As plaquetas sanguíneas, que normalmente circulam livremente na vasculatura, tornam-se ativadas e agregam-se para formar um trombo com fluxo sanguíneo perturbado por lesões ateroscleróticas rompidas ou por tratamentos invasivos tais como angioplastia, resultando em oclusão vascular.

Um mediador importante da ativação e agregação de plaquetas é ADP (adenosina-5'-difosfato) que é libertado das plaquetas sanguíneas na vasculatura após ativação por vários agentes, tais como colagénio e trombina, e de células sanguíneas, endotélio ou tecidos danificados. A ativação de ADP resulta no recrutamento de mais plaquetas e na estabilização dos agregados plaquetários existentes. Os nucleótidos de adenosina que são libertados após a ativação das plaquetas sinalizam através de receptores purinérgicos P2 na membrana das plaquetas (Mills, D.C. *Thromb. Haemost.* 1996, 76: 835-56; Gachet, C. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2006, 46: 277-300). Os receptores P2 são classificados como canais iónicos operados por ligando (P2X) ou receptores acoplados a proteína G (GPCR) designados como receptores P2Y (Abbrachio, M.P., Burnstock, G. *Pharmacol. Ther.* 1994, 64: 445-75). Embora se pensasse inicialmente que mediava os seus efeitos através de um único receptor (designado P2Y_{ADP} (Fredholm, B.B. et al., *TIPS* 1997, 18: 79-82), mostrou-se mais recentemente que o ADP atua nas plaquetas através de dois GPCR, o receptor P2Y₁ acoplado a G_q, e o receptor P2Y₁₂ acoplado a G_i. O receptor P2Y₁₂ foi identificado através de clonagem de expressão (Hollopter, G. et al., *Nature* 2001, 409: 202-07), e demonstrou-se que tinha um papel crítico na estabilidade do trombo (Andre, P. et al., *J. Clin. Inves.*,

2003, 112: 398-406) e era o alvo dos fármacos tienopiridina, ticlopinina e clopidogrel. O ATP, por outro lado, atua através do canal operado por ligando P2X1 nas plaquetas (Gachet, C. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2006, 46: 277-300).

A Publicação de Patente U.S. US 2007/0123547, intitulada "[4-(6-Halo-7-substituted-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-phenyl]-5-chloro-thiofen-2-yl-sulfonylureas And Forms and Methods Related Thereto", apresentada a 3 de novembro de 2006, divulga um composto inibidor do receptor de ADP de plaquetas, [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, (Composto A), que tem a seguinte estrutura:



Composto A,

e atua como um antagonista específico de P2Y₁₂.

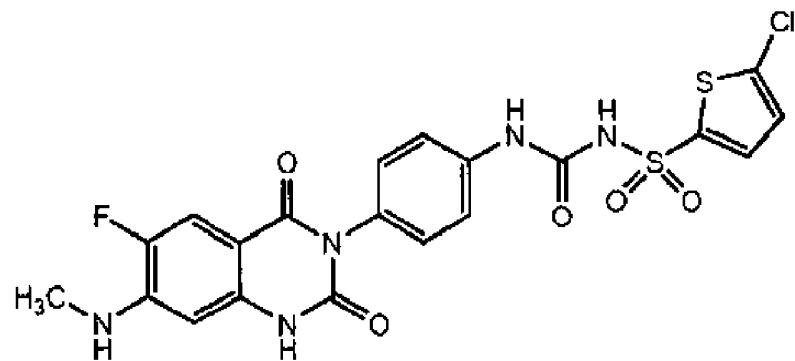
Uma vez que o tratamento para doenças tais como síndrome coronária aguda pode requerer a coadministração de um agente antiplaquetário e de um agente anticoagulante, uma combinação permitiria maior eficácia e pode proporcionar um melhor perfil de segurança. Assim, existe a necessidade de terapias de combinação combinando um agente antiplaquetário com um agente anticoagulante que possua maior eficácia. Existe também a necessidade de uma terapia de combinação

que permita que dosagens menores (i.e. sub-terapêuticas) de cada agente sejam utilizadas na combinação o que pode proporcionar um melhor perfil de segurança.

Existe também a necessidade de combinação de dois fármacos antiplaquetários diferentes que atuem através de mecanismos diferentes (p. ex., um antagonista de P2Y₁₂ (Composto A) e um inibidor de cox-1 (aspirina)) em combinação com um anticoagulante, uma vez que tal combinação tripla (clopidogrel, aspirina e heparina) é atualmente utilizada na clínica (como entidades separadas) durante procedimentos de angioplastia e verificou-se ser mais eficaz que qualquer um destes fármacos utilizado sozinho ou uma combinação de quaisquer dois destes agentes.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Esta invenção proporciona métodos e composições farmacêuticas de terapias combinadas compreendendo um antagonista de P2Y₁₂, possuindo a estrutura:

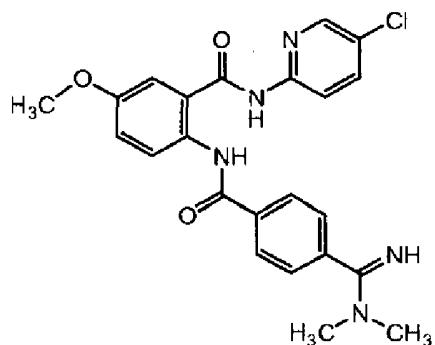


que tem o nome químico [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, e é referido em toda a parte como "Composto A".

Está contemplado com base em resultados experimentais que a combinação de Composto A com um agente anticoagulante, tal como um inibidor do fator Xa, e/ou outro agente antiplaquetário, tal como um inibidor de ciclooxygenase, produzirá um melhor efeito antitrombótico em relação a qualquer um dos agentes sozinho.

Concordantemente, a presente invenção proporciona novas composições para utilização no tratamento de uma condição num mamífero caracterizada por trombose indesejada, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de Composto A, [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e uma quantidade terapeuticamente eficaz de outro agente terapêutico selecionado a partir de um agente anticoagulante, um agente antiplaquetário, ou combinações destes, tal como divulgado nas reivindicações.

Num aspeto, a presente invenção proporciona uma nova composição para utilização na prevenção ou no tratamento de trombose e condições relacionadas com trombose num mamífero compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia (Composto A), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um agente anticoagulante tal como divulgado nas reivindicações. Nalgumas formas de realização, o agente anticoagulante é um inibidor específico do fator Xa, [2-({4-[(dimetilamino)iminometil]fenil}carbonilamino)-5-metoxifenil]-N-(5-cloro(2-piridil))carboxamida (betrixaban, ver abaixo), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.



Betrixaban.

Noutro aspeto, a presente invenção proporciona uma nova composição para utilização em prevenção ou tratamento de trombose e/ou uma condição num mamífero compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia (Composto A), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e outro agente antiplaquetário, tal como divulgado nas reivindicações.

Ainda noutro aspeto, a presente invenção proporciona uma nova composição para utilização em prevenção ou tratamento de trombose e/ou uma condição relacionada com trombose num mamífero compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de Composto A ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, um agente anticoagulante e outro agente antiplaquetário, tal como divulgado nas reivindicações.

A presente invenção proporciona também uma nova composição farmacêutica compreendendo um transportador farmaceuticamente aceitável, Composto A, [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e uma quantidade terapeuticamente eficaz de outro agente terapêutico

selecionado a partir de um agente anticoagulante, um agente antiplaquetário, ou combinações destes, tal como divulgado nas reivindicações.

Noutro aspeto, a presente invenção proporciona uma nova composição farmacêutica compreendendo um transportador farmaceuticamente aceitável, Composto A, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um agente anticoagulante. Nalgumas formas de realização, o agente anticoagulante é betrixaban, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Noutro aspeto, a presente invenção proporciona uma nova composição farmacêutica compreendendo um transportador farmaceuticamente aceitável, Composto A ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e outro agente antiplaquetário.

Ainda noutro aspeto, a presente invenção proporciona uma nova composição compreendendo um transportador farmaceuticamente aceitável, Composto A ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, um agente anticoagulante e outro agente antiplaquetário.

É também divulgado um novo estojo, compreendendo: um primeiro recipiente para conter o Composto A, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um segundo recipiente para conter outro agente terapêutico selecionado a partir do grupo que consiste em um agente anticoagulante, um agente antiplaquetário para além do Composto A, e combinações destes.

Estas e outras formas de realização da presente invenção são ainda descritas no texto que se segue.

Está contemplado que as composições desta invenção proporcionam um efeito sinergístico em uma ou mais das seguintes áreas: melhores resultados terapêuticos, melhor segurança, quantidade reduzida para alcançar uma eficácia equivalente de um ou mais dos fármacos da combinação em comparação com a quantidade desse fármaco necessária para alcançar o mesmo nível de eficácia quando utilizado sozinho.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 mostra a percentagem de inibição da formação de trombos através de uma combinação de 1,1 μM de Composto A e um inibidor do fator de coagulação Xa, betrixaban, num ensaio de câmara de perfusão, em que a concentração de betrixaban varia de 100 nM a 1,1 μM .

A Figura 2 mostra a inibição responsiva à dose de trombose através de uma combinação de uma concentração fixa de Composto A com concentrações crescentes de betrixaban após perfusão de sangue total humano sobre uma superfície revestida com colagénio em que a concentração de betrixaban varia de 3 nM a 1,1 μM .

A Figura 3 mostra a inibição responsiva à dose de trombose através de uma combinação de concentrações crescentes de Composto A com uma concentração fixa de betrixaban após perfusão de sangue total humano sobre uma superfície revestida com colagénio.

A Figura 4 mostra inibição combinada da geração de trombina mediada por plaquetas através da combinação da inibição do recetor P2Y₁₂ de plaquetas pelo Composto A e coagulação através de um inibidor do fator Xa, betrixaban.

A Figura 5 mostra o efeito inibidor combinado de um inibidor do fator de coagulação XI (um anticorpo anti-fator XI) e Composto A na formação de trombos de plaquetas sob condições em que apenas o agente único não mostrou inibição.

A Figura 6 mostra o efeito inibidor combinado do Composto A e um inibidor do fator de coagulação XI (anticorpo anti-fator XI) na formação de trombos de plaquetas numa superfície de colagénio:fator tecidual, enquanto que apenas o Composto A ou uma combinação de Composto A e betrixaban não mostrou inibição.

A Figura 7 mostra o efeito inibidor combinado de concentrações crescentes de Composto A com um inibidor direto de trombina, bivalirudina (12 µg/mL) na formação de trombos sob condições de cisalhamento arterial.

A Figura 8 mostra o efeito combinado do Composto A e aspirina, na presença de um inibidor do fator Xa (5 µM de C921-78 (ver Betz A., Wong P.W., Sinha U. Inhibiyion of factor Xa by a peptidyl-alpha-ketothiazole involves 2 steps: evidence for a stabilizing conformational change". *Biochemistry* 1999; 38: 14582-14591)) na inibição do processo trombótico num ensaio de câmara de perfusão de sangue total.

A Figura 9 mostra o efeito combinado da inibição de P2Y₁₂ pelo Composto A e da inibição dos receptores TP por ifetroban na presença de um inibidor do fator Xa (5 µM de C921-78) na inibição do processo trombótico num ensaio de câmara de perfusão de sangue total.

As Figuras 10-13 mostram o efeito do Composto A num modelo de microscopia intravital. A Figura 10 mostra que o Composto A atrasa o tempo de aparecimento do primeiro trombo no modelo de microscopia intravital. A Figura 11 mostra a correlação da farmacocinética e farmacodinâmica (PK/PD) do Composto A no atraso do tempo para o aparecimento do primeiro trombo. A Figura 12 mostra que o Composto A inibe a oclusão vascular. A Figura 13 mostra a correlação PK/PD do Composto A na inibição de oclusão vascular.

As Figuras 14-17 mostram o efeito de uma combinação de Composto A e betrixaban no mesmo modelo de microscopia intravital. As Figuras 14 e 15 mostram que a combinação de doses não eficazes de Composto A e betrixaban prolongam significativamente o tempo para o aparecimento do primeiro trombo. As Figuras 16 e 17 mostram que a combinação de doses não eficazes do Composto A e betrixaban inibem significativamente a trombose.

DESCRÍÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a composições para utilização em prevenção ou tratamento de trombose e condições relacionadas com trombose num mamífero compreendendo uma combinação de Composto A com um agente coadministrado tal como definido nas reivindicações. Antes de descrever esta

invenção em maior detalhe, são definidos os seguintes termos.

I. Definições

Deve notar-se que tal como aqui utilizado e nas reivindicações, as formas singulares "um", "uma" e "o", "a" incluem referentes plurais a menos que o contexto dite claramente o contrário. Assim, por exemplo, a referência a "um transportador farmaceuticamente aceitável" numa composição inclui dois ou mais transportadores farmaceuticamente aceitáveis, e por aí adiante.

Deve notar-se ainda que a classificação de certos agentes terapêuticos com base na sua utilização pretendida ou nos mecanismos de ação se baseia no conhecimento geral de um perito na técnica e apenas para fins de classificação. Não se pretende que os supostos mecanismos sejam utilizados como limitação para os agentes terapêuticos a menos que o contexto dite claramente o contrário. Alguns agentes terapêuticos podem atuar através de dois ou mais mecanismos ou são capazes de ser utilizados para tratar duas ou mais condições. Deve também ser entendido que os agentes particulares em cada categoria são apenas para exemplo e não se pretende que limitem o âmbito da presente invenção.

"Compreendendo" pretende-se que signifique que as composições e os métodos incluem os elementos citados, mas não excluem outros. "Consistindo essencialmente em", quando utilizado para definir composições e métodos, deverá significar outros elementos com qualquer significância essencial para a combinação para a utilização pretendida. Assim, uma composição consistindo essencialmente nos

elementos tal como aqui definido não excluiria contaminantes vestigiais do método de isolamento e purificação e transportadores farmaceuticamente aceitáveis, tais como solução salina tamponada com fosfato, conservantes, e semelhantes. "Consistindo em" deverá significar excluindo mais do que elementos vestigiais de outros ingredientes e passos substanciais do método para administração das composições desta invenção. As formas de realização definidas por cada um destes termos de transição estão dentro do âmbito desta invenção.

O termo "tratamento" ou "tratar" significa qualquer tratamento de uma doença ou condição num sujeito, tal como um mamífero, incluindo: 1) prevenção ou proteção contra a doença ou condição, isto é, fazer com que os sintomas clínicos não se desenvolvam; 2) inibição da doença ou condição, isto é, paragem ou supressão do desenvolvimento de sintomas clínicos; e/ou 3) alívio da doença ou condição isto é, causando a regressão dos sintomas clínicos.

Tal como aqui utilizado, o termo "prevenção" refere-se ao tratamento profilático de um paciente a necessitar deste. O tratamento profilático pode ser alcançado proporcionando uma dose apropriada de um agente terapêutico a um sujeito em risco de sofrer de uma doença, evitando assim substancialmente o aparecimento da doença.

Será entendido pelos peritos na técnica que em medicina humana, nem sempre é possível distinguir entre "prevenção" e "supressão" uma vez que o evento ou eventos indutivos finais podem ser desconhecidos, latentes ou o paciente não ser avaliado até bem depois da ocorrência do evento ou dos eventos. Portanto, tal como aqui utilizado o termo

"profilaxia" é pretendido como um elemento de "tratamento" para englobar tanto "prevenção" como "supressão" tal como aqui definido. O termo "proteção," tal como aqui utilizado, pretende incluir "profilaxia".

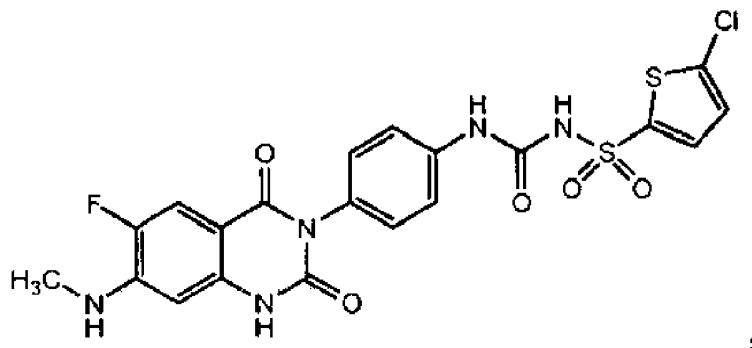
O termo "mamífero" inclui, sem limitação, humano, macacos, coelhos, ratinhos, animais domésticos, tais como cães e gatos, animais de quinta, tais como vacas, cavalos ou porcos, e animais de laboratório.

O termo "condição" refere-se a um estado de doença contra o qual os métodos e as composições da presente invenção estão a ser utilizados.

Tal como aqui utilizado, "trombose e condições relacionadas com trombose" podem ser qualquer um dos seguintes: qualquer trombose, particularmente uma indicação trombótica dependente de plaquetas, incluindo enfarte agudo do miocárdio, angina instável, angina estável crónica, ataques isquémicos transientes, acidentes vasculares cerebrais, doença vascular periférica, pré-eclampsia/eclampsia, trombose venosa profunda, embolia, coagulação intravascular disseminada e púrpura citopénica trombótica, complicações trombóticas e restenóticas após procedimentos invasivos, p. ex., angioplastia, endarteretomia da carótida, cirurgia pós-CABG (enxerto de bypass da artéria coronária), cirurgia de enxerto vascular, colocações de stent e inserção de dispositivos endovasculares e próteses, e estados hipercoaguláveis relacionados com predisposição genética ou cancros.

"[4-(6-Fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia",

ou "Composto A" pretende referir-se ao composto possuindo a seguinte estrutura:



e seus tautómeros.

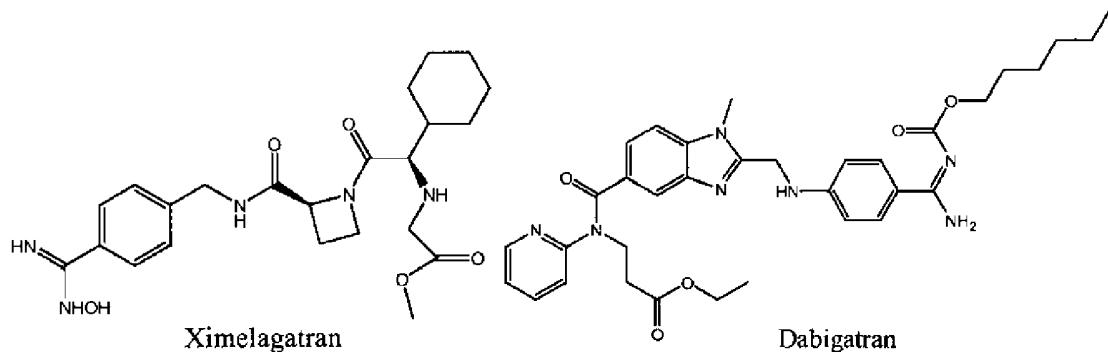
"Quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade de Composto A ou do agente coadministrado da presente invenção que é eficaz para tratar uma doença ou condição alvo quando administrada em combinação. A quantidade terapeuticamente eficaz variará dependendo da combinação específica, do sujeito e da condição de doença a tratar, do peso e da idade do sujeito, da gravidade da condição de doença, do regime de dosagem a seguir, do momento de administração, do modo de administração e semelhantes, os quais podem todos ser determinados facilmente por um perito na técnica.

Nalgumas formas de realização, está contemplado que a quantidade terapeuticamente eficaz do Composto A ou do agente coadministrado na combinação pode ser menor do que a respetiva quantidade eficaz quando utilizado como um agente único. Neste caso, a quantidade terapeuticamente eficaz é referida como "dose sub-terapêutica". Assim, o termo "dosagem sub-terapêutica" pretende significar uma dosagem que é inferior à dosagem ótima para um agente terapêutico quando utilizado como agente único, mas quando usado nas

combinações aqui descritas, proporciona um resultado terapêutico.

"Agentes anticoagulantes" ou "anticoagulantes" são agentes que previnem a formação de coágulos sanguíneos. Exemplos de agentes anticoagulantes incluem inibidores específicos de trombina, fator IXa, fator Xa, fator XI, fator XIIa, fator XIIa ou fator VIIa, heparina e derivados, antagonistas de vitamina K, e anticorpos anti-fator tecidual, bem como inibidores de P-selectina e PSGL-1. Exemplos de inibidores específicos de trombina incluem hirudina, bivalirudina (Angiomax®), argatroban, ximelagatran (Exanta®, ver estrutura abaixo), dabigatran (ver estrutura abaixo), AZD0837 (sendo estudado no ensaio clínico "A Controlled, Randomized, Parallel, Multi-Centre Feasibility Study of the Oral Direct Thrombin Inhibitor, AZD0837, Given as ER Formulation, in the Prevention of Stroke and Systolic Embolic Events in Patients with Atrial Fibrillation, Who Are Appropriate for But Unable/Unwilling to Take VKA Therapy" com o Identificador ClinicalTrials.gov: NCT00623779), RB2006 (um aptâmero de ácido nucleico de cadeia simples, de Regado Biosciences, Durham, NC, tal como descrito em Dyke, C.K. et al., "First-in-Human Experience of an Antidote-Controlled Anticoagulant Using RNA Aptamer Technology", *Circulation* 2006; 114: 2490-2497), e lepirudina (Refludan®). Exemplos de heparina e derivados incluem heparina não fraccionada (UFH), heparina de baixo peso molecular (LMWH), tal como enoxaparina (Lovenox®), dalteparina (Fragmin®), e danaparoid (Orgaran®); e pentassacárido sintético, tal como fondaparinux (Arixtra®), idraparinux e idraparinux biotinilado. Exemplos de antagonistas de vitamina K incluem varfarina (Coumadin®), fenocoumarol, acenocoumarol (Sintrom®), clorindiona,

dicumarol, difenadiona, biscoumacetato de etilo, fenprocoumon, fenindiona e tioclomarol.

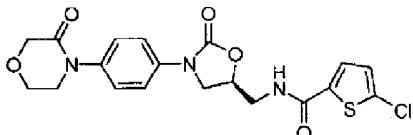
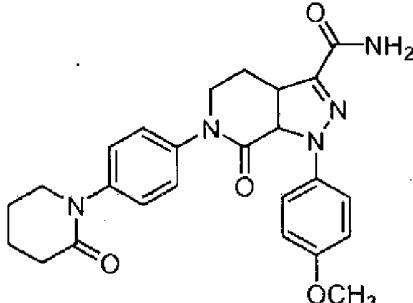
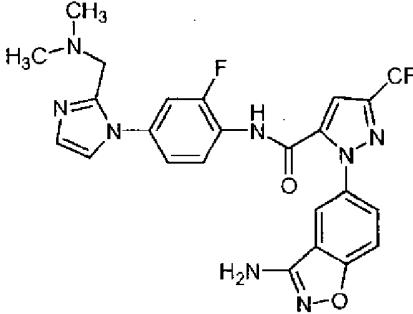


O termo "inibidores do fator Xa" refere-se a compostos que podem inibir a atividade do fator de coagulação Xa de conversão catalisadora de protrombina em trombina *in vitro* e/ou *in vivo*. O fator Xa é uma enzima na via de coagulação, e é o componente ativo no complexo de protrombinase que catalisa a conversão de protrombina em trombina. A trombina é responsável pela conversão de fibrinogénio em fibrina, e conduz à formação de coágulo sanguíneo. Assim, a inibição do fator Xa é considerada ser uma estratégia eficaz de tratamento e prevenção de doença ou doenças trombóticas. Um inibidor do factor Xa preferido inibe a formação de trombina *in vitro* e *in vivo*. Um inibidor do fator Xa mais preferido mostra eficácia anticoagulante *in vivo*. O termo "inibidor específico do fator Xa" pretende referir-se a inibidores do fator Xa que exibem atividades inibidoras substancialmente mais elevadas contra o fator Xa que contra outras enzimas ou receptores do mesmo mamífero. De preferência, um inibidor específico do fator Xa não possui significativa atividade inibidora conhecida contra outras enzimas ou receptores no mesmo sistema mamífero nas suas concentrações terapeuticamente eficazes.

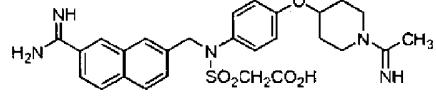
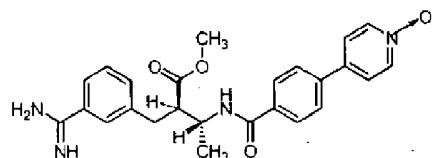
Exemplos de inibidores do factor Xa conhecidos incluem, sem limitação, fondaparinux, idraparinux, idraparinux biotinilado, enoxaparina, fragmina, NAP-5, rNAPc2, inibidor da via do factor tecidual, LY517717 (de Eli Lilly & Co., Indianapolis, Indiana, EUA, tendo a estrutura de *N*-(1*R*)-2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxo-1-feniletil}-1*H*-indol-6-carboxamida, tal como descrito em, p. ex., "A Phase II Study of the Oral Factor Xa Inhibitor LY517717 for the Prevention of Venous Thromboembolism after Hip or Knee Replacement", Agnelli G. et al., *J. Thromb. Haemost.* 2007, 5(4): 746-53, estudado em ensaio clínicos, tais como "A Comparison of the Oral Anticoagulant LY517717 Difumarate to Subcutaneous Enoxaparina for the Prevention of Venous Thromboembolic Events (VTE) Post-Total Hip Replacement (THR) and Post-Total Knee Replacement (TKR) Surgery", com o Identificador ClinicalTrials.gov: NCT00074828), YM-150 (tal como descrito em p. ex., Eriksson, B.I. et al., *J. Thromb. Haemost.* 2007, 5: 1660-65, e estudado em ensaios clínicos, tais como "Direct Factor Xa Inhibitor YM 150 for Prevention of Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Elective Total Hip Replacement. A Double Blind, Parallel, Dose-Finding Study in Comparison with Open Label Enoxaparin" com o Identificador ClinicalTrials.gov: NCT00353678), Daiichi DU-176b (tal como descrito em, p. ex., E. Hylek, DU-176b, "An Oral, Direct Factor Xa Antagonist", *Current Opinion in Investigational Drugs* 2007, 8: 778-783 e estudado em ensaios clínicos, tais como, "A Phase IIb, Randomized, Parallel Group, Double-Blind, Double-Dummy, Multi-Center, Multi-National, Multi-Dose, Study of DU-176b Compared to Dalteparina in Patients Undergoing Elective Unilateral Total Hip Replacement" com o Identificador ClinicalTrials.gov: NCT00398216), betrixaban (tal como

descrito abaixo), e os compostos listados na Tabela 1, e derivados destes.

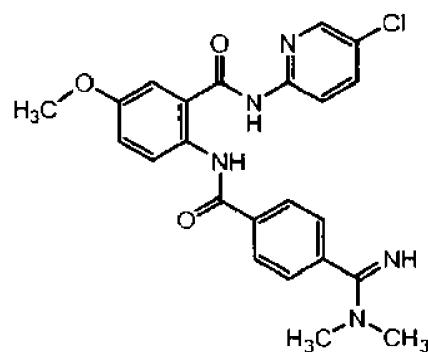
Tabela 1

Estrutura	Nome Químico	
	(5S)-5-chloro-N-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)methyl)thiopheno-2-carboxamida	Rivaroxaban, tal como descrito em, p. ex., Turpie, A.G., et al., <i>J. Throm. Haemost.</i> 2005, 3(11): 2479-86
	1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-c]pindina-3-carboxamida	Apixaban
	1-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-il)-N-(4-(2-((dimetilamino)methyl)-1H-imidazol-1-il)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida	Razaxaban

	<p>(E)-2-(5-chlorothiophen-2-yl)-N-((S)-1-((S)-1-morfolino-1-oxopropan-2-yl)-2-oxopirrolidin-3-yl)etenossulfonamida</p>	
	<p>(R)-N-(2-(4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-oxo-1-fenyletil)-1H-indol-6-carboxamida</p>	<p>tal como descrito em, p. ex., Agnelli, G., et al., <i>J. Thromb. Haemost.</i> 2007 5(4): 746-53</p>
	<p>(2R,4R)-N1-(4-chlorophenyl)-N2-(2-fluoro-4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenyl)-4-metoxipirrolidina-1,2-dicarboxamida</p>	<p>tal como descrito em, p. ex., "Pipeline Insight: Antithrombotics - Reaching the Untreated Prophylaxis Market", 2007</p>
	<p>ácido (S)-3-(7-carbamimidoinaftalen-2-yl)-2-(4-((S)-1-(1-iminoetil)pirrolidin-3-iloxi)fenil)propanóico</p>	<p>tal como descrito em, p. ex., Herbert, J.M., et al., <i>J. Pharmacol. Exp. Ther.</i> 1996 276(3): 1030-8</p>

	ácido 2-((7-carbamimidoino)naftalen-2-il)metil)-N-(4-(1-(1-iminoetil)piperidin-4-iloxi)fenil)sulfamoil)acético	tal como descrito em, p. ex., Taniuchi, Y., et al., <i>Thromb Haemost.</i> 1998 79(3): 543-8
	(2R,3R)-2-(3-carbamimidoino)benzil)-3-[(4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil)amino]butanoato de metilo	Otamixaban

O termo "[(2-((4-[(dimetilamino)iminometil]fenil)carbonilamino)-5-metoxifenil)-N-(5-cloro(2-piridil))carboxamida]", pretende referir-se ao composto possuindo a seguinte estrutura ou tautómeros deste, que é também aqui referido como betrixaban:



Betrixaban.

Betrixaban é descrito na Publicação de Pedido de Patente dos Estados Unidos US2007/0112039, que reivindica o benefício do Pedido Provisório dos Estados Unidos com o

Número de Série 60/735,224 apresentado a 8 de novembro de 2005. Sabe-se que Betrixaban é um inibidor específico do fator Xa.

O termo "inibidores do fator XI" são compostos que podem inibir o fator de coagulação XI. Após ativação proteolítica, o fator XI é convertido no fator enzimático ativo XIa, que cliva o fator IX em fator IXa. O fator IXa hidrolisa então o fator X em fator Xa, que inicia as reações de coagulação que conduz à formação de coágulos sanguíneos tal como descrito acima. Um anticorpo anti-fator XI é uma proteína produzida por uma resposta imunitária que se liga especificamente ao fator XI, que inibe assim a sua atividade. Alguns anticorpos anti-fator XI estão comercialmente disponíveis em, p. ex. Haematologic Technologies, Essex Junction, VT, USA.

"Anticoagulantes injetáveis" são agentes anticoagulantes que são administrados a um mamífero através de injeções. Exemplos de anticoagulantes injetáveis são heparina não fracionada, heparinas de baixo peso molecular, e pentassacáridos sintéticos.

"Agentes antiplaquetários" ou "inibidores de plaquetas" são agentes que bloqueiam a formação de coágulos sanguíneos através da prevenção da agregação de plaquetas. Existem várias classes de agentes antiplaquetários baseadas nas suas atividades, incluindo, antagonistas de GP IIb/IIIa, tais como abciximab (ReoPro[®]), eptifibatide (Integritilin[®]), e tirofiban (Aggrastat[®]); antagonistas do receptor P2Y₁₂, tais como clopidogrel (Plavix[®]), ticlopidine (tidied[®]), cangrelor, ticagrelor, e prasugrel; inibidores da fosfodiesterase III (PDE III), tais como cilostazol

(Pletal[®]), dipiridamole (Persantine[®]) e Aggrenox[®] (aspirina/libertação prolongada de dipiridamole); inibidores da tromboxano-sintase, tais como furegrelate, ozagrel, ridogrel e isbogrel; antagonistas do recetor do tromboxano A2 (antagonista de TP), tais como ifetroban, ramatroban, terbogrel, ácido (3-{6-[(4-clorofenilsulfonil)amino]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il}propiónico (também conhecido como Servier S 18886, por de Recherches Internationales Servier, Courbevoie, França); antagonistas do recetor da trombina, tais como SCH530348 (possuindo o nome químico de etil(1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-((E)-2-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)vinil)-1-metil-3-oxododeca-hidronafto[2,3-C]furan-6-ilcarbamato, por Schering Plough Corp., New Jersey, USA, descrito em US20040192753A1 e US2004/0176418A1 e estudado em ensaios clínicos, tais como "A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety of SCH 530348 in Subjects Undergoing Non-Emergent Percutaneous Coronary Intervention" com o Identificador ClinicalTrials.gov: NCT00132912); inibidores de P-selectina, tais como ácido 2-(4-clorobenzil)-3-hidroxi-7,8,9,10-tetra-hidrobenzo[H]quinolina-4-carboxílico (também conhecido como PSI-697, de Wyeth, New Jersey, USA); e fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), tais como ácido acetilsalicílico (Aspirina[®]), resveratrol, ibuprofeno (Advil[®], Motrin[®]), naproxeno (Aleve[®], Naprosyn[®]), sulindac (Clinoril[®]), indometacina (Indocin[®]), mefenamato, droxicam, diclofenaco (Cataflam[®], Voltaren[®]), sulfpirazona (Anturane[®]), e piroxicam (Feldene[®]). Entre os AINE, o ácido acetilsalicílico (ASA), resveratrol e piroxicam são preferidos. Alguns AINE inibem tanto a ciclooxygenase-1 (cox-1) como a ciclooxygenase-2 (cox-2), tais como a

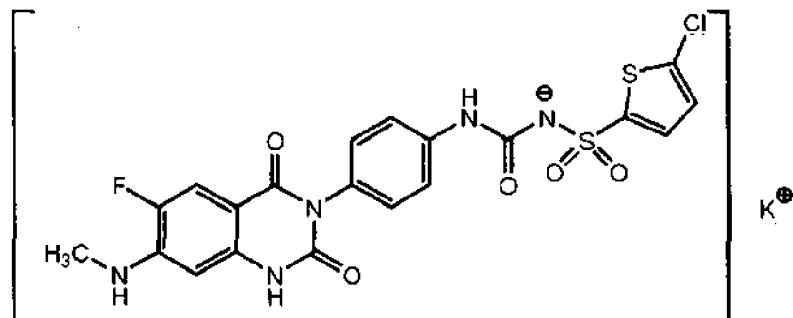
aspirina e o ibuprofeno. Alguns inibem seletivamente a cox-1, tais como o resveratrol, que é um inibidor reversível da cox-1 que inibe apenas fracamente cox-2. Os betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio, os quais são descritos abaixo, têm também um efeito de inibição de plaquetas.

O termo "saís farmaceuticamente aceitáveis" pretende incluir sais dos compostos ativos que são preparados com ácidos ou bases relativamente não tóxicos, dependendo dos substituintes particulares verificados nos agentes terapêuticos particulares aqui descritos. Quando os agentes terapêuticos aqui descritos contêm funcionalidades relativamente acídicas, sais de adição básica podem ser obtidos através de contato da forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente da base desejada, quer pura quer num solvente inerte adequado. Exemplos de sais derivados de bases inorgânicas farmaceuticamente aceitáveis incluem alumínio, amónio, cálcio, cobre, férricos, ferrosos, lítio, magnésio, mangânicos, manganosos, potássio, sódio, e zinco. Sais derivados de bases orgânicas farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, incluindo aminas substituídas, aminas cíclicas, aminas de ocorrência natural, tais como arginina, betaina, cafeína, colina, N,N'-dibenziletlenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, e trometamina. Quando os agentes

terapêuticos descritos na invenção contêm funcionalidades relativamente básicas, sais de adição ácida podem ser obtidos através do contacto da forma neutra desses compostos com uma quantidade suficiente do ácido desejado, quer puro quer num solvente inerte adequado. Exemplos de sais de adição ácida farmaceuticamente aceitáveis incluem os derivados de ácidos inorgânicos como o ácido clorídrico, bromídrico, nítrico, carbónico, mono-hidrogenocarbónico, fosfórico, mono-hidrogenofosfórico, di-hidrogenofosfórico, sulfúrico, mono-hidrogenossulfúrico, iodídrico ou fosforoso, bem como os sais derivados de ácidos orgânicos relativamente não tóxicos como o ácido acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzóico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, benzenossulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, e metanossulfónico. Também estão incluídos sais de aminoácidos tais como arginato e semelhantes, e sais de ácidos orgânicos, tais como ácidos glucorónicos ou galactunóricos e semelhantes (ver, p. ex., Berge, SM, et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66: 1-19). Certos agentes terapêuticos específicos contêm funcionalidades básicas e ácidas que permitem que os compostos sejam convertidos quer em sais de adição básica ou ácida.

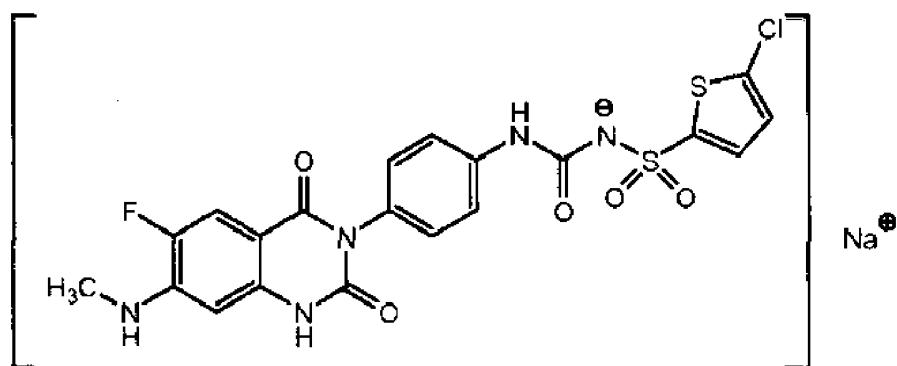
Certas formas de sal preferidas para o Composto A encontram-se descritas na Publicação de Pedido de Patente dos Estados Unidos US 2007/0123547, intitulado "[4-(6-Halo-7-substituted-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-phenyl]-5-chloro-thiophen-2-yl-sulfonylureas And Forms And Methods Related Thereto", e apresentada a 3 de novembro de 2006, e reivindica prioridade sobre o Pedido Provisório 60/733,650, apresentado a 3 de novembro de 2005. De

preferência, o Composto A forma um sal de potássio (Fórmula I) :



I,

ou um sal de sódio (Fórmula II) :



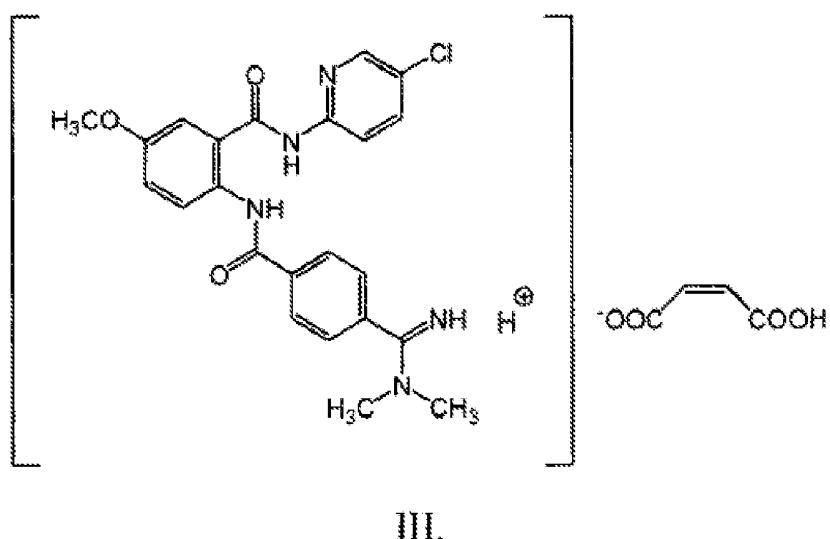
II.

Várias formas sólidas cristalinas ou amorfas do sal de potássio de Fórmula I e do sal de sódio de Fórmula II são também descritas na Publicação de Pedido de Patente dos Estados Unidos US 2007/0123547. Algumas formas sólidas cristalinas preferidas do sal de potássio de Fórmula I têm pelo menos uma das seguintes características: (1) um espectro de infravermelhos compreendendo picos a cerca de 3389 cm^{-1} e cerca de 1698 cm^{-1} ; (2) um padrão de difração de raios-X em pó compreendendo picos a cerca de $9,5$ e cerca de $25,5\text{ }^{\circ}2\theta$; e (3) uma endotermia máxima em DSC a cerca de 246°C . Entre estas formas, algumas têm um espectro de infravermelhos compreendendo picos de absorção a cerca de

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 e 667 cm^{-1} . Outras formas sólidas cristalinas preferidas do sal de potássio da Fórmula I têm pelo menos uma das seguintes características: (1) um espectro de infravermelhos compreendendo picos a cerca de 3327 cm^{-1} e cerca de 1630 cm^{-1} ; (2) um padrão de difração de raios-X em pó compreendendo picos a cerca de $20,3$ e cerca de $25,1^\circ 2\theta$; e (3) uma endotermia máxima em DSC a cerca de 293°C . Entre estas formas, algumas têm um espectro de infravermelhos compreendendo picos de absorção a cerca de 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 e 674 cm^{-1} . Algumas das formas amorfas preferidas do sal de sódio da Fórmula II possuem pelo menos uma das seguintes características: (1) um espectro de infravermelhos compreendendo picos a cerca de 3360, 1711, 1632, 1512, 1227, 1133 e 770 cm^{-1} ; e (2) um padrão de difração de raios X em pó compreendendo um pico largo substancialmente entre cerca de 15 e cerca de $30^\circ 2\theta$. Entre estas formas, algumas têm um espectro de infravermelhos compreendendo picos de absorção a cerca de 3360, 1711, 1632, 1556, 1512, 1445, 1407, 1375, 1309, 1280, 1227, 1133, 1092, 1032, 987, 905, 781, 770 e 691 cm^{-1} .

Certas formas de sal preferidas para betrixaban são divulgadas na Publicação de Pedido de Patente dos Estados Unidos US2007/0112039. Em particular, o pedido revela que betrixaban forma um sal com um ácido. O ácido é de preferência selecionado a partir do grupo que consiste em

clorídrico, láctico, maleico, fenoxiacético, propiónico, succínico, adípico, ascórbico, canfórico, glucónico, fósfico, tartárico, cítrico, metanossulfônico, fumárico, glicólico, naftaleno-1,5-dissulfônico, gentísico e benzenossulfônico. De preferência o ácido é selecionado a partir do grupo que consiste em clorídrico, láctico, maleico, fenoxiacético, propiónico, e succínico. De maior preferência, o ácido é ácido maleico, formando o sal maleato de betrixaban. Uma forma de realização do sal maleato de betrixaban existe como Fórmula III



Além disso, o sal de Fórmula III pode existir num polimorfo cristalino, como divulgado na Publicação de Pedido de Patente dos Estados Unidos US2007/0112039. Uma forma de polimorfo cristalino de Fórmula III exibe um padrão de difração de raios-X em pó possuindo pelo menos quatro e de preferência oito dos seguintes locais aproximados de pico característicos: 4,9, 9,7, 13,8, 14,1, 15,2, 17,6, 18,5, 20,8, 21,6, 22,7, 24,1, 26,3, 26,8 graus 2 θ . Numa forma de polimorfo cristalino mais preferida, o padrão de difração de raio-X em pó tem localizações aproximadas de picos

característicos de 4,9, 9,7, 11,8, 13,8, 14,1, 15,2, 17,6, 18,5, 19,9, 20,8, 21,6, 22,7, 24,1, 25,0, 26,3, 26,8 graus 2θ.

As formas neutras dos agentes terapêuticos podem ser regeneradas através de contacto do sal com uma base ou ácido e isolando o agente terapêutico original de um modo convencional. A forma original do agente terapêutico difere das várias formas de sal em certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares, mas de outro modo os sais são equivalentes à forma original para os fins da presente invenção.

Além das formas de sal, certos agentes terapêuticos estão numa forma pró-fármaco. Os pró-fármacos dos agentes terapêuticos são os compostos que prontamente sofrem alterações químicas sob condições fisiológicas para proporcionar o composto com atividades terapêuticas. Além disso, os pró-fármacos podem ser convertidos no composto ativo, através de métodos químicos ou bioquímicos num ambiente *ex vivo*. Por exemplo, os pró-fármacos podem ser lentamente convertidos no composto ativo descrito na invenção quando colocados num reservatório de sistema transdérmico com uma enzima adequada ou reagente químico.

Certos agentes terapêuticos descritos na invenção podem existir em formas não solvatadas bem como em formas solvatadas, incluindo formas hidratadas. Em geral, as formas solvatadas são equivalentes às formas não solvatadas e destinam-se a ser englobadas dentro do âmbito da presente invenção. Certos agentes terapêuticos podem existir em múltiplas formas cristalinas ou amorfas. Em geral, todas as formas físicas são equivalentes para as utilizações

contempladas pela presente invenção e pretende-se que estejam dentro do âmbito da presente invenção.

"Transportadores farmaceuticamente aceitáveis" referem-se a quaisquer diluentes, excipientes, ou transportadores que possam ser utilizados nas composições da invenção. Transportadores farmaceuticamente aceitáveis incluem permutadores de iões, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas séricas, tais como albumina do soro humano, substâncias tampão, tais como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas de glicéridos parciais de ácidos gordos vegetais saturados, água, sais ou electrólitos, tais como sulfato de protamina, hidrogenofosfato dissódico, hidrogenofosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinilpirrolidona, substâncias à base de celulose, polietilenoglicol, carboximetilcelulose de sódio, poliacrilatos, ceras, polímeros de blocos de polietileno-polioxipropileno, polietilenoglicol e gordura de lã. Transportadores farmaceuticamente aceitáveis adequados são descritos em "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Company, um texto de referência padrão neste campo. Eles são de preferência selecionados no que diz respeito à forma de administração pretendida, isto é, comprimidos orais, cápsulas, elixires, xaropes e semelhantes, e consistente com práticas farmacêuticas convencionais.

II. Descrição Detalhada das Formas de Realização

a. Métodos de Tratamento

A presente invenção proporciona novas composições para uso no tratamento de uma condição num mamífero caracterizada por trombose indesejável compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz dos seguintes agentes terapêuticos:

- (1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; e
- (2) um segundo agente terapêutico selecionado a partir do grupo que consiste em um anticoagulante, um agente antiplaquetário, ou combinações destes, tal como definido nas reivindicações.

Num aspeto, a invenção proporciona novas composições para utilização em prevenção ou tratamento de trombose e/ou uma condição relacionada com trombose num mamífero compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz dos seguintes dois agentes terapêuticos:

- (1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; e
- (2) um agente anticoagulante, tal como definido nas reivindicações.

Nalgumas formas de realização, o agente anticoagulante é um inibidor do fator Xa. Nalgumas formas de realização, o inibidor do fator Xa é um inibidor específico do fator Xa.

Nalgumas formas de realização, o inibidor do fator Xa é YM-150, Daiichi DU-176b, LY517717, ou um composto selecionado a partir da Tabela 1.

Nalgumas formas de realização, o inibidor do fator Xa é rivaroxaban.

Nalgumas formas de realização, o inibidor específico do fator Xa é betrixaban, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Ainda algumas formas de realização, o sal farmaceuticamente aceitável de betrixaban é o sal maleato.

Noutras formas de realização, o agente anticoagulante é selecionado a partir do grupo que consiste em inibidores específicos de trombina, fator IXa, fator XI, fator XIa ou fator VIIa. Nalgumas formas de realização, o agente anticoagulante é selecionado a partir do grupo que consiste em bivalirudina, argatroban, lepirudina, varfarina, ximelagatran, AZD0837, RB2006, dabigatran e fenocoumarol.

Ainda noutras formas de realização, o agente anticoagulante é um agente anticoagulante injetável. Nalgumas formas de realização, o agente anticoagulante é selecionado a partir do grupo que consiste em pentassacáridos sintéticos e heparina de baixo peso molecular. Nalgumas formas de realização, o agente anticoagulante é selecionado a partir do grupo que consiste em fondaparinux, danaparoid, enoxaparina, dalteparina e heparina não fracionada.

Noutras formas de realização, o agente anticoagulante é um anticorpo anti-fator XI. Ainda noutras formas de realização, o agente anticoagulante é bivalirudina.

Noutro aspeto, a invenção proporciona uma composição para utilização em tratamento de uma condição num mamífero caracterizada por trombose indesejada num mamífero

compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz dos seguintes dois agentes terapêuticos:

- (1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; e
- (2) outro agente antiplaquetário, tal como definido nas reivindicações.

Nalgumas formas de realização, o agente antiplaquetário é um antagonista do recetor TP. Nalgumas formas de realização, o antagonista do recetor TP é ifetroban. Noutras formas de realização, o agente antiplaquetário é um inibidor da ciclooxygenase. Nalgumas formas de realização, o inibidor da ciclooxygenase é ácido acetilsalicílico. Nalgumas formas de realização, o agente antiplaquetário é um inibidor reversível da ciclooxygenase-1. Nalgumas formas de realização, o inibidor reversível da ciclooxygenase-1 é resveratrol.

Nalgumas formas de realização, o outro agente antiplaquetário é selecionado a partir do grupo que consiste em abciximab, eptifibatide, tirofiban, dipiridamole, aggrenox, cilostazol, isbogrel, furegrelate e ozagrel.

Nalgumas formas de realização, pelo menos um dos agentes terapêuticos é administrado numa dosagem sub-terapêutica.

Nalgumas formas de realização, ambos os agentes terapêuticos são administrados em dosagens sub-terapêuticas.

Nalgumas formas de realização, os dois agentes terapêuticos são administrados simultaneamente.

Nalgumas formas de realização, os dois agentes terapêuticos são administrados sequencialmente.

Ainda noutro aspeto, a invenção proporciona uma composição para utilização em prevenção ou tratamento de trombose e/ou uma condição relacionada com trombose num mamífero compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz dos seguintes três agentes terapêuticos:

- (1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;
- (2) outro agente antiplaquetário; e
- (3) um agente anticoagulante.

Nalgumas formas de realização, o agente antiplaquetário é um inibidor da ciclooxigenase. Nalgumas formas de realização, o agente antiplaquetário é ácido acetilsalicílico. Noutras formas de realização, o agente antiplaquetário é um antagonista do recetor TP. Nalgumas formas de realização, é ifetroban. Nalgumas formas de realização, o agente anticoagulante é um inibidor do fator Xa. Nalgumas formas de realização, é betrixaban.

Nalgumas formas de realização, pelo menos um dos agentes terapêuticos é administrado numa dosagem sub-terapêutica. Nalgumas formas de realização, todos os agentes terapêuticos são administrados em dosagens sub-terapêuticas.

Nalgumas formas de realização, os três agentes terapêuticos são administrados simultaneamente. Nalgumas formas de realização, os três agentes terapêuticos são administrados sequencialmente.

Nalgumas formas de realização, o sal farmaceuticamente aceitável de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia é o sal de potássio.

Nalgumas formas de realização, o sal farmaceuticamente aceitável de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia é o sal sódico.

Nalgumas formas de realização, a condição relacionada com trombose é selecionada a partir do grupo que consiste em enfarte agudo do miocárdio, angina instável, angina estável crónica, ataques isquémicos transientes, acidentes vasculares cerebrais, doença vascular periférica, pré-eclampsia/eclampsia, trombose venosa profunda, embolia, coagulação intravascular disseminada e púrpura citopénica trombótica, complicações trombóticas e restenóticas após procedimentos invasivos resultantes de angioplastia, endarterectomia da carótida, cirurgia pós-CABG (Enxerto de bypass da artéria coronária), cirurgia de enxerto vascular, colocações de stent e inserção de dispositivos endovasculares e próteses.

b. Composições Farmacêuticas

Esta invenção proporciona também composições farmacêuticas compreendendo um transportador farmaceuticamente aceitável,

[4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste e pelo menos outro agente terapêutico selecionado a partir do grupo que consiste em um agente anticoagulante, um agente antiplaquetário, e combinações destes, tal como definido nas reivindicações.

Num aspeto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo os seguintes dois agentes terapêuticos:

- (1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; e
 - (2) um agente anticoagulante;
- e um transportador farmaceuticamente aceitável.

Nalgumas formas de realização, o agente anticoagulante é um inibidor do fator Xa.

Nalgumas formas de realização, o inibidor do fator Xa é um inibidor específico do fator Xa.

Nalgumas formas de realização, o inibidor do fator Xa é YM-150, Daiichi DU-176b, LY517717, ou um composto selecionado a partir da Tabela 1.

Nalgumas formas de realização, o inibidor do fator Xa é rivaroxaban.

Nalgumas formas de realização, o inibidor específico do fator Xa é betrixaban, ou um sal farmaceuticamente

aceitável deste. Ainda nalgumas formas de realização, o sal farmaceuticamente aceitável de betrixaban é o sal maleato.

Noutras formas de realização, o anticoagulante é selecionado a partir do grupo que consiste em inibidores específicos de trombina, fator IXa, fator XI, fator XII ou fator VIIa. Nalgumas formas de realização, o agente anticoagulante é selecionado a partir do grupo que consiste em bivalirudina, argatroban, lepirudina, varfarina, e fenocoumarol.

Noutras formas de realização, o agente anticoagulante é um agente anticoagulante injetável.

Nalgumas formas de realização, o agente anticoagulante é selecionado a partir do grupo que consiste em pentassacáridos sintéticos, e heparina de baixo peso molecular.

Nalgumas formas de realização, o agente anticoagulante é selecionado a partir do grupo que consiste em fondaparinux, danaparoid, enoxaparina, dalteparina e heparina não fracionada.

Noutras formas de realização, o agente anticoagulante é um inibidor do fator XI. Nalgumas formas de realização, o inibidor do fator XI é um anticorpo anti-fator XI.

Ainda noutras formas de realização, o agente anticoagulante é bivalirudina.

Ainda nalgumas formas de realização, o anticoagulante é ximelagatran, AZD0837 ou dabigatran.

Noutro aspeto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo os seguintes dois agentes terapêuticos:

- (1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; e
- (2) outro agente antiplaquetário;
e um transportador farmaceuticamente aceitável.

Nalgumas formas de realização, o agente antiplaquetário é um antagonista do recetor TP. Nalgumas formas de realização, o antagonista do recetor TP é ifetroban.

Noutras formas de realização, o agente antiplaquetário é um inibidor da ciclooxygenase. Nalgumas formas de realização, o inibidor da ciclooxygenase é ácido acetilsalicílico. Nalgumas formas de realização, o agente antiplaquetário é um inibidor reversível da ciclooxygenase-1. Nalgumas formas de realização, o inibidor reversível da ciclooxygenase-1 é resveratrol.

Nalgumas formas de realização, o agente antiplaquetário é selecionado a partir do grupo que consiste em abciximab, eptifibatide, tirofiban, dipiridamole, aggrenox, cilostazol, isbogrel, furegrelate e ozagrel.

Ainda outro aspeto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um transportador farmaceuticamente aceitável e os seguintes três agentes terapêuticos:

- (1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

- (2) outro agente antiplaquetário; e
- (3) um agente anticoagulante.

Nalgumas formas de realização, o agente antiplaquetário é um inibidor da ciclooxygenase. Nalgumas formas de realização, o agente antiplaquetário é ácido acetilsalicílico. Noutras formas de realização, o agente antiplaquetário é um antagonista do receptor TP. Nalgumas formas de realização, é ifetroban. Nalgumas formas de realização, o agente anticoagulante é um inibidor do fator Xa. Nalgumas formas de realização, é betrixaban.

Nalgumas formas de realização, pelo menos um dos agentes terapêuticos está presente numa dosagem sub-terapêutica.

Nalgumas formas de realização, todos os agentes terapêuticos estão presentes em dosagens sub-terapêuticas.

Nalgumas formas de realização, o sal farmaceuticamente aceitável de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia é o sal de potássio.

Nalgumas formas de realização, o sal farmaceuticamente aceitável de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia é o sal sódico.

c. Estojo

Esta invenção divulga também novos estojos compreendendo:

- (1) um primeiro recipiente, em que o referido primeiro recipiente contém [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-

di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; e

(2) um segundo recipiente, em que o referido segundo recipiente contém um segundo agente terapêutico selecionado a partir do grupo que consiste em um agente anticoagulante, um agente antiplaquetário, e uma combinação destes.

Num aspetto, a invenção proporciona um estojo compreendendo:

(1) um primeiro recipiente, em que o referido primeiro recipiente contém [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; e

(2) um segundo recipiente, em que o referido segundo recipiente contém um agente anticoagulante.

Ainda outro aspetto, a invenção proporciona um estojo compreendendo:

(1) um primeiro recipiente, em que o referido primeiro recipiente contém [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; e

(2) um segundo recipiente, em que o referido segundo recipiente contém um outro agente antiplaquetário.

Nalgumas formas de realização, pelo menos um dos agentes terapêuticos está presente numa dosagem sub-terapêutica.

Nalgumas formas de realização, ambos os agentes terapêuticos estão presentes em dosagens sub-terapêuticas.

Nalgumas formas de realização, o estojo compreende ainda um folheto informativo indicando que os dois agentes terapêuticos podem ser utilizados juntos.

Ainda outro aspeto, a invenção proporciona um estojo compreendendo:

- (1) um primeiro recipiente, em que o referido primeiro recipiente contém [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;
- (2) um segundo recipiente, em que o referido segundo recipiente contém um agente anticoagulante; e
- (3) um terceiro recipiente, em que o referido terceiro recipiente contém um outro agente antiplaquetário.

Nalgumas formas de realização, o primeiro recipiente contém sal de potássio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia.

Nalgumas formas de realização, o primeiro recipiente contém sal sódico de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia.

Nalgumas formas de realização, o segundo recipiente contém betrixaban, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Ainda algumas formas de realização, o segundo recipiente contém sal maleato de betrixaban.

III. Terapia de Combinação

Está contemplado que uma combinação de Composto A com um inibidor do fator Xa, tal como betrixaban, produzirá mais efeito antitrombótico em relação aos dois agentes sozinhos. O Exemplo 3 mostra que a adição de concentrações variáveis de betrixaban a 1,1 μ M de Composto A proporcionaram inibição adicional de trombose de um modo responsivo à dose num ensaio de câmara de perfusão. De modo semelhante, tal como mostrado pelo Exemplo 4, a adição de uma quantidade variável de Composto A a uma quantidade fixa de betrixaban também produziu uma inibição adicional da formação de trombose de um modo responsivo à dose. Resultados de aditivos semelhantes foram obtidos num ensaio de geração de trombina iniciada por plaquetas tal como mostrado no Exemplo 5, em que a combinação de Composto A e betrixaban proporcionou maior inibição que qualquer um dos compostos sozinhos.

Inibidores de outras enzimas de coagulação tais como os inibidores de fator XI ou inibidores diretos da trombina podem também ser combinados com o Composto A para alcançar uma melhor eficácia antitrombótica. O Exemplo 6 ilustra que a combinação de um anticorpo do fator XI com o Composto A era capaz de inibir a formação de trombos em condições de ensaio em que nem o Composto A nem o anticorpo do fator XI sozinhos eram capazes de produzir inibição detetável da formação de trombos. O Exemplo 7 ilustra que a combinação de Composto A com um anticorpo do fator XI produziu mais inibição da formação de trombos que o Composto A sozinho ou uma combinação de Composto A e betrixaban num ensaio de perfusão. O Exemplo 8 ilustra o efeito antitrombótico combinado observado quando o Composto A é combinado com um

inibidor direto da trombina, tal como bivalirudina (Angiomax®).

O Composto A pode não só proporcionar benefício aditivo antitrombótico com um agente anticoagulante, como está também contemplado que o Composto A, um agente antiplaquetário agindo através de antagonismo de P2Y₁₂, pode ser combinado com outras classes de agentes antiplaquetários para produzir benefício antitrombótico adicional. Tal como mostrado nos Exemplos 9 e 10, benefício antitrombótico adicional foi obtido quando o Composto A foi combinado com um inibidor da ciclooxygenase, tal como ácido acetilsalicílico (Exemplo 9), ou um antagonista de TP, tal como ifetroban (Exemplo 10), na presença de um inibidor do fator Xa.

Está contemplado que o método de tratamento utilizando uma combinação de Composto A e um agente coadministrado não produzirá interação fármaco-fármaco indesejada ou outros efeitos secundários adicionais em relação aos agentes sozinhos. De preferência, a combinação pode oferecer uma maior eficácia e/ou vantagem de segurança em relação aos agentes sozinhos, particularmente quando é requerida uma dosagem menor para alcançar um resultado terapêutico. Em tal caso, a quantidade terapeuticamente eficaz dos agentes na terapia de combinação pode ser mais baixa do que a quantidade eficaz ou ótima necessária quando os agentes são utilizados sozinhos. Está contemplado que as dosagens mais baixas minimizarão potenciais efeitos secundários de um agente, conduzindo assim a um melhor perfil de segurança. Assim, a combinação permite de preferência que um dos agentes terapêuticos seja utilizado numa dose sub-terapêutica. De maior preferência, a combinação permite que

ambos os agentes terapêuticos sejam utilizados a dosagens sub-terapêuticas.

Semelhantemente, está contemplado que o método de tratamento utilizando uma combinação de Composto A, um agente anticoagulante e outro agente antiplaquetário não produzirá interação fármaco-fármaco indesejada ou outros efeitos secundários adicionais acima da utilização de qualquer um dos agentes sozinho. De preferência, a combinação de três agentes pode oferecer uma vantagem de eficácia ou segurança em relação à utilização de qualquer um dos agentes sozinho. De maior preferência, a combinação permite que um dos agentes terapêuticos seja utilizado a doses mais baixas das que são necessárias quando o agente terapêutico é utilizado sozinho, i.e. a dosagens sub-terapêuticas. Ainda de maior preferência, a combinação permite que todos os agentes terapêuticos sejam utilizados a dosagens sub-terapêuticas.

O Composto A e o agente coadministrado podem ser formulados em duas composições farmacêuticas separadas. Eles podem ser administrados ao mesmo tempo ou sequencialmente por qualquer ordem. De preferência, quando administrados sequencialmente, os dois agentes são administrados em tempos suficientemente próximos de modo a que o efeito terapêutico desejado possa ser proporcionado. O Composto A e o agente coadministrado podem também ser formulados numa única composição farmacêutica. O Composto A, um agente anticoagulante, e um outro agente antiplaquetário podem também ser administrados ao mesmo tempo ou sequencialmente em qualquer ordem. De preferência, quando administrados sequencialmente, os três agentes são administrados suficientemente perto no tempo de modo a que o efeito

terapêutico desejado possa ser proporcionado. Eles podem também ser formulados numa composição farmacêutica única ou quaisquer dois deles podem ser formulados numa única composição farmacêutica.

Qualquer uma das formas de dosagem acima contendo quantidades eficazes está dentro dos limites da experimentação de rotina e dentro do âmbito da invenção. Uma dose terapeuticamente eficaz pode variar, dependendo da via de administração e da forma de dosagem. A combinação preferida da invenção é uma formulação que apresenta um índice terapêutico elevado. O índice terapêutico é a razão de doses entre os efeitos tóxico e terapêutico que pode ser expressa como a razão entre LD₅₀ e ED₅₀. A LD₅₀ é a dose letal para 50% da população e a ED₅₀ é a dose terapeuticamente eficaz em 50% da população. A LD₅₀ e a ED₅₀ são determinadas através de procedimentos farmacêuticos padrão em culturas de células animais ou animais experimentais. As terapias de combinação da presente invenção podem ser administradas uma vez ou várias vezes ao dia e outros regimes de dosagem podem também ser úteis. De preferência, as terapias de combinação desta invenção são administradas numa única dose diária, ou administradas duas, três, ou quatro vezes ao dia. De maior preferência, as terapias de combinação desta invenção são administradas uma ou duas vezes ao dia.

Tipicamente, cerca de 0,5 a 500 mg do Composto A, ou de um sal ou mistura de sais do Composto A são combinados com um veículo, transportador, excipiente, aglomerante, conservante, estabilizante, corante, aroma, etc. fisiologicamente aceitável, tal como solicitado pela prática farmacêutica aceite. Num aspetto, o Composto A é

formulado numa formulação adequada para administração intravenosa. Nalgumas formas de realização, uma dose unitária da formulação intravenosa contém de 1 a 50 mg de Composto A ou de um sal farmaceuticamente aceitável. Noutras formas de realização, a dose unitária contém de 5 a 40 mg, 10 a 30 mg, 15 a 25 mg, 25 a 45 mg, ou cerca de 20 mg, 30, 40, ou 50 mg de Composto A ou do sal.

Noutro aspeto, o Composto A é formulado numa formulação adequada para administração oral. Nalgumas formas de realização, a composição é formulada como uma dose unitária contendo de 1 a 800 mg, 20 to 200 mg, 50 a 150 mg, 10 a 50 mg, ou 20 a 40 mg de Composto A ou um sal. Nalgumas formas de realização, a composição está num formato de dose unitária e contém cerca de 30, 50, 75, 100, 125, 150, 175, ou 200 mg de Composto A ou um sal.

Quando o Composto A e o agente coadministrado são formulados numa única composição farmacêutica, cerca de 0,5 a 500 mg do agente coadministrado podem ser adicionados à composição acima. De preferência, quando o Composto A e o outro agente são formulados numa formulação intravenosa, o Composto A ou um sal deste está presente na quantidade de 1 a 50 mg, 5 a 40 mg, 10 a 30 mg, 15 a 25 mg, 25 a 45 mg, ou cerca de 20 mg, 30, 40, ou 50 mg. Quando o Composto A e o outro agente são formulados numa formulação oral, o Composto A ou um sal está presente numa quantidade de 1 a 800 mg, 20 a 200 mg, 50 a 150 mg, 10 a 50 mg, ou 20 a 40 mg ou cerca de 30, 50, 75, 100, 125, 150, 175, ou 200 mg. Em combinações contendo Composto A e betrixaban, qualquer uma das doses unitárias acima de Composto A ou um sal ou mistura de sais de Composto A e cerca de 0,5 a 500 mg de betrixaban ou um sal ou mistura de sais de betrixaban são

compostos com um veículo, transportador, excipiente, aglomerante, conservante, estabilizante, corante, aroma, etc. fisiologicamente aceitável, tal como solicitado pela prática farmacêutica aceite. A quantidade de ingrediente ou ingredientes ativos nestas composições é tal que é obtida uma dosagem adequada no intervalo indicado.

É contemplado que uma dosagem típica de Composto A nas terapias de combinação variará de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 100 mg/kg, de preferência cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 11,4 mg/kg, de maior preferência de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 2,85 mg/kg, e ainda de preferência de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 1,43 mg/kg. Em terapias de combinação contendo Composto A e betrixaban, é contemplado que uma dosagem típica de betrixaban variará de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 1000 mg/kg, de preferência de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 2,0 mg/kg, e de maior preferência de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 1,5 mg/kg, ou de cerca de 0,4 mg/kg a cerca de 1,2 mg/kg, e ainda de preferência de cerca de 0,5 mg/kg a cerca de 1,0 mg/kg. Ainda de maior preferência, a dosagem de betrixaban nas combinações é mais baixa do que 0,5 mg/kg.

As dosagens típicas dos outros agentes coadministrados aqui descritos, quando utilizados como um agente único, são conhecidas de um perito na técnica. Está contemplado que as dosagens destes agentes quando utilizadas em combinação com Composto A não excedam as dosagens máximas dos agentes individuais. De preferência, as dosagens nas terapias de combinação são menos do que as dosagens máximas e de maior preferência, as dosagens nas terapias de combinação são dosagens sub-terapêuticas. Está contemplado que as dosagens podem ser ajustadas de modo a refletir a melhoria do

benefício alcançado através das terapias de combinação, que pode ser determinada por um perito na técnica com base nas informações dadas aqui.

IV. Composição

A presente invenção proporciona ainda uma nova composição compreendendo o Composto A ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, um agente anticoagulante ou outro agente antiplaquetário, e um transportador farmaceuticamente aceitável, tal como definido nas reivindicações.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser produzidas através de métodos bem conhecidos na técnica tais como processos convencionais de granulação, mistura, dissolução, encapsulação, liofilização, ou emulsão, entre outros. As composições podem ser produzidas de várias formas, incluindo granulados, precipitados, ou particulados, pós, incluindo pós secos por congelação, secos por rotação ou secos por pulverização, pós amorfos, comprimidos, cápsulas, xarope, supositórios, injeções, emulsões, elixires, suspensões ou soluções. As formulações podem conter opcionalmente estabilizantes, modificadores de pH, tensioativos, modificadores da biodisponibilidade e combinações destes.

As formulações farmacêuticas podem ser preparadas como suspensões ou soluções líquidas utilizando um líquido estéril, tal como óleo, água, álcool, e combinações destes. Tensioativos, agentes de suspensão ou agentes emulsionantes farmaceuticamente adequados, podem ser adicionados para administração oral ou parentérica. As suspensões podem incluir óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de sésamo,

óleo de semente de algodão, óleo de milho e azeite. A preparação em suspensão pode também conter ésteres de ácidos gordos, tais como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácidos gordos e glicéridos de ácidos gordos acetilados. As formulações em suspensão podem incluir álcoois, tais como etanol, álcool isopropílico, álcool hexadecílico, glicerol e propilenoglicol. Éteres, tais como poli(etilenoglicol), hidrocarbonetos do petróleo, tais como óleo mineral e vaselina, e água podem também ser utilizados em formulações em suspensão.

As composições desta invenção são formuladas para administração farmacêutica a um mamífero, de preferência um ser humano. Tais composições farmacêuticas da invenção podem ser administradas oralmente, parentericamente, por *spray* de inalação, topicalmente, retalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente ou por via de um reservatório implantado. O termo "parentérica" tal como aqui utilizado inclui técnicas de injeção ou infusão subcutânea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intrassinovial, intra-esternal, intratecal, intra-hepática, intra-lesão e intracraniana. De preferência, as composições são administradas por via oral ou intravenosa. As formulações da invenção podem ser concebidas como de curta ação, de libertação rápida, de ação prolongada, de libertação sustida. Ainda adicionalmente, os compostos podem ser administrados num local em vez de meios sistémicos, tais como administração (p. ex., injeção) como uma formulação de libertação sustida.

Formas injetáveis estéreis das composições desta invenção podem ser suspensão aquosa ou oleaginosa. Estas suspensões podem ser formuladas de acordo com técnicas conhecidas na

arte utilizando agentes de dispersão ou molhantes e agentes de suspensão adequados. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução ou uma suspensão injetável estéril num diluente ou solvente parentericamente aceitável não tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregues estão água, solução de Ringer e solução isotónica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregues como meio solvente ou de suspensão. Para este fim, pode ser empregue qualquer óleo fixo brando, incluindo mono ou diglicéridos sintéticos. Ácidos gordos, tais como ácido oleico e seus derivados de glicérido são úteis na preparação de injetáveis, tal como os óleos naturais farmaceuticamente aceitáveis, tais como azeite ou óleo de rícino, especialmente nas suas versões polioxietiladas. Estas soluções ou suspensões oleosas podem também conter um álcool de cadeia longa diluente ou dispersante, tal como carboximetilcelulose ou agentes dispersantes semelhantes que são vulgarmente utilizados na formulação de formas de dosagem farmaceuticamente aceitáveis incluindo emulsões e suspensões. Outros tensioativos vulgarmente utilizados, tais como Tweens, Spans e outros agentes emulsionantes ou melhoradores de biodisponibilidade que são vulgarmente utilizados no fabrico de formas de dosagem sólidas, líquidas ou outras farmaceuticamente aceitáveis podem também ser utilizados para os fins de formulação. Os compostos podem ser formulados para administração parentérica através de injeção tal como através de injeção em bolo ou infusão contínua. Uma forma de dosagem unitária para injeção pode estar em ampolas ou em recipientes multidose.

As composições farmacêuticas desta invenção podem estar em qualquer forma de dosagem oralmente aceitável, incluindo cápsulas, comprimidos, suspensões ou soluções aquosas. No caso de comprimidos para uso oral, transportadores que são normalmente utilizados incluem lactose e amido de milho. Agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, são também tipicamente adicionados. Para uma forma de cápsula, diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando são necessárias suspensões aquosas para uso oral, o ingrediente ativo é combinado com emulsionantes e agentes de suspensão. Se desejado, podem também ser adicionados certos agentes edulcorantes, aromatizantes ou corantes.

Alternativamente, as composições farmacêuticas desta invenção podem estar na forma de supositórios para administração retal. Estes podem ser preparados misturando o agente com um excipiente não irritante adequado que seja sólido à temperatura ambiente mas líquido à temperatura retal e, portanto, derreterá no reto para libertar o fármaco. Tais materiais incluem manteiga de cacau, cera de abelha e polietilenoglicóis.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem também estar numa forma tópica, especialmente quando o alvo do tratamento inclui áreas ou órgãos facilmente acessíveis através de aplicação tópica, incluindo doenças do olho, da pele, ou do trato intestinal inferior. Formulações tópicas adequadas são facilmente preparadas para cada uma destas áreas ou destes órgãos.

A aplicação tópica para o trato intestinal inferior pode ser efetuada numa formulação de supositório retal (ver acima) ou numa formulação de enema adequada. Podem também

ser utilizados adesivos topicamente transdérmicos. Para aplicações tópicas, as composições farmacêuticas podem ser formuladas numa pomada adequada contendo o componente ativo suspenso ou dissolvido em um ou mais transportadores. Os transportadores para administração tópica dos compostos desta invenção incluem, mas não estão limitados a, óleo mineral, vaselina líquida, vaselina branca, propilenoglicol, polioxietileno, composto de polioxipropileno, cera emulsionante e água. Alternativamente, as composições farmacêuticas podem ser formuladas numa loção ou creme adequados contendo os componentes ativos suspensos ou dissolvidos em um ou mais transportadores farmaceuticamente aceitáveis. Transportadores adequados incluem óleo mineral, monoestearato de sorbitano, polissorbato 60, ésteres cetílicos, cera, álcool cetílico, 2-otildodecanol, álcool benzílico e água.

Para uso oftálmico, as composições farmacêuticas podem ser formuladas como suspensões micronizadas em solução salina estéril isotónica de pH ajustado, ou, de preferência, como soluções em solução salina isotónica estéril de pH ajustado, quer com ou sem um conservante, tal como cloreto de benzilalcónio. Alternativamente, para utilizações oftálmicas, as composições farmacêuticas podem ser formuladas numa pomada, tal como vaselina.

As composições farmacêuticas desta invenção podem também ser administradas através de aerossol nasal ou inalação. Tais composições são preparadas de acordo com técnicas conhecidas na arte de formulação farmacêutica e podem ser preparadas como soluções em solução salina, empregando álcool benzílico ou outros conservantes adequados,

promotores de absorção para melhorar a biodisponibilidade, fluorocarbonetos e/ou outros agentes de solubilização ou de dispersão convencionais.

Além das formas de dosagem descritas acima, excipientes e transportadores e formas de dosagem farmaceuticamente aceitáveis são geralmente conhecidos dos peritos na técnica e estão incluídos na invenção. Deve ser entendido que um regime de dosagem e de tratamento específico para qualquer paciente em particular dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico empregue, a idade, o peso corporal, a saúde geral, o sexo e a dieta, a função renal e hepática do paciente, e o tempo de administração, a taxa de excreção, a combinação de fármacos, o julgamento do médico ou veterinário assistente e a gravidade da doença particular a tratar. A quantidade de ingredientes ativos também dependerá do agente terapêutico combinado com o Composto A.

V. Estojo de Partes

A invenção divulga ainda um novo estojo ou embalagem. Nalgumas formas de realização, o estojo da presente invenção compreende: (a) um primeiro recipiente contendo Composto A ou formas de sal farmaceuticamente aceitável deste; e (b) um segundo recipiente contendo um agente anticoagulante ou outro agente antiplaquetário. Noutras formas de realização, o estojo compreende: (a) um primeiro recipiente contendo Composto A ou formas de sal farmaceuticamente aceitável deste; (b) um segundo recipiente contendo um agente anticoagulante e (c) um terceiro recipiente contendo outro agente antiplaquetário. Nalgumas formas de realização, o estojo contém ainda um

folheto informativo afirmando que os dois agentes farmacêuticos podem ser utilizados juntos para o tratamento de uma condição caracterizada por trombose indesejada.

O primeiro, segundo ou terceiro recipiente pode ser uma garrafa, jarro, frasco, frasco de laboratório, seringa, tubo, saco, ou qualquer outro recipiente utilizado no fabrico, armazenamento ou distribuição de um produto farmacêutico. O folheto informativo pode ser um rótulo, uma etiqueta, um marcador, ou semelhante, que expõe informação sobre a composição farmacêutica do estojo. A informação exposta será normalmente determinada pela agência reguladora que regula a área em que a composição farmacêutica é para ser vendida, tal como United States Food e Drug Administration. De preferência, o folheto informativo expõe especificamente as indicações para as quais a composição farmacêutica foi aprovada. O folheto informativo pode ser feito de qualquer material no qual uma pessoa possa ler a informação aí contida. De preferência, o folheto informativo é um material de impressão, tal como papel, cartão adesivo, papel de alumínio, ou plástico, e semelhantes, no qual a informação desejada foi impressa ou aplicada.

VI. Exemplos

Salvo indicação em contrário, as abreviaturas usadas em toda a parte da descrição têm os seguintes significados:

ACN =	acetonitrilo
API =	ingrediente farmacêutico ativo
aq. =	aqueoso

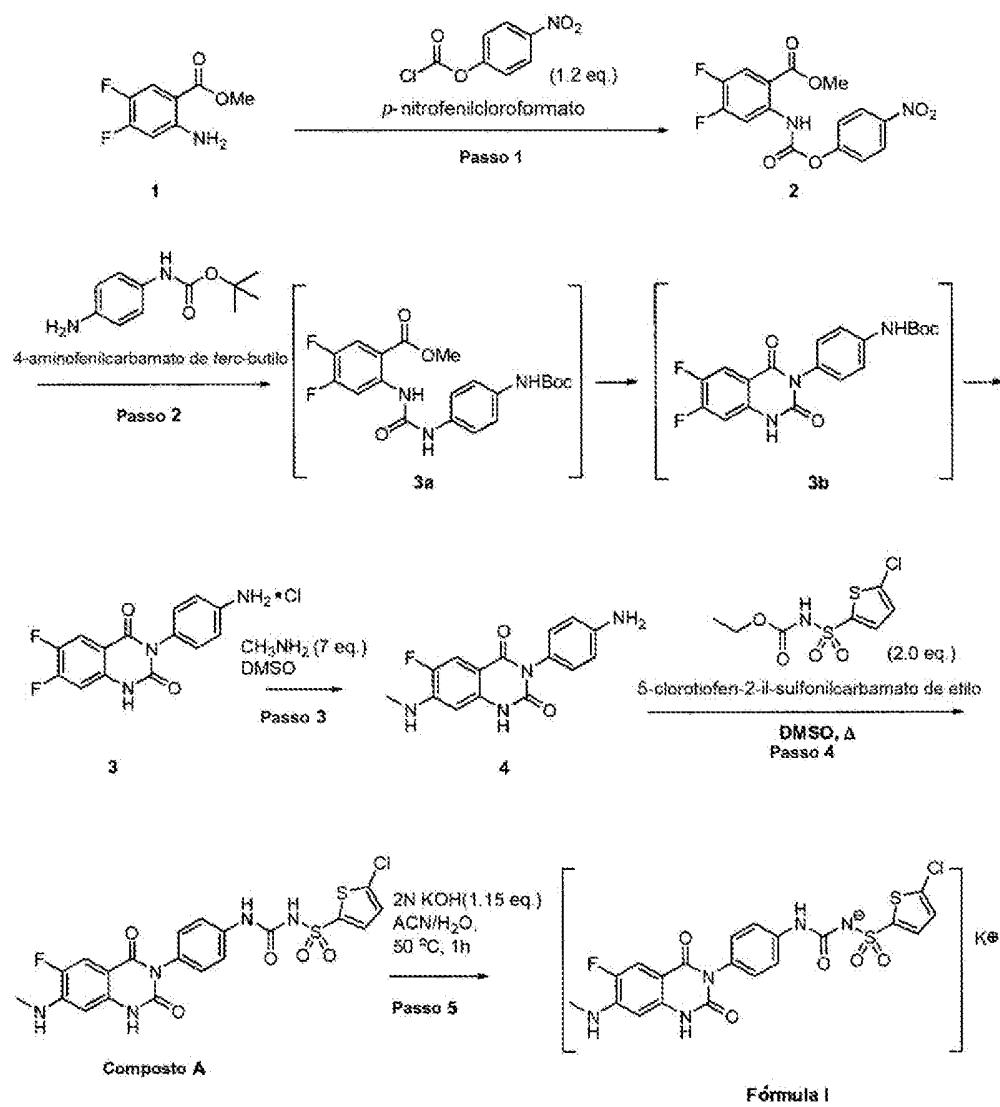
Boc =	terc-butoxilcarbonilo
DCM =	diclorometano
DMSO =	dimetilsulfóxido
eq. =	equivalente
EtOH =	etanol
g =	grama
HPLC =	cromatografia líquida de alta resolução
h =	hora
kg =	quilograma
KOH =	hidróxido de potássio
L =	litro
LOD =	limite de deteção
M =	molar
Me =	metilo
MeO =	metoxi
MeOH =	metanol
mg =	miligrama
min =	minuto
mL =	mililitro
mm =	milímetro
N =	normal
ng =	nanograma
nM =	nanomolar
RMN =	ressonância magnética nuclear
pg =	picograma
pM =	picomolar
psi	libra por polegada quadrada
s =	segundo
THF =	tetra-hidrofurano
TLC =	cromatografia de camada fina
WFI =	água para injeção

μM = micromolar
 μg = micrograma
 Z-gly-gly-arg-AMC = carbobenziloxi-glicina-glicina-arginina-4-aminometilcoumarino
 VC = veículo de controlo
 NS = não significativo

Exemplo 1

Preparação de Composto A e Seu Sal de Potássio de Fórmula I

Esquema 1



Passo 1:

2-Amino-4,5-difluorobenzoato de metilo (**1**) (38 kg, 1,0 eq.) e diclorometano (560 kg, 8×, ACS > 99,5%) foram carregados num reator GL de 2000 L. A mistura reacional foi agitada durante 5 mins. 4-Nitrofenilcloroformato (49,1 kg, 1,2 eq.) foi carregado no reator de 200 L seguido por diclorometano (185 kg) e o conteúdo foi agitado durante 5 min. Após pressurização do reator de 200 L, a solução de 4-nitrofenilcloroformato foi transferida para um reator de 2000 L contendo solução de diclorometano do composto **1**. A mistura reacional foi aquecida até 40 ± 5°C (refluxo) sob purga de azoto gasoso durante 3 h. A análise por TLC representativa confirmou a conclusão da reação (no processo de TLC, nenhum composto 1 remanescente; 99:1 de CHCl₃-MeOH). A solução foi arrefecida até 30°C e 460 kg de diclorometano foram removidos por destilação sob vácuo. O reator de 2000 L foi carregado com 520 kg de hexanos e o conteúdo do reator foi arrefecido até 0 ± 5°C e agitado durante 4 h. O sólido obtido foi filtrado através de um filtro GF Nutsche forrado com uma folha de filtro T-515 LF Typar e uma folha de papel de filtro Mel-Tuf 1149-1112. O bolo do filtro foi lavado com 20 kg de hexanos e seco a vácuo a 35°C até ser obtido um peso constante. O produto seco foi descartado (70,15 kg) com rendimento de 98%. O produto **2** foi confirmado através de análise por RMN ¹H e TLC.

Passo 2:

Um reator de 2000 L GL foi carregado com o composto **2** (64,4 kg, 1,0 eq.), tetra-hidrofurano anidro (557 kg) e trietilamina (2,2 kg, 0,1 eq.). A linha de carga do reator

GL de 2000 L foi lavada com tetra-hidrofuran (10 kg). O conteúdo do reator foi agitado durante 25 min, período durante o qual foi obtida uma solução completa. Um reator HP de 200 L foi carregado com N-Boc-p-fenilenodiamina (38 kg, 1,0 eq.), tetra-hidrofuran (89 kg) e agitou-se durante 30 min até ser obtida uma solução completa. O conteúdo do reator HP de 200 L foi transferido para o reator GL de 2000 L contendo o composto **2** e depois aquecido a $65 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 2 h. A reação foi considerada completa através de HPLC após confirmação do desaparecimento do material de partida **2** quando a quantidade de composto **2** restante na mistura reacional é <1%.

O conteúdo do reator GL de 2000 L foi arrefecido até $20 \pm 5^\circ\text{C}$ e depois carregado com metóxido de sódio (solução a 25% em metanol, 41,5 kg, 1,05 eq.) ao longo de 20 min, enquanto se mantém a temperatura abaixo de 30°C . As linhas de carga foram lavadas com tetra-hidrofuran (10 kg). O conteúdo foi agitado a $25 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 4 h. A análise por HPLC no processo confirmou a terminação da reação, quando a quantidade de composto **3a** restante na mistura reacional é <1%. A esta mistura reacional adicionou-se água do processo filtrada (500 kg) e o conteúdo do reator GL de 2000 L foi destilado sob vácuo para um recipiente limpo GL de 200 L até serem destilados 300 kg de solvente. Os sólidos obtidos foram filtrados utilizando um filtro GL Nutsche e lavados com água do processo filtrada até a cor do sólido **3b** ser branco-acinzentado.

O reator GL de 2000 L foi carregado com bolo de filtro do composto **3b** húmido, dioxano (340 kg) e o conteúdo foi agitado durante 1 h. O sólido filtrável obtido foi filtrado através de um filtro GL Nutsche com uma folha de papel de

filtro T-515 LF Typar. O bolo sólido foi seco durante 2 h e em seguida carregado com dioxano (200 kg) no reator GL de 2000 L. O conteúdo foi agitado durante 10 min e em seguida carregado com HCl 4 N em dioxano (914 kg) ao longo de 3 h, enquanto a temperatura interna foi mantida abaixo de 30°C. A linha de carga foi lavada com mais dioxano (10 kg) e o conteúdo do reator foi agitado durante 6 h a 25 ± 5°C. A terminação da reação foi monitorizada através de HPLC para a conversão do composto **3b** no composto **3** (o controlo no processo mostra que o composto **3b** é <1% na mistura reacional). O conteúdo do reator foi arrefecido até 5 + 5°C durante 2 h e o sólido obtido foi filtrado através de um filtro GL Nutsche seguido de lavagem com dioxano (50 kg). O bolo do filtro foi seco com 8 ± 7 psi de azoto durante 30 min e a pureza foi analisada através de HPLC. O sólido filtrado foi seco até um peso constante em forno de vácuo a 45°C durante 48 h. O composto **3** (65,8 kg, rendimento real de 110,6%) foi descarregado e analisado através de RMN ¹H e HPLC. RMN ¹H (DMSO): δ 11,75 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,21 (dd, 1H).

Passo 3:

Um reator HP de 200 L foi carregado com composto **3** (18 kg, 1,0 eq.) e pressurizado com 100 ± 5 psi de azoto. O azoto do reator foi ventilado através da linha de ventilação atmosférica e a válvula do condensador foi aberta. Dimetilsulfóxido foi então carregado no reator (>99,7%, 105 kg) sob uma cobertura de árgon. O conteúdo do reator foi agitado a 22°C (19-25°C) durante 15 min e em seguida o vácuo máximo alcançável foi retirado do reator HP de 200 L e todas as válvulas foram fechadas. Usando o vácuo estabelecido, foi carregada metilamina (33% em peso em

etanol absoluto, 37,2 kg), para o reator HP de 200 L a uma velocidade que mantém a temperatura interna a $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Uma cobertura de azoto na solução de reagente foi mantida durante o carregamento. Após a linha de carga ser lavada com dimetilsulfóxido (5 kg), a válvula do condensador do reator HP de 200 L foi fechada e o conteúdo do reator foi aquecido até $110 \pm 5^{\circ}\text{C}$. O conteúdo do reator foi agitado durante pelo menos 5 h a $110 \pm 5^{\circ}\text{C}$. A HPLC em processo tomada após 5 h 40 min mostrou um teor de composto 3 de 0,09%, indicando a terminação da reação (a especificação do processo requer uma quantidade de composto **3** $\leq 1\%$). O conteúdo do reator HP de 200 L foi arrefecido para $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Enquanto o reator de 200 L estava a arrefecer, todas as válvulas de um reator GL de 2000 L foram encerradas e foi carregada água do processo filtrada (550 kg). O conteúdo do reator HP de 200 L foi transferido para o reator GL de 2000 L ao longo de 15 min seguido por lavagem da linha de carga com água do processo filtrada (50 kg). O conteúdo do reator GL de 2000 L foi agitado durante 2 h a $5 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Os sólidos filtráveis obtidos foram filtrados num filtro GL Nutsche ajustado com papel de filtro Mel-Tuf 1149-12 sob vácuo. O bolo do filtro húmido foi descarregado e transferido para bandejas de vácuo pré-revestidas com filme de fluorocarboneto de Dupont (Kind 100A) e papel de forno especial (KAVON 992) e transferido para o secador de bandejas de forno de vácuo. A temperatura do forno foi regulada para 55°C e o composto **4** foi seco durante 12 h até um peso constante. O produto **4** foi descarregado (12,70 kg) num rendimento de 76,5% (esperava-se 85-95%). A HPLC mostra uma pureza de 98,96% e a RMN ^1H confirmou a estrutura para o composto **4**. RMN ^1H (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).

Passo 4:

Um reator HP de 200 L foi carregado com composto **4** (20,7 kg, 1,0 eq.), 5-clorotiofeno-2-ilsulfonilcarbamato de etilo (37,5 kg, 2,0 eq. >95%), dimetilsulfóxido (>99%, 75 kg) e agitou-se durante 15 min. O vácuo máximo alcançável foi puxado e o reator HP de 200 L foi aquecido a 65 ± 5°C durante 15 h. A análise por HPLC no processo da amostra representativa do reator indicou <0,9% de composto **4** restante na mistura reacional (o critério no processo para a terminação da reação é composto **4** <1%). Um reator de 800 L foi carregado com água do processo filtrada (650 kg) e depois o conteúdo do reator HP de 200 L foi transferido para o reator de 800 L enquanto a temperatura interna era mantida abaixo dos 25°C. O reator HP de 200 L foi lavado com dimetilsulfóxido (15 kg) que foi transferido para o reator de 800 L que foi então agitado durante 2 h a 5 ± 5°C. O sólido formado foi filtrado através de um filtro para um recipiente GL de 200 L sob vácuo e o bolo do filtro foi lavado com água do processo filtrada (60 kg). A análise de HPLC de uma amostra representativa do bolo húmido mostrou que a pureza do Composto A era <95%, indicando que era necessária trituração de diclorometano com base no controlo no processo. O reator GL de 800 L foi carregado com o Composto A húmido, diclorometano (315 kg) e o conteúdo foi agitado durante 3 h. O sólido foi filtrado através de filtro GL Nutsche alinhado com 1 folha de filtro T515 LF TYPAR sob vácuo. O bolo do filtro foi lavado com diclorometano (50 kg) e o bolo foi seco com 8 ± 7 psi de azoto durante 15 min. O bolo do filtro foi transferido para tabuleiros de vácuo pré-revestidos com película de fluorocarbono Dupont (Kind 100A) e em seguida secou-se no secador de tabuleiros do forno de vácuo a 60°C durante 12

h. O Composto A seco foi isolado (33,6 kg, rendimento de 93%) com pureza de HPLC de 93,5% e 4,3% de sulfonamida. A RMN ¹H confirmou a estrutura para o Composto A. RMN ¹H (DMSO): 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).

Passo 5:

Um reator GL de 800 L foi carregado com acetonitrilo (134 kg), água de qualidade WFI (156 kg) e o conteúdo foi agitado durante 5 min. Para este carregou-se então Composto A (33,6 kg, 1,0 eq.) e a mistura reacional era uma suspensão a este ponto. A suspensão foi carregada com solução aquosa (água WFI, 35 kg) de hidróxido de potássio (4,14 kg, 1,15 eq., >85%) a um caudal que manteve a temperatura interna abaixo de 30°C. As linhas de carga foram lavadas com água de qualidade WFI (2 kg) e o conteúdo do reator GL de 800 L foi aquecido até 50 ± 5°C durante 1 h. O conteúdo foi então filtrado a quente através de um filtro de mangas, depois um filtro de polimento de sete cartuchos de 2 µ para limpar os tambores de HDPE. O sistema de filtração a quente foi mantido durante todo o processo de filtração de modo a que nenhum material caísse fora da solução. A camisa do reator GL de 800 L foi arrefecida até 25 ± 5°C antes do reator GL de 800 L ser lavado com uma solução pré-misturada de acetonitrilo (8,5 kg) e água de qualidade WFI (10 kg) através do sistema de filtros para os tambores rotulados como filtração a quente do Composto A. Utilizando o vaso de pressão o reator GL de 800 L foi lavado com água de qualidade WFI (20 kg), seguido de acetona (20 kg) e depois seco com azoto (3 + 2 psi). A válvula inferior do reator GL de 800 L foi fechada e foram

puxadas 20 + 10 polegadas de Hg de vácuo, em seguida o conteúdo dos tambores rotulados como filtração a quente do Composto A foi carregado no reator. O conteúdo do reator GL de 800 L foi arrefecido até 20 ± 5°C e depois, utilizando um filtro de polimento, o reator foi carregado com metanol (373 kg, >99%) mantendo a temperatura interna abaixo de 30°C. O conteúdo do reator GL de 800 L foi arrefecido até 15 ± 5°C seguido por agitação do conteúdo durante 12 h a esta temperatura. Durante este tempo os sólidos filtráveis foram filtrados através de um aparelho de filtro limpo num recetor GL de 200 L seguido por pressurização do reator, puxando 20 + 10 polegadas de Hg de vácuo do filtro/recipiente e filtrou-se o conteúdo. O bolo do filtro foi lavado com metanol (30 kg) e seco com 8 + 7 psi de azoto durante 10 min. A temperatura do secador de tabuleiros do forno de vácuo foi regulada para 80°C antes do carregamento do bolo húmido do sal de Fórmula I. O bolo do filtro húmido foi transferido para os tabuleiros de vácuo pré-revestidos com película de fluorocarbono Dupont (Kind 100A) e o papel do forno especial (papel Kavon Mel Tuf) e secou-se no secador de tabuleiros de forno de vácuo a uma temperatura de forno de 80°C a um peso constante (o peso constante é definido como a leitura da bandeja com pelo menos 1 h de diferença possuindo o mesmo peso dentro de + 50 g). Uma amostra representativa foi analisada (especificações do solvente residual para API) e mostrou que os solventes residuais cumpriam as especificações. A API final foi submetida a equilíbrio com água (5-6%) durante 12 h com um tabuleiro de água de qualidade WFI presente, em seguida completamente transformada e deixada em repouso durante mais 12 h e, finalmente, sujeita a análise de água KF (Karl Fischer) (teor de água de 5,5%). O sal de Fórmula I foi transferido (21,80 kg, rendimento de

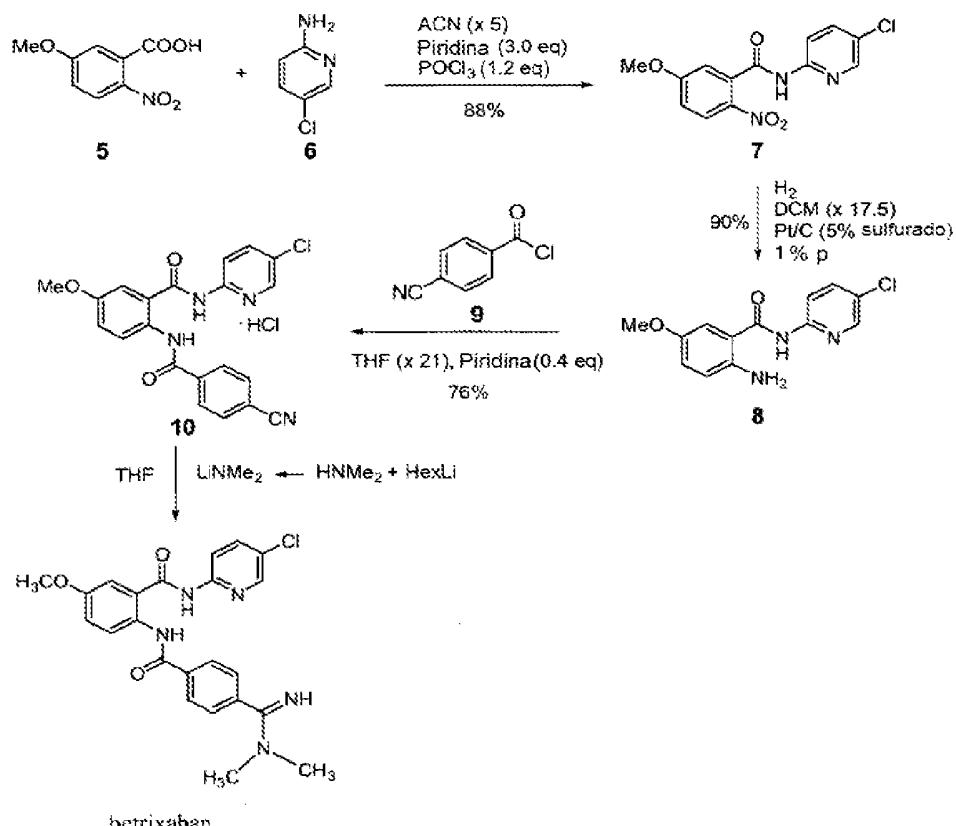
60,6%) para sacos de polietileno resistentes duplos e armazenado em contenção secundária. A HPLC mostrou uma pureza de 99,7% e a RMN ^1H confirmou a estrutura do Composto A. RMN ^1H (DMSO): δ 11,14 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,75 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 2,78 (d, 3H).

Métodos de preparação adicionais e análise do Composto A e das suas formas de sal são descritos na Publicação de Pedido de Patente dos Estados Unidos US 2007/0123547, apresentada a 3 de novembro de 2006.

Exemplo 2

Preparação de Betrixaban

Esquema 2



Passo 1:

Ácido 5-metoxi-2-nitrobenzóico (**5**) (25,0 kg, 1,0 eq.), 2-amino-5-cloropiridina (**6**) (16,3 kg, 1,0 eq.), e acetonitrilo (87,5 kg, 3,5 partes) foram carregados num reator GLMS de 380 L. A mistura reacional foi ajustada a 22°C (19 a 25°C) e foi adicionada piridina anidra (30,0 kg, 3,0 eq.). A bomba e as linhas foram lavadas para a frente com acetonitrilo (22,5 kg, 0,9 partes), e o conteúdo do reator foi ajustado a uma temperatura de 19-22°C. Oxicloreto de fósforo (23,3 kg, 1,20 eq.) foi carregado no conteúdo do reator através de uma bomba doseadora, mantendo uma temperatura de 25°C (22-28°C). A bomba doseadora e as linhas foram lavadas para a frente com acetonitrilo (12,5 kg, 0,5 partes), mantendo a temperatura a 25°C (22-28°C). A mistura reacional passou normalmente de uma pasta para uma solução transparente após a adição de cerca de 1/3 do POCl_3 . No final da adição, tornou-se turva. Após adição completa, a mistura reacional foi agitada a 25°C (22-28°C), durante cerca de 1 h, altura em que a análise por HPLC confirmou a conclusão da reação. A solução foi arrefecida a 15°C (12-18°C) e água potável (156,3 kg, 6,25 partes) foi carregada lentamente, mantendo a temperatura da reação entre 12 e 30°C. A mistura reacional foi então ajustada a 22°C (19 a 25°C) e agitada durante cerca de 5 h até a exotermia cessar. A formação de uma pasta foi confirmada visualmente e o conteúdo do reator foi filtrado num Nutsche de pressão equipado com um tecido filtrante. O reator, a bomba, e as linhas foram lavados para a frente no Nutsche de pressão com duas porções de água potável (62,5 kg, 2,5 partes cada). O filtrado tinha um valor de pH de 7. O produto (41,8 kg) foi seco sob vácuo com uma temperatura máxima do banho-maria (para aquecer a camisa do secador) de

50°C. Após cerca de 12 h, a análise LOD no processo indicou um teor de solvente de 0,72%. O produto seco **7** foi descarregado (34,4 kg), com um rendimento de 88,2% e uma pureza de 99,1% através de HPLC.

Passo 2:

Num reator Hastelloy de 780 L, foi carregado o composto **7** (33 kg, 1,0 eq.), carbono platina a 5% (sulfurado, 0,33 kg, 0,010 partes) e diclorometano (578 kg, 17,5 partes). A agitação foi iniciada e o conteúdo do reator foi ajustado para 22°C (19 a 25°C). O reator foi pressurizado com cerca de 30 psi de hidrogénio e a mistura reacional foi aquecida suavemente a 28°C (25-31°C). A hidrogenação do conteúdo do reator foi realizada sob cerca de 30 psi a 28°C (25 a 31°C; máximo de 31°C) até a reação estar completa por HPLC. Após 16,5 h, a reação foi considerada completa após confirmação do desaparecimento do material de partida (0,472%). O conteúdo do reator foi feito circular através de uma almofada de celite condicionada (0,2-0,5 kg de celite condicionada com 20-55 kg de diclorometano), preparada num filtro Sparkler de 8" para remover o catalisador de platina. Os leitos do reator e da celite foram lavados para a frente com duas porções de diclorometano (83 kg, 2,5 partes cada). O filtrado foi transferido para e concentrado num reator GLMS de 570 L sob uma pressão atmosférica até cerca de 132 L (volume de 4 partes). Etanol (69 kg, 2,1 partes) foi carregado e a concentração continuou sob pressão atmosférica até cerca de 99 L (volume de 3 partes). A RMN no processo indicou que o teor de diclorometano foi de 39%. Etanol (69 kg, 2,1 partes) foi carregado novamente e a concentração continuou novamente até cerca de 99 L (volume de 3 partes). A RMN no processo indicou que o teor

de diclorometano era de 5%. A mistura reacional foi então ajustada a 3°C (0 a 6°C), agitada durante cerca de 1 h, e a pasta resultante filtrada para um Nutsche de pressão em camisa equipado com um tecido filtrante. O reator, a bomba, e as linhas foram lavados para a frente com etanol frio (3°C (0-6°C)) (26 kg, 0,8 partes). O bolo do filtro húmido (36,6 kg) foi seco sob vácuo a 40-50°C, com uma temperatura máxima do banho-maria (para aquecer a camisa do secador) de 50°C. A análise LOD após 12,5 h indicou que o teor de solvente estava a 0,1%. O produto seco **8** foi descarregado (26,4 kg) a um rendimento de 89,5%. A HPLC mostrou uma pureza de 98,4%, com impurezas sem cloro a 0,083%.

Passo 3:

Num reator Hastelloy de 780 L, foi carregado cloreto de 4-cianobenzoilo (**9**) (17,2 kg, 1,1 eq.) e THF (92 kg, 3,5 partes). O conteúdo do reator foi agitado a 22°C (19 a 25°C) até todos os sólidos se terem dissolvido. A solução resultante foi transferida para um recipiente inferior e o reator foi lavado para a frente com THF (26 kg, 1 parte). Composto **8** (26,4 kg, 1 eq.), THF (396 kg, 15 partes) e piridina (2,90 kg, 0,4 eq.) foram carregados num reator limpo. A bomba e as linhas foram lavadas para frente com THF (34 kg, 1,3 partes). Através de uma bomba doseadora, a solução de cloreto de 4-cianobenzoilo/THF foi carregada no reator, mantendo a temperatura a ≤30°C e lavando para a frente com THF (cerca de 10 kg). A pasta de cor amarela resultante foi agitada a 22°C (19 a 25°C) durante cerca de 2 h. A HPLC no processo tomada após 2 h mostrou um teor de composto **8** de 0%, indicando a terminação da reação. A pasta foi filtrada num Nutsche de pressão equipado com um tecido filtrante. O reator, a bomba, as linhas, e o bolo húmido

foram lavados com três porções de etanol (cerca de 15 kg cada). O bolo do filtro húmido foi descarregado (65,4 kg) e transferido novamente para o reator para lavagem da pasta em etanol (317 kg, 12 partes) a 22°C (19 a 25°C) durante cerca de 1 h. A pasta foi filtrada para o Nutsche de pressão e o reator, a bomba, as linhas, e o bolo do filtro foram lavados com duas porções de etanol (cerca de 15 kg cada) e duas porções de THF (cerca de 15 kg cada). O bolo do filtro húmido foi seco sob vácuo com uma temperatura máxima de banho de glicol morno (para aquecer a camisa do reator) de 40°C. Após 14,5 h de secagem, a LOD foi de 0,75%. O material seco foi moído (crivo de 0,125") para dar 31,8 kg de composto **10**, que foi seco sob vácuo durante mais de 10,5 h. A LOD após secagem foi de 1,8%, e o produto foi descarregado (31,5 kg) a um rendimento de 74,8% (esperava-se 60-90%). A HPLC mostrou uma pureza de 100%.

Passo 4:

Uma pasta de composto **10** (455 g, 1,0 eq.) em THF (4,67 kg, 10,3 partes) foi preparada e ajustada a <10°C. Dimetilamida de lítio foi preparada como se segue: hexil-lítio (2,3 N/hexano, 2,45 L, 5,5 eq.) foi adicionado a solução de dimetilamina (2 N/THF, 2,8 L, 5,5 eq.) mantendo <10°C. A solução de dimetilamida de lítio foi carregada na pasta contendo o composto **10** mantendo a temperatura do pote <10°C. O progresso da reação foi monitorizado através de HPLC no processo que confirmou que a quantidade de composto **10** era <1,0%. Uma solução tampão de NaHCO₃ (490 g, 1,1 partes, 5,7 eq.) e Na₂CO₃ (490 g, 1,1 partes, 4,5 eq.) em água desionizada (6,6 kg, 14,51 partes) foi preparada, e a mistura reacional acima foi transferida para esta solução aquosa mantendo <5°C. O produto precipitou e a pasta

resultante foi ajustada para 20°C ao longo de um período de 12 h. O sólido foi filtrado, e o bolo húmido resultante foi lavado com 3,5 kg (7,7 partes) de água desionizada. O sólido foi filtrado utilizando um filtro de bancada de fritas de vidro grosseiras, e lavou-se com etanol absoluto frio (0-5°C) para a frente (628 g, 1,4 partes). O produto betrixaban foi seco a 30-35°C. Produto seco foi obtido em 458 g (rendimento de 73%).

Exemplo 3

Combinação de Composto A e Betrixaban num Ensaio de Trombose em Câmara de Perfusão (I)

O ensaio de câmara de perfusão em tempo real alia as características dos modelos animais de trombose que utilizam microscopia intravital com as da tecnologia de câmara de perfusão para produzir um ensaio adequado para monitorização da atividade de fármacos em ensaios clínicos. Este ensaio perfunde sangue total através dos capilares a taxas arteriais de cisalhamento, expondo o sangue a colagénio de tipo III trombogénico. As plaquetas são marcadas com um corante fluorescente (rodamina 6G) antes da perfusão de modo a que a análise da deposição de trombos possa ser realizada através da medição da intensidade da fluorescência no interior da câmara de perfusão. A quantificação é realizada através de análise da altura do trombo (intensidade de fluorescência (número de pixéis)/área total (μm^2)).

O Composto A foi testado neste ensaio a uma concentração capaz de gerar níveis equivalentes de inibição de agregação plaquetária induzida por ADP em plasma humano rico em

plaquetas tal como dirigido por clopidogrel, um agente antiplaquetário amplamente utilizado cuja atividade antitrombótica é mediada por inibição do recetor P2Y₁₂ de plaquetas. Tal como mostrado na Figura 1, o tratamento do sangue com Composto A a 1,1 μ M, embora capaz de uma inibição significativa da agregação plaquetária, produziu apenas uma inibição parcial de trombose ($23\% \pm 14\%$, $p > 0,05$, $n=4$). A adição de betrixaban ao sangue já tratado com Composto A produziu uma inibição significativa de trombose (inibição de $68\% \pm 3\%$, $59\% \pm 14\%$, e $57\% \pm 11\%$ a 1 μ M, 300 nM e 100 nM de betrixaban, respectivamente, $p < 0,01$, $n=4$). A Figura 2 demonstra a inibição dependente da dose de trombose a concentrações de betrixaban entre 1 μ M e 3 nM.

Exemplo 4

Combinação de Composto A e Betrixaban num Ensaio de Trombose em Tempo Real (II)

Sangue foi colhido através de punção venosa a partir de voluntários saudáveis em 5 μ M de betrixaban. Foram adicionadas concentrações crescentes de Composto A *in vitro*. Após 20 minutos de incubação, o sangue foi perfundido através do capilar revestido a colagénio (colagénio de tipo III, 1600 s^{-1}). Tal como pode ser observado na Figura 3, concentrações crescentes de Composto A demonstraram inibição responsiva à dose de trombose, com 10 μ M de Composto A resultando numa única monocamada de plaquetas.

Exemplo 5

Combinação de Composto A e Betrixaban num Ensaio de Geração de Trombina

Sangue total de dadores voluntários saudáveis foi colhido através de punção venosa e retirado para citrato trissódico a 3,2% (Vacutainer, Becton Dickinson) para anti-coagulação. Plasma rico em plaquetas foi preparado através de centrifugação e a contagem de plaquetas foi ajustada a 150000/ μ L. Numa placa de 96 poços, as plaquetas foram ativadas através da adição de convulxina (200 ng/mL) e incubação a 37°C durante 3 minutos. Subsequente à ativação de plaquetas, a geração de trombina foi iniciada através da adição de 23 pM de fator tecidual (Innovin, Dade Behring) e 15 mM de cálcio. A atividade da trombina foi monitorizada através de clivagem do substrato fluorogénico específico (Z-gly-gly-arg-AMC, Bachem) num leitor de placas de fluorescência.

Em plaquetas derivadas de dadores humanos, foi alcançada metade da inibição máxima de agregação de plaquetas induzida por ADP a uma concentração de Composto A de 4,7 \pm 5,1 μ M (n=19). Para o inibidor do fator Xa betrixaban, uma concentração de 31,25 nM era adequada para uma inibição da produção de trombina equivalente à obtida através de um anticoagulante terapêutico (Pentassacárido fondaparinux). Tal como mostrado na Figura 4, mesmo quando o Composto A foi usado a uma concentração capaz de inibição máxima da agregação de plaquetas (10 μ M), houve um nível substancial de geração de trombina neste sistema *ex vivo*. Resultados semelhantes de geração de trombina foram obtidos usando o inibidor do fator Xa, betrixaban na sua concentração

terapêutica. No entanto, uma combinação dos dois agentes proporcionou uma maior inibição da produção de trombina. Uma vez que a atividade da trombina é um mediador de condições trombóticas, a combinação dos dois agentes tem o potencial de produzir uma atividade superior à de cada um dos agentes isolados sozinhos.

Exemplo 6

Combinação de Composto A com um Anticorpo Anti-Fator XI (I)

Neste exemplo, sangue total não anti-coagulado foi colhido de voluntários saudáveis, e rodamina 6G (que marca as plaquetas com fluorescência), juntamente com um anticorpo para o fator XI (Hemetech) e Composto A, antes da perfusão através de um capilar revestido com colagénio (colagénio de tipo I) às taxas de cisalhamento arteriais (1000 s^{-1}). Após perfusão o tamanho do trombo de plaquetas foi medido através de fluorescência. Tal como mostrado na Figura 5, o anticorpo anti-fator XI sozinho não reduziu o tamanho do trombo até uma concentração de $10\text{ }\mu\text{g/mL}$ sob as condições de ensaio. O composto A sozinho não teve um efeito significativo no tamanho do trombo de plaquetas a $10\text{ }\mu\text{M}$ neste ensaio. No entanto, quando concentrações crescentes de um anticorpo de fator XI foram combinadas com $10\text{ }\mu\text{M}$ de Composto A, foi observada uma inibição proporcional à dose do tamanho do trombo, atingindo um máximo de 50% de inibição a $10\text{ }\mu\text{g/mL}$ do anticorpo do fator XI.

Exemplo 7**Combinação do Composto A com um Anticorpo Anti-Fator XI (II)**

Os capilares foram revestidos com uma combinação de colagénio de tipo I e fator tecidual (proporção de colagénio para Innovin (Dade Behring) de 1/100). O sangue não anti-coagulado foi combinado com rodamina 6G, 10 μ M de Composto A e betrixaban ou um anticorpo contra o fator XI, antes da perfusão através do capilar. Tal como mostrado na Figura 6, a combinação de Composto A com o anticorpo de fator XI foi capaz de produzir significativamente mais inibição da formação de trombos do que o Composto A sozinho ou a combinação de Composto A e betrixaban.

Exemplo 8**Combinação de Composto A e Bivalirudina, um Inibidor Direto da Trombina**

Como exemplo do benefício antitrombótico aditivo alcançado quando o Composto A foi combinado com um inibidor direto da trombina, tal como bivalirudina, no ensaio seguinte foi colhido sangue em bivalirudina a 12 μ g/mL (concentração terapêutica padrão), incubado com várias concentrações de Composto A (0,1, 1 ou 10 μ M) durante 20 minutos, na presença de rodamina 6G (que marca as plaquetas com fluorescência), seguido por perfusão através de um capilar de vidro revestido com colagénio (tipo III), a uma taxa de cisalhamento fixa (1600 s^{-1}). Sob estas condições, a bivalirudina sozinha não inibiu de forma significativa o processo trombótico; no entanto, uma inibição dependente da

dose de trombose foi observada quando quantidades crescentes de Composto A estavam presentes em combinação com bivalirudina. A Figura 7 ilustra o benefício antitrombótico combinado obtido através da combinação de Composto A e bivalirudina.

Exemplo 9

Combinação de Composto A Antagonista de P2Y₁₂ e Aspirina, um Inibidor da Ciclooxigenase, e um Inibidor do Fator Xa

Utilizando um ensaio de câmara de perfusão em tempo real para avaliar o perfil trombótico de dadores saudáveis em que sangue humano foi colhido através de punção venosa a partir de dadores que tomaram aspirina (81 mg ou 325 mg de aspirina por dia durante 3 dias), foi avaliado o benefício antitrombótico aditivo do Composto A sobre a aspirina. Neste ensaio, capilares de vidro foram revestidos com colagénio de tipo I, e sangue total humano (incubado durante 20 min com rodamina-6G, que marca as plaquetas com fluorescência) colhido num inibidor do fator Xa, C921-78 (ver Betz, A., Wong, PW, Sinha U. "Inhibition of factor Xa by a peptidyl-alpha-ketothiazole involves 2 steps: evidence for a stabilizing conformational change". *Biochemistry* 1999; 38: 14582-14591), foi perfundido através do capilar a uma taxa de cisalhamento fixa (1600 s^{-1}). Durante a perfusão, a extensão da trombose foi quantificada através da medição de intensidade média de fluorescência/área (μm^2), que é uma medida da deposição de plaquetas na superfície do colagénio.

Tal como mostrado na Figura 8, concentrações crescentes de Composto A, quando adicionadas ao sangue completo *in vitro*

(incubado durante 15 min antes da perfusão através do capilar), inibem o processo trombótico de um modo dependente da dose. Uma concentração de 0,37 μM de Composto A teve um benefício antitrombótico adicional estatisticamente significativo na presença de aspirina e um inibidor do fator Xa, enquanto esta concentração do antagonista P2Y₁₂ sozinho não tem atividade antitrombótica detetável na ausência de aspirina.

Exemplo 10

Combinação de Composto A e Ifetroban, um Antagonista de TP, e um Inibidor do Fator Xa

De modo semelhante ao exemplo anterior, a combinação de Composto A e um antagonista de TP (p. ex. ifetroban) e um inibidor do fator Xa mostrou benefício antitrombótico aditivo.

Neste exemplo, sangue foi colhido a partir de voluntários saudáveis através de punção venosa para um inibidor do fator Xa C921-78 (ver acima). O Composto A foi adicionado à amostra de sangue a uma concentração (1,1 μM), que imita os efeitos inibitórios de clopidogrel neste ensaio. Tal como observado na Figura 9, quando concentrações crescentes de ifetroban são adicionadas ao sangue total e pré-incubadas com o Composto A (1,1 μM) durante 30 min antes da perfusão de sangue através do capilar revestido de colagénio (colagénio de tipo I, 1600 s^{-1}), foi observada uma inibição da trombose responsiva à dose, com a combinação de 1,1 μM de Composto A e 30 nM de ifetroban, na presença de um inibidor do fator Xa dando o mesmo nível de inibição que clopidogrel mais aspirina ou Composto A mais aspirina.

Exemplo 11**Combinação de Composto A com um Inibidor do Fator Xa num Ensaio de Trombose em Tempo Real**

Sangue é colhido através de punção venosa a partir de voluntários saudáveis para várias concentrações (5-20 μ M) de um inibidor do fator Xa, tal como aqui descrito. Concentrações crescentes de Composto A são adicionadas *in vitro*. Após 20 minutos de incubação, o sangue é perfundido através do capilar revestido com colagénio (colagénio de tipo III, 1600 s^{-1}) tal como descrito no Exemplo 4. Está contemplado que concentrações crescentes de Composto A em combinação com uma concentração fixa de um inibidor do fator Xa selecionado (p. ex., rivaroxaban, apixaban) demonstrarão inibição de trombose de um modo responsivo à dose.

Exemplo 12**Combinação de Composto A e um Inibidor de Fator Xa num Ensaio de Geração de Trombina**

Sangue total de dadores voluntários saudáveis é colhido através de punção venosa e tirado para citrato trissódico a 3,2% (Vacutainer, Becton Dickinson) para anticoagulação. Plasma rico em plaquetas é preparado através de centrifugação. Nos poços de uma placa de 96 poços, a contagem final de plaquetas é ajustada a 150000/ μ L, as plaquetas são ativadas através da adição de convulxina (100 ng/mL) e incubadas a 37°C durante 3 min. Subsequente à ativação de plaquetas, a geração de trombina é iniciada através da adição de fator tecidual 23 pM (Innovin, Dade

Behring) e 15 mM de cálcio. A atividade da trombina é monitorizada através de clivagem do substrato fluorogénico específico (Z-gly-gly-arg-AMC, Bachem) num leitor de placas de fluorescência, tal como descrito em Sinha U. et al., "Inhibition of purified factor Xa amidolytic activity may not be predictive of inhibition of *in vivo* thrombosis. Implications for identification of terapeuticamente active inhibitors". *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, 2003, 23: 1098-1104.

Está contemplado que semelhante ao Exemplo 5, Composto A em combinação com um inibidor do fator Xa (p. ex., rivaroxaban, apixaban ou outros inibidores do fator Xa) inibirá a produção de trombina numa extensão maior do que qualquer um dos compostos sozinhos à mesma concentração.

Exemplo 13

Combinação de Composto A e um Inibidor do Fator Xa Inibe Trombose num Modelo de Artéria Mesentérica de Ratinho

Trombose em artérias mesentéricas de ratinho (taxa de cisalhamento de 1000-1300 s⁻¹) é realizada e gravada tal como descrito anteriormente com modificações menores, tal como descrito em Andre, P. et al., "Anticoagulants (thrombin inhibitors) and aspirin synergize with P2Y12 receptor antagonism in thrombosis". *Circulation*, 2003, 108(21): 2697-703. As plaquetas são marcadas *in situ* usando rodamina 6G (0,2 mg/mL) administrada através da veia da cauda 10 min antes da visualização das artérias. A lesão da parede do vaso é desencadeada por um filtro de papel 1×1 mm saturado com uma solução de FeCl₃ a 5%. Após 5 minutos, o papel de filtro é removido e artérias mesentéricas lavadas

com solução salina aquecida (37°C). As interações da parede do vaso-plaquetas são registadas durante mais 40 minutos ou até que ocorra oclusão completa e persistem por mais de 40 segundos. Ratinhos C57B16J são tratados oralmente por gavagem com controlo de veículo, Composto A (7,5, 20, 60 mg/kg) ou betrixaban (4, 40, 400 mg/kg) duas horas antes da lesão vascular. A trombose é analisada em tempo real utilizando suporte lógico Simple PCI, tal como descrito em Andre, P. et al., "P2Y12 regulates platelet adhesion/activation, thrombus growth, and thrombus stability in injured arteries". *J. Clin. Invest.*, 2003, 112(3): 398-406. A intensidade de fluorescência é registada a uma velocidade de 2 Hz durante 40 minutos e representada ao longo do tempo. O tempo até à oclusão (interrupção do fluxo de sangue) é analisado.

Doses de 20 e 60 mg/kg de Composto A previnem oclusão em resposta a lesão vascular durante o período de observação de 40 min. Uma dose de 7,5 mg/kg atrasa o tempo de oclusão da artéria. Doses contribuindo para níveis plasmáticos superiores a 1 µg/mL de Composto A previnem a oclusão vascular, enquanto doses que alcançam uma concentração plasmática abaixo de 1 µg/mL não previnem a oclusão. Doses abaixo de 200 ng/mL são doses não eficazes. Doses de betrixaban que atingem concentrações plasmáticas superiores a 1 µg/mL previnem a oclusão vascular. Doses inferiores a 100 ng/ml são doses não eficazes. Está contemplado que quando doses não eficazes de Composto A e betrixaban são combinadas, serão obtidas atividades antitrombóticas sinergísticas potentes. Semelhantemente, espera-se que outros inibidores do fator Xa (p. ex., rivaroxaban, apixaban) demonstrem significativa atividade antitrombótica no modelo de trombose de microscopia intravital em

ratinhos. Está contemplado que quando doses não eficazes de rivaroxabana ou outros inibidores do fator Xa tal como aqui descrito são combinadas com doses não eficazes de composto A, será observada uma potente atividade antitrombótica sinergística.

Exemplo 14

A Combinação de Composto A e Betrixaban Inibe Trombose num Modelo de Artéria Mesentérica de Ratinho

A trombose em artérias mesentéricas de ratinho (taxa de cisalhamento de 1000-1300 s⁻¹) foi realizada e registada tal como descrito anteriormente com pequenas modificações. (Andre, P., et al., "Anticoagulants (thrombin inhibitors) and aspirin synergize with P2Y12 receptor antagonism in thrombosis". *Circulation*, 2003. 108(21): págs. 2697-703). As plaquetas foram marcadas *in situ* utilizando rodamina 6G (0,2 mg/mL) administrada através da veia caudal 10 min antes da visualização das artérias. A lesão da parede do vaso foi desencadeada por um papel de filtro de 1×1 mm saturado com uma solução de FeCl₃ a 10%. Após 5 minutos, o papel de filtro foi removido e as artérias mesentéricas lavadas com solução salina aquecida (37°C). As interações da parede do vaso-plaquetas foram registadas durante mais 40 min ou até ocorrer oclusão total e persistem por mais de 40 segundos. Os ratinhos C57B16J foram tratados oralmente por gavagem com controlo de veículo, composto A (0,83, 2,5, 7,5, 20, 60 mg/kg) ou betrixaban (2, 4, 10 mg/kg) duas horas antes da lesão vascular. A trombose foi analisada em tempo real utilizando suporte lógico Simple PCI. (Andre, P., et al., "P2Y12 regulates platelets adhesion/activation, thrombus growth, and thrombus stability in injured

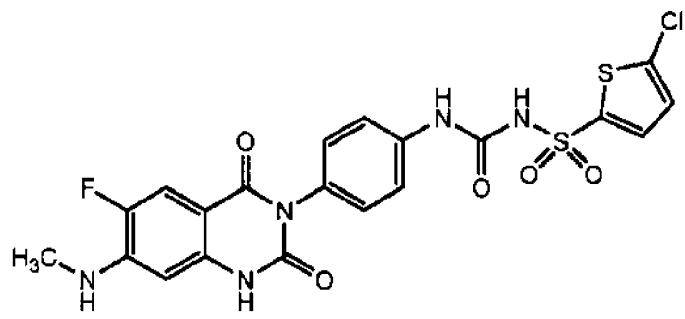
arteries". *J. Clin. Invest.*, 2003. 112(3): págs. 398-406). A intensidade de fluorescência foi registada a uma taxa de 2 Hz durante 40 minutos e representada ao longo do tempo. O tempo até à oclusão (interrupção do fluxo sanguíneo) é analisado.

Doses de 0,83 e 2,5 mg/kg de Composto A foram não eficazes neste modelo. Doses de 7,5, 20 e 60 mg/kg de Composto A atrasaram o tempo para o aparecimento do primeiro trombo (Figuras 10-13) e oclusão vascular. Doses de 20 e 60 mg/kg de Composto A impediram a oclusão em resposta a lesão vascular durante o período de observação de 40 min. Doses que contribuem para níveis plasmáticos superiores a 1 µg/mL de Composto A impediram a oclusão vascular, enquanto doses que atingiram uma concentração plasmática abaixo de 1 µg/mL não impediram a oclusão (Figura 13). Doses conduzindo a concentrações plasmáticas inferiores a 200 ng/mL foram doses não eficazes neste modelo (Figura 13). Doses de 2 e 4 mg/kg betrixaban foram não eficazes neste modelo enquanto doses de 10 mg/kg de betrixaban atrasaram significativamente tanto o tempo para o aparecimento do primeiro trombo como o tempo para a oclusão (Figuras 14-17). Quando as doses não eficazes de composto A (2,5 mg/kg) e betrixaban (2 e 4 mg/kg) foram combinadas, foram obtidas potentes atividades antitrombóticas sinergísticas (Figuras 14-17).

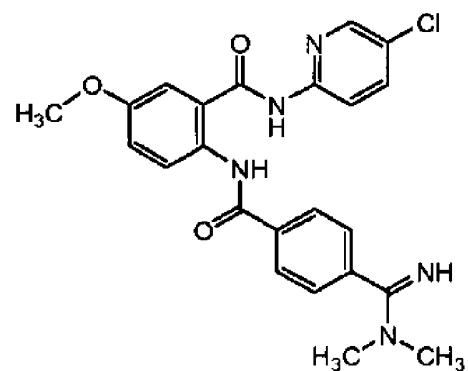
Concentrações plasmáticas de Composto A e betrixaban foram determinadas no sangue tirado colhido 2 min pós-oclusão ou 42 min após o início da lesão vascular.

REIVINDICAÇÕES

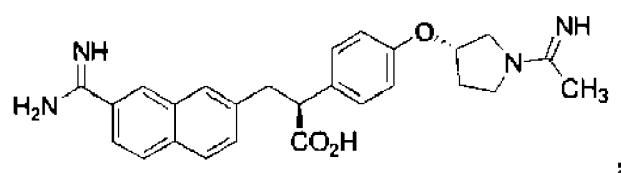
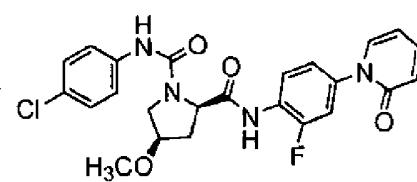
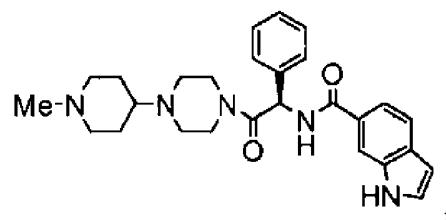
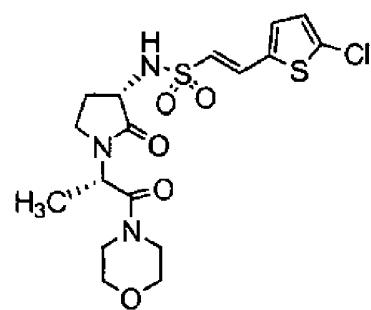
1. Composto que é [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, de fórmula



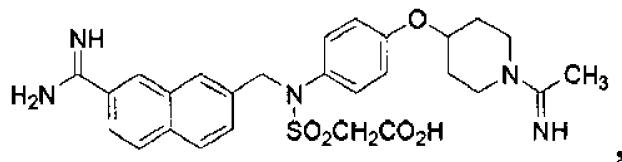
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, para utilização no tratamento de uma condição num mamífero **caracterizada por** trombose indesejada, o referido composto é para administrar em combinação com um agente terapêutico selecionado a partir do grupo que consiste em inibidores específicos de trombina, inibidores específicos do fator IXa, inibidores específicos do fator XI, inibidores específicos do fator XIa, inibidores específicos do fator VIIa, lepirudina, fenocoumarol, pentassacáridos sintéticos, dipiridamole, aggrenox, cilostazol, ifetroban, isbogrel, furegrelate, resveratrol, ozagrel, um anticorpo anti-fator XI, YM-150, Daiichi DU-176b, N-{(1R)-2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxo-1-feniletil}-1H-indol-6-carboxamida, apixaban, rivaroxaban, otamixaban, razaxaban,



Betrixaban,

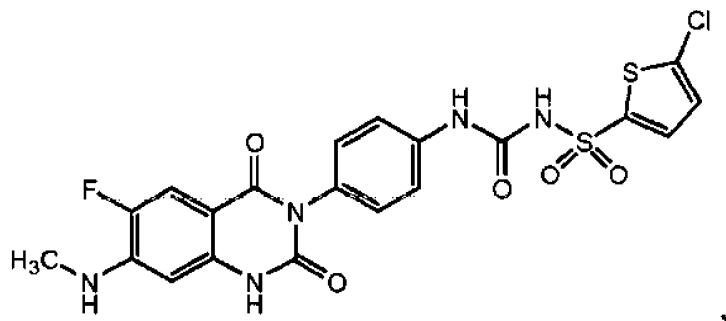


e



e combinações destes.

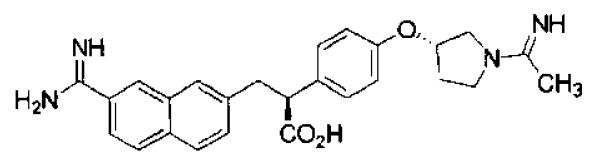
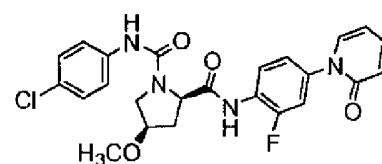
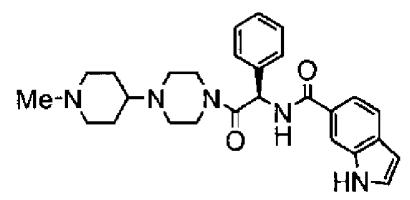
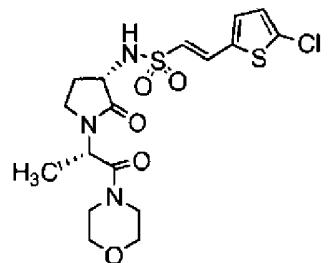
2. Composto que é [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, que é de fórmula



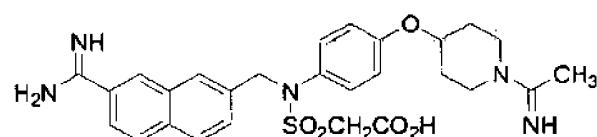
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para utilização no tratamento de uma condição num mamífero **caracterizada por** trombose indesejada, o referido composto é para administrar em combinação com um agente terapêutico selecionado a partir do grupo que consiste em um agente anticoagulante, um agente antiplaquetário, e combinações deste, em que pelo menos um do composto e do agente terapêutico é utilizado numa dosagem sub-terapêutica.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que o agente anticoagulante é um inibidor do fator Xa.
4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o agente terapêutico é selecionado a partir do grupo que consiste em YM-150, Daiichi DU-176b, N-{(1R)-2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxo-1-

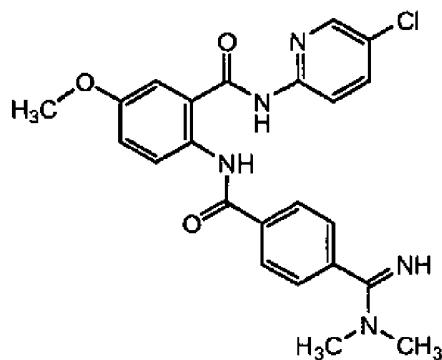
feniletil}-1*H*-indol-6-carboxamida, apixaban,
rivaroxaban, otamixaban, e razaxaban,



e



5. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o agente terapêutico é betrixaban



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, opcionalmente em que o sal farmaceuticamente aceitável de betrixaban é o sal maleato.

6. Composto da reivindicação 1 ou 2, em que o agente terapêutico é selecionado a partir do grupo que consiste em dipiridamole, aggrenox, cilostazol, ifetroban, isbogrel, furegrelate, resveratrol, e ozagrel.
7. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o agente terapêutico é:
 - (i) selecionado a partir do grupo que consiste em inibidores específicos de trombina, fator IXa, fator XI, fator XIa ou fator VIIa;
 - (ii) selecionado a partir do grupo que consiste em AZD0837, RB2006, ximelagatran, dabigatran, bivalirudina, argatroban, lepirudina, e fenocoumarol;
 - (iii) selecionado a partir do grupo que consiste em pentassacáridos sintéticos;
 - (iv) selecionado a partir do grupo que consiste em fondaparinux, idraparinux, idraparinux biotinilado, danaparoid, enoxaparina, e dalteparina;
 - (v) um anticorpo anti-fator XI; ou
 - (vi) bivalirudina.

8. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que o agente terapêutico é:

(i) um antagonista do receptor TP ou um inibidor da ciclooxigenase, opcionalmente em que o inibidor da ciclooxigenase é um inibidor reversível da ciclooxigenase-1; ou

(ii) selecionado a partir do grupo que consiste em ácido acetilsalicílico, heparina não fracionada, dipiridamole, aggrenox, cilostazol, ifetroban, isbogrel, furegrelate, resveratrol, varfarina, e ozagrel; ou

(iii) um agente anticoagulante injetável.

9. Composto da reivindicação 2, em que o referido composto é administrado em combinação com um agente antiplaquetário; e um agente anticoagulante.

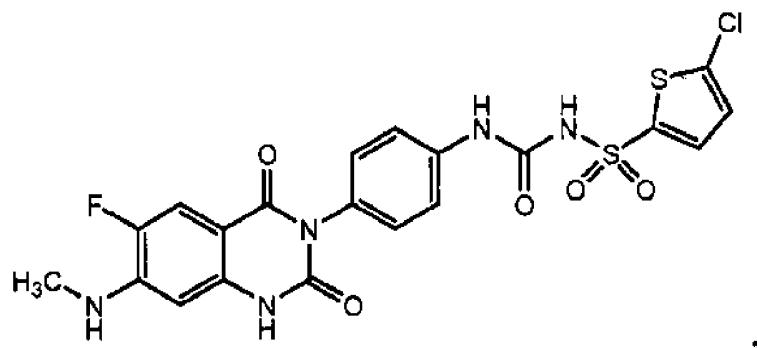
10. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que

(i) o agente antiplaquetário é um inibidor da ciclooxigenase ou ácido acetilsalicílico; ou

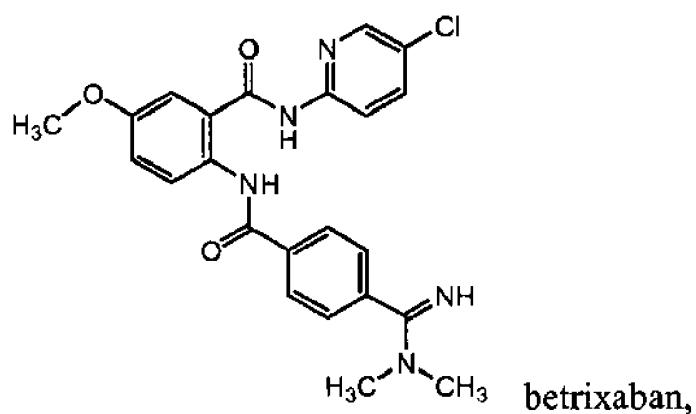
(ii) o agente anticoagulante é um inibidor do fator Xa, opcionalmente betrixaban, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, opcionalmente em que o sal farmaceuticamente aceitável de betrixaban é o sal maleato.

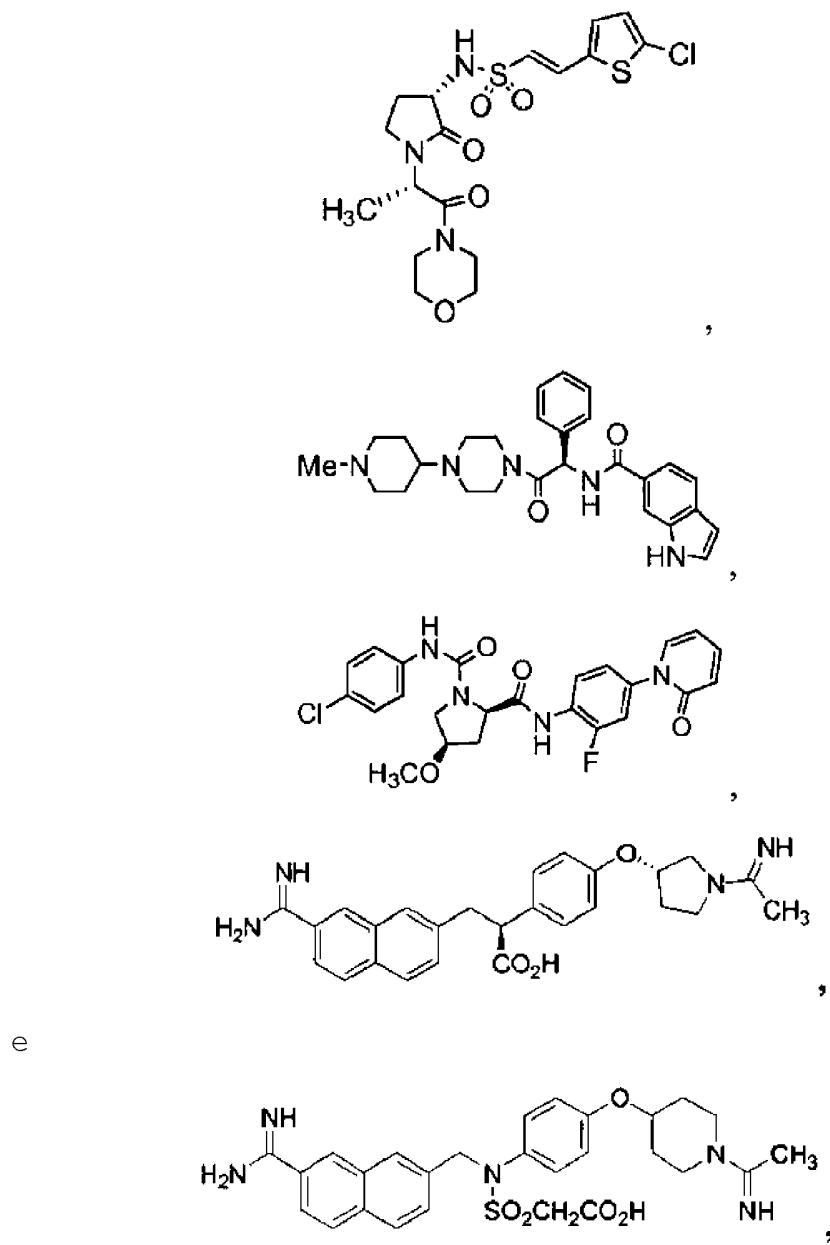
11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, em que ambos ou todos do composto e do agente ou agentes terapêuticos são administrados em dosagens sub-terapêuticas.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, em que o composto e o agente ou agentes terapêuticos são administrados simultaneamente ou sequencialmente.
13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, em que o sal farmaceuticamente aceitável de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia é o sal de potássio ou sal sódico.
14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, em que a referida condição relacionada com trombose é selecionada a partir do grupo que consiste em enfarte agudo do miocárdio, angina instável, angina estável crónica, ataques isquémicos transientes, acidentes vasculares cerebrais, doença vascular periférica, pré-eclampsia/eclampsia, trombose de veias profundas, embolia, coagulação intravascular disseminada e púrpura citopénica trombótica, complicações trombóticas e restenóicas após procedimentos invasivos resultando de angioplastia, endarteretomia da carótida, cirurgia pós-CABG (enxerto de bypass da artéria coronária), cirurgia de enxerto vascular, colocações de stent e inserção de dispositivos endovasculares e próteses.
15. Composição farmacêutica, compreendendo um transportador farmaceuticamente aceitável e os seguintes agentes terapêuticos: um primeiro terapêutico que é [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, de fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um segundo agente terapêutico selecionado a partir do grupo que consiste em inibidores específicos de trombina, inibidores específicos do fator IXa, inibidores específicos do fator XI, inibidores específicos do fator XIIa, inibidores específicos do fator VIIa, lepirudina, fenocoumarol, pentassacáridos sintéticos, dipiridamole, aggrenox, cilostazol, ifetroban, isbogrel, furegrelate, resveratrol, ozagrel, um anticorpo anti-fator XI, YM-150, Daiichi DU-176b, N-{(1R)-2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxo-1-feniletil}-1H-indol-6-carboxamida, apixaban, rivaroxaban, otamixaban, razaxaban,





e combinações destes.

16. Composição farmacêutica, compreendendo um transportador farmaceuticamente aceitável e os seguintes agentes terapêuticos:

(1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; e

(2) um agente terapêutico selecionado a partir do grupo que consiste em um agente anticoagulante, um agente antiplaquetário e combinações destes, em que pelo menos um dos agentes terapêuticos é utilizado numa dosagem sub-terapêutica.

17. Composição farmacêutica da reivindicação 16,

compreendendo

(a) um transportador farmaceuticamente aceitável e os seguintes dois agentes terapêuticos:

(1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; e

(2) um agente anticoagulante;

(b) um transportador farmaceuticamente aceitável e os seguintes dois agentes terapêuticos:

(1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; e

(2) outro agente antiplaquetário; ou

(c) um transportador farmaceuticamente aceitável e os seguintes três agentes terapêuticos:

(1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

(2) outro agente antiplaquetário; e

(3) um agente anticoagulante.

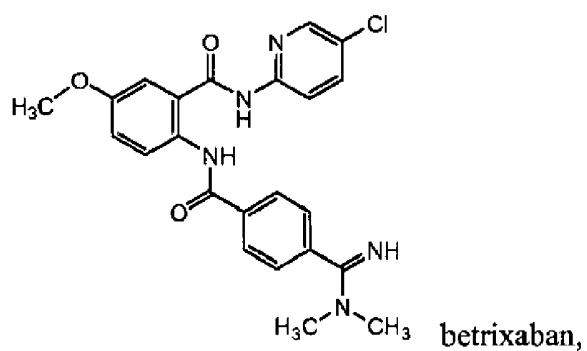
18. Composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 15-17 em que os agentes terapêuticos ou

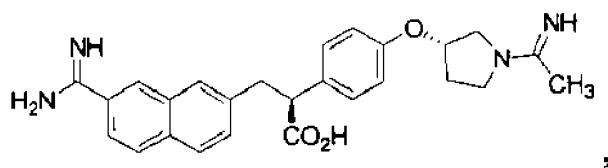
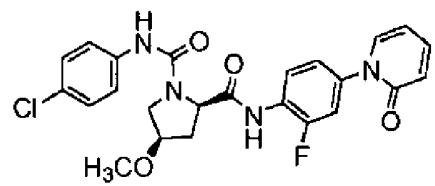
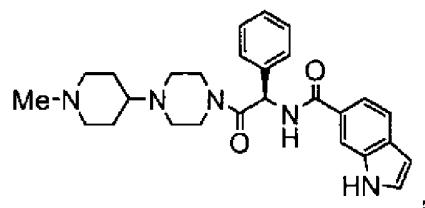
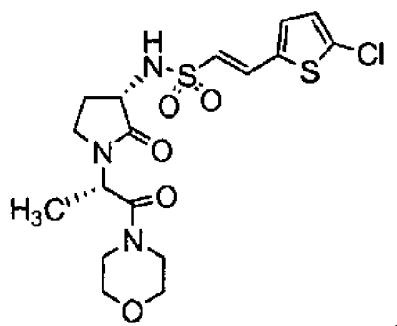
as dosagens dos agentes terapêuticos presentes na composição é tal como definida em qualquer uma das reivindicações 3 a 8, 10, e 11.

19. Agentes terapêuticos:

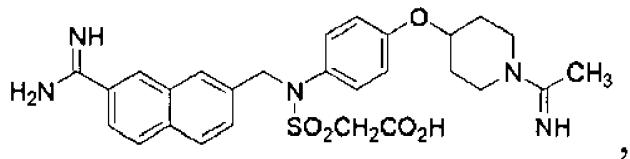
(1) um primeiro terapêutico que é [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; e

(2) um segundo terapêutico selecionado a partir do grupo que consiste em inibidores específicos de trombina, inibidores específicos do fator IXa, inibidores específicos do fator XI, inibidores específicos do fator XIa, inibidores específicos do fator VIIa, lepirudina, fenocoumarol, pentassacáridos sintéticos, dipiridamole, aggrenox, cilostazol, ifetroban, isbogrel, furegrelate, resveratrol, ozagrel, um anticorpo anti-fator XI, YM-150, Daiichi DU-176b, N- $\{(1R)-2-[4-(1\text{-metil-4-piperidinil})-1\text{-piperazinil}]-2\text{-oxo-1-feniletil}\}-1\text{H-indol-6-carboxamida}$, apixaban, rivaroxaban, otamixaban, razaxaban,





e



e combinações destes,

que são formulados em duas composições farmacêuticas separadas para administração simultânea ou sequencial a um mamífero para o tratamento de uma condição **caracterizada por** trombose indesejada.

20. Agentes terapêuticos:

(1) [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-

sulfonilureia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; e

(2) um terapêutico selecionado a partir do grupo que consiste em um agente anticoagulante, um agente antiplaquetário e combinações destes, que são formulados em duas composições farmacêuticas separadas para administração simultânea ou sequencial a um mamífero para o tratamento de uma condição **caracterizada por** trombose indesejada, em que pelo menos um dos agentes terapêuticos é utilizado numa dosagem sub-terapêutica.

Lisboa, 12 de Maio de 2014

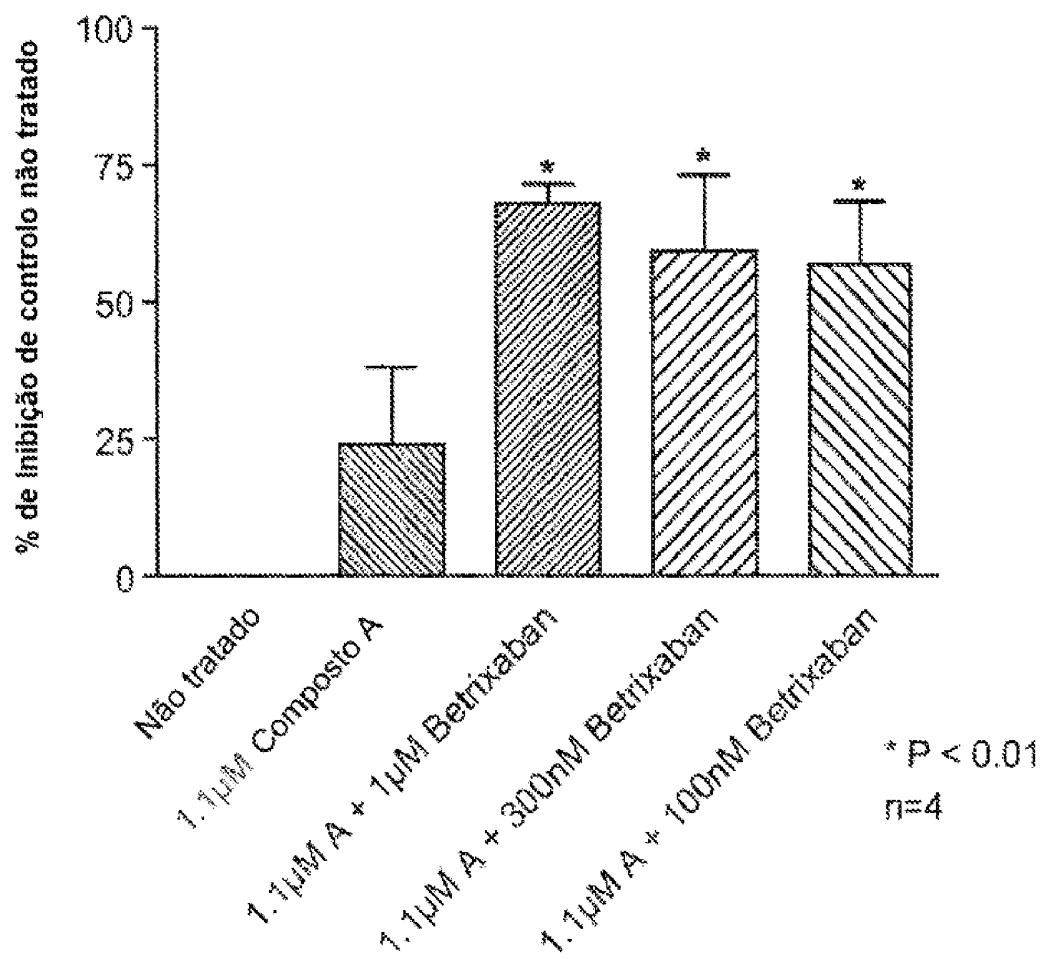


FIG. 1

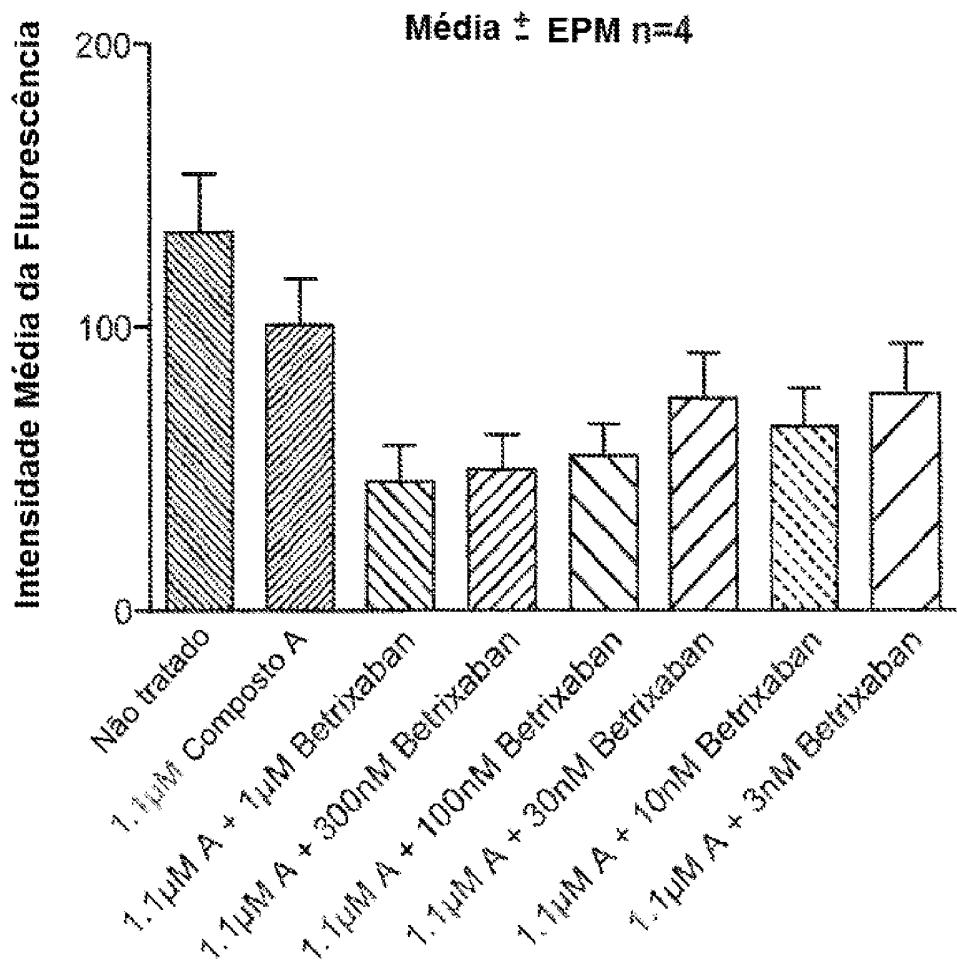


FIG. 2

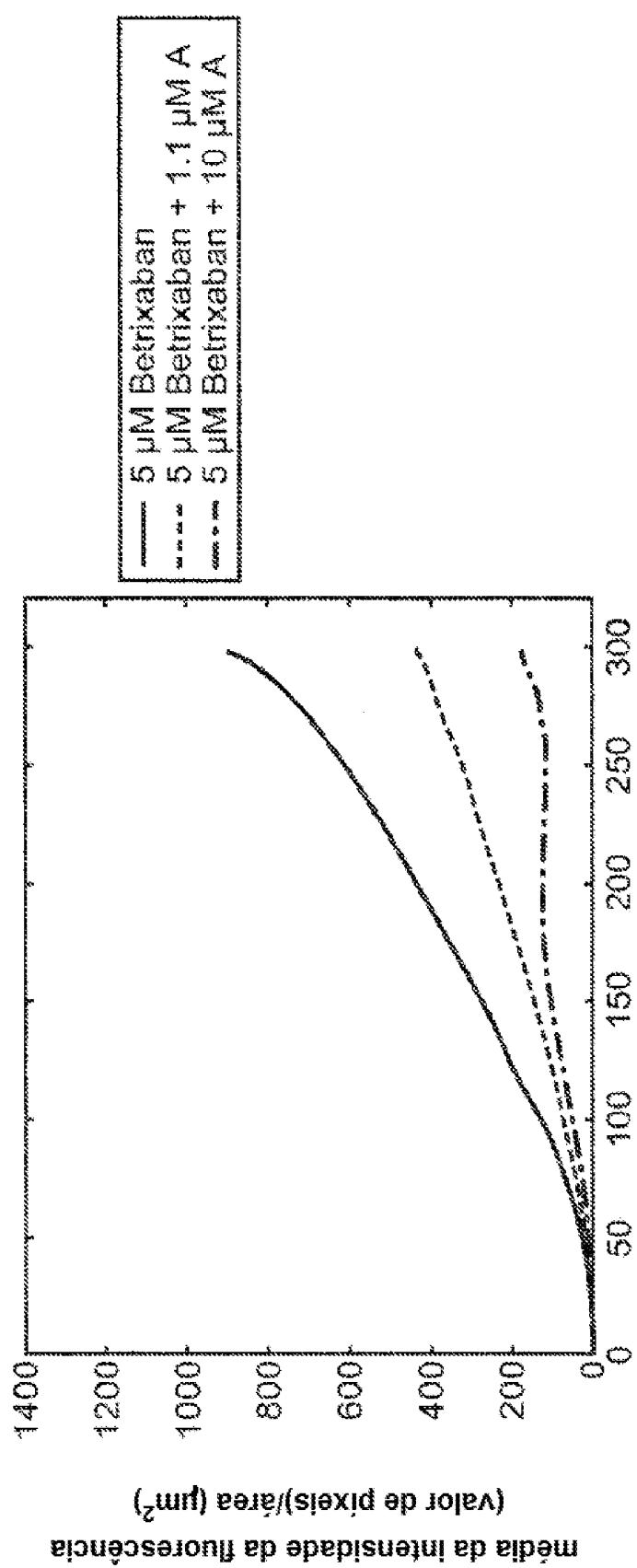


FIG. 3

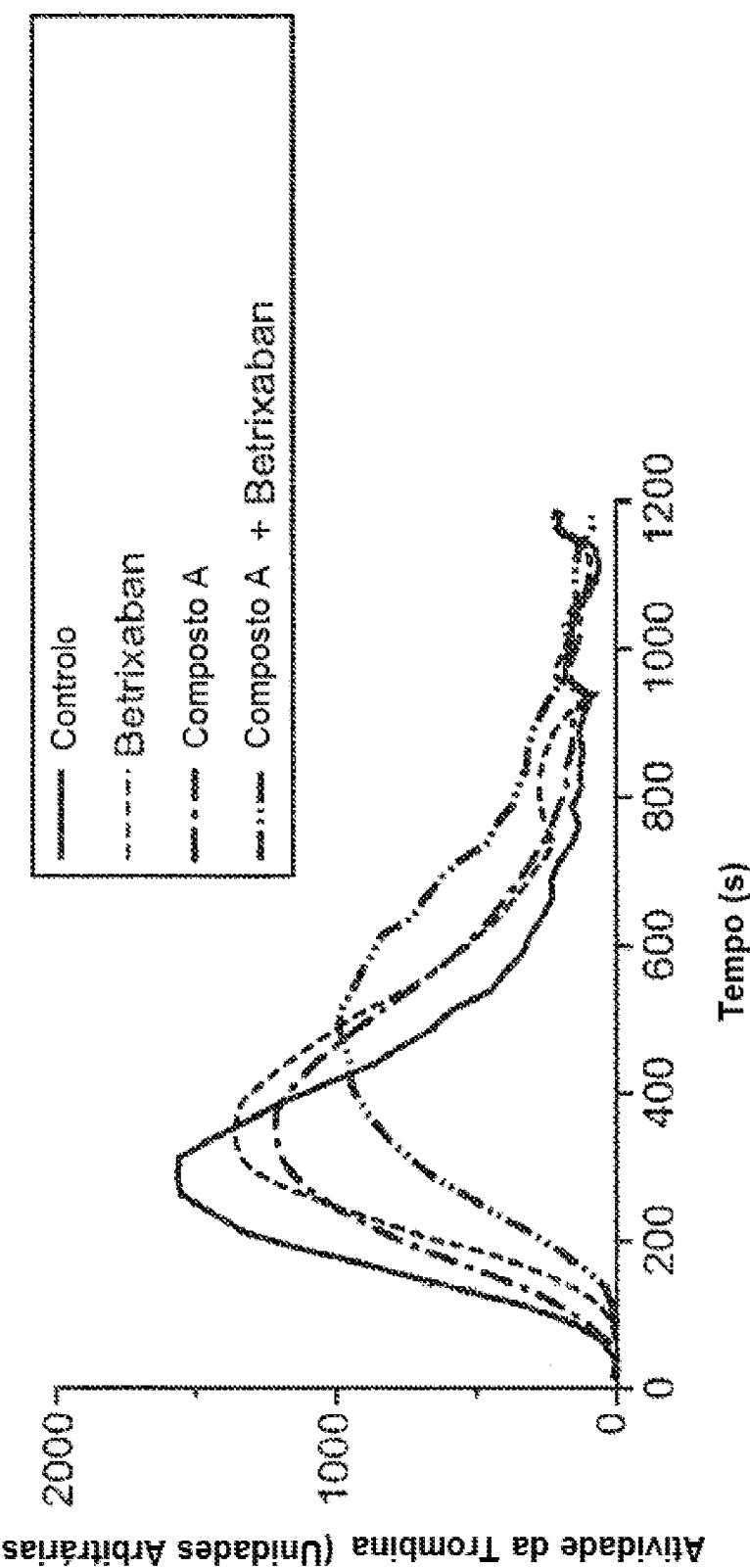


FIG. 4

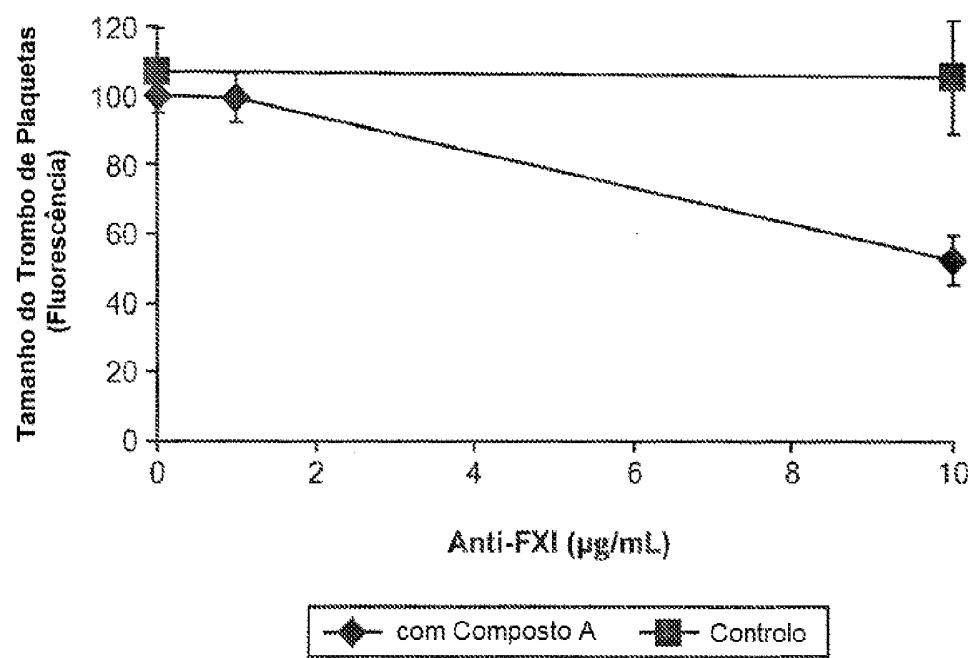


FIG. 5

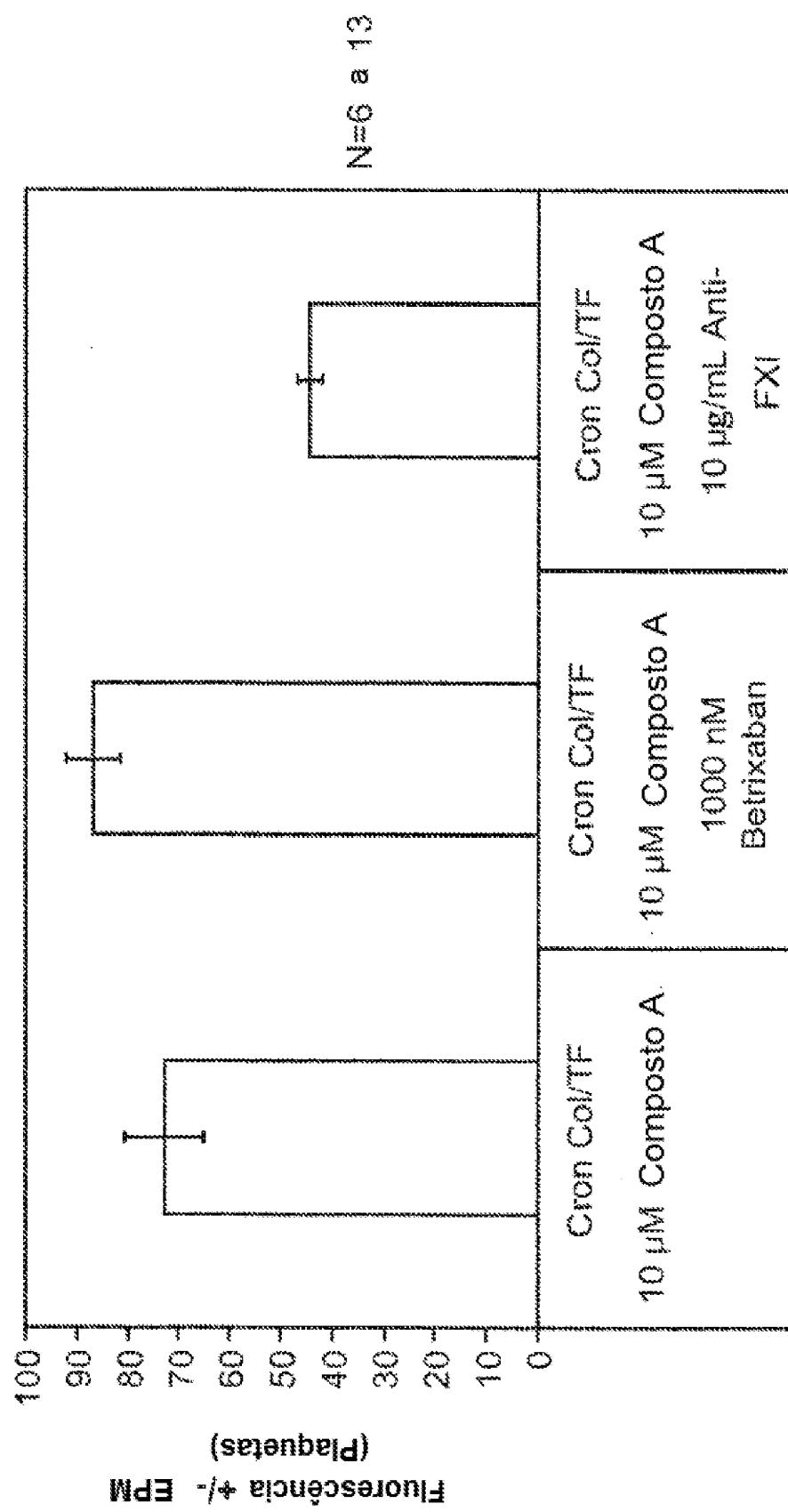


FIG. 6

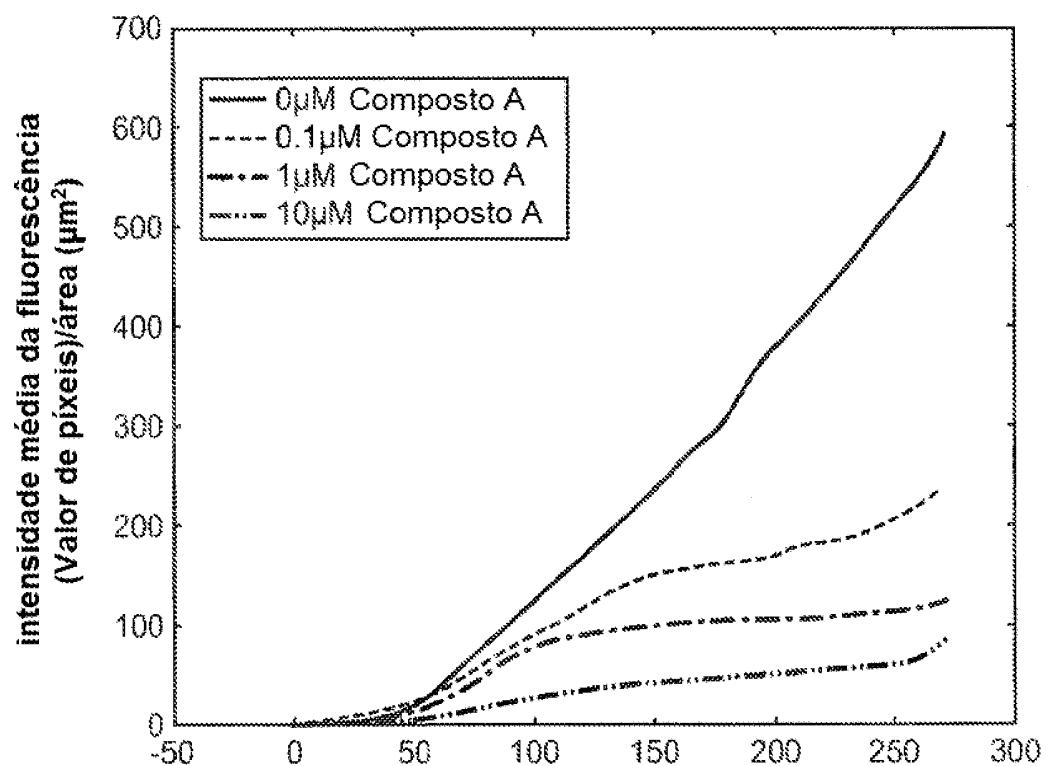


FIG. 7

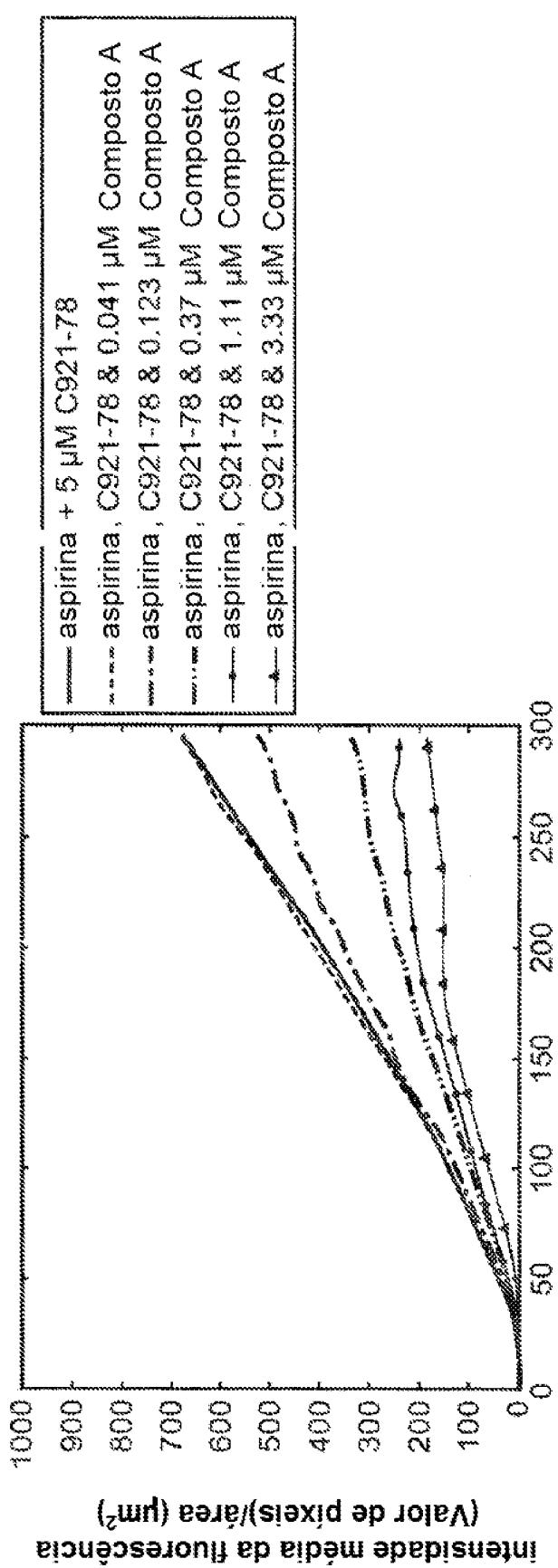


FIG. 8

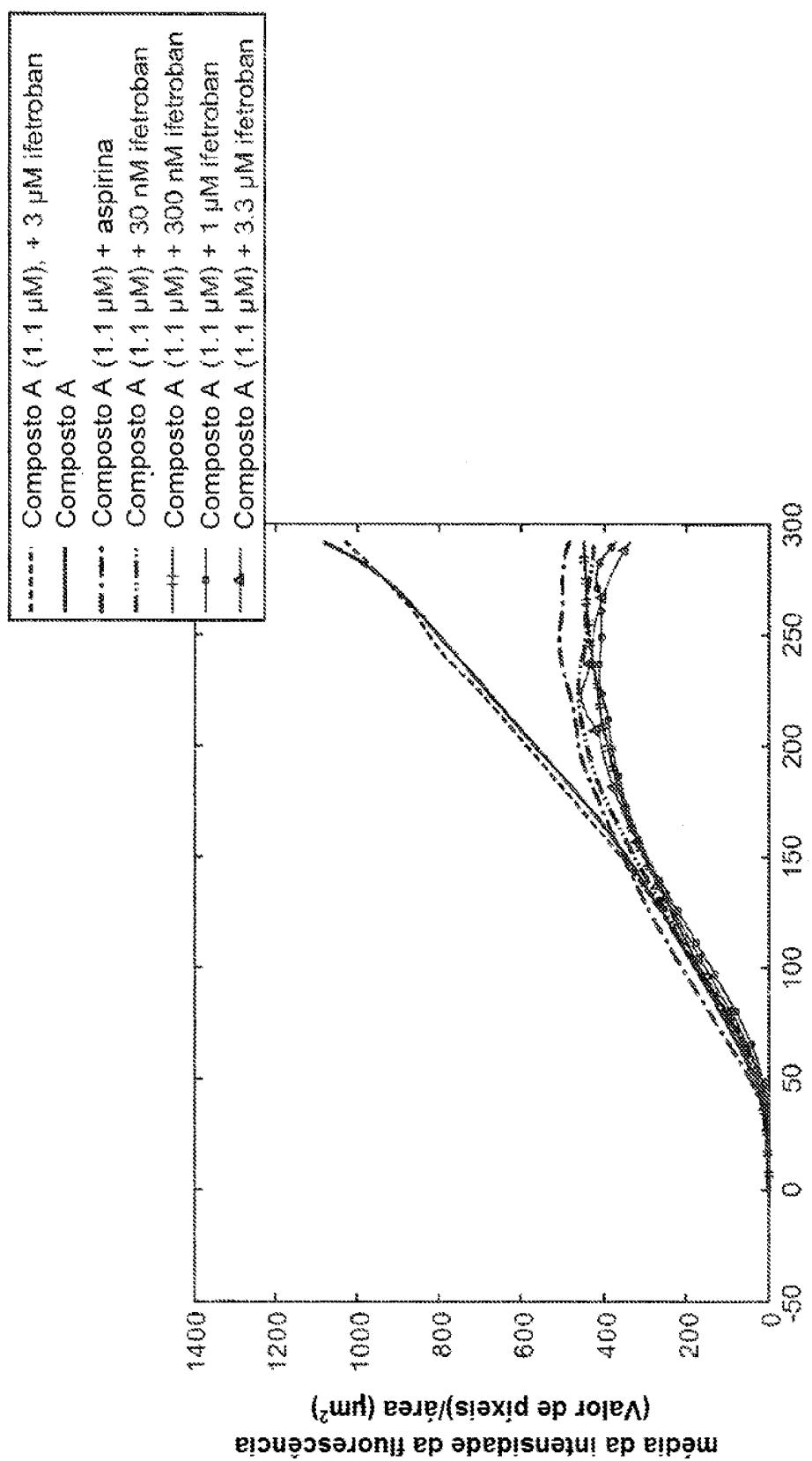


FIG. 9

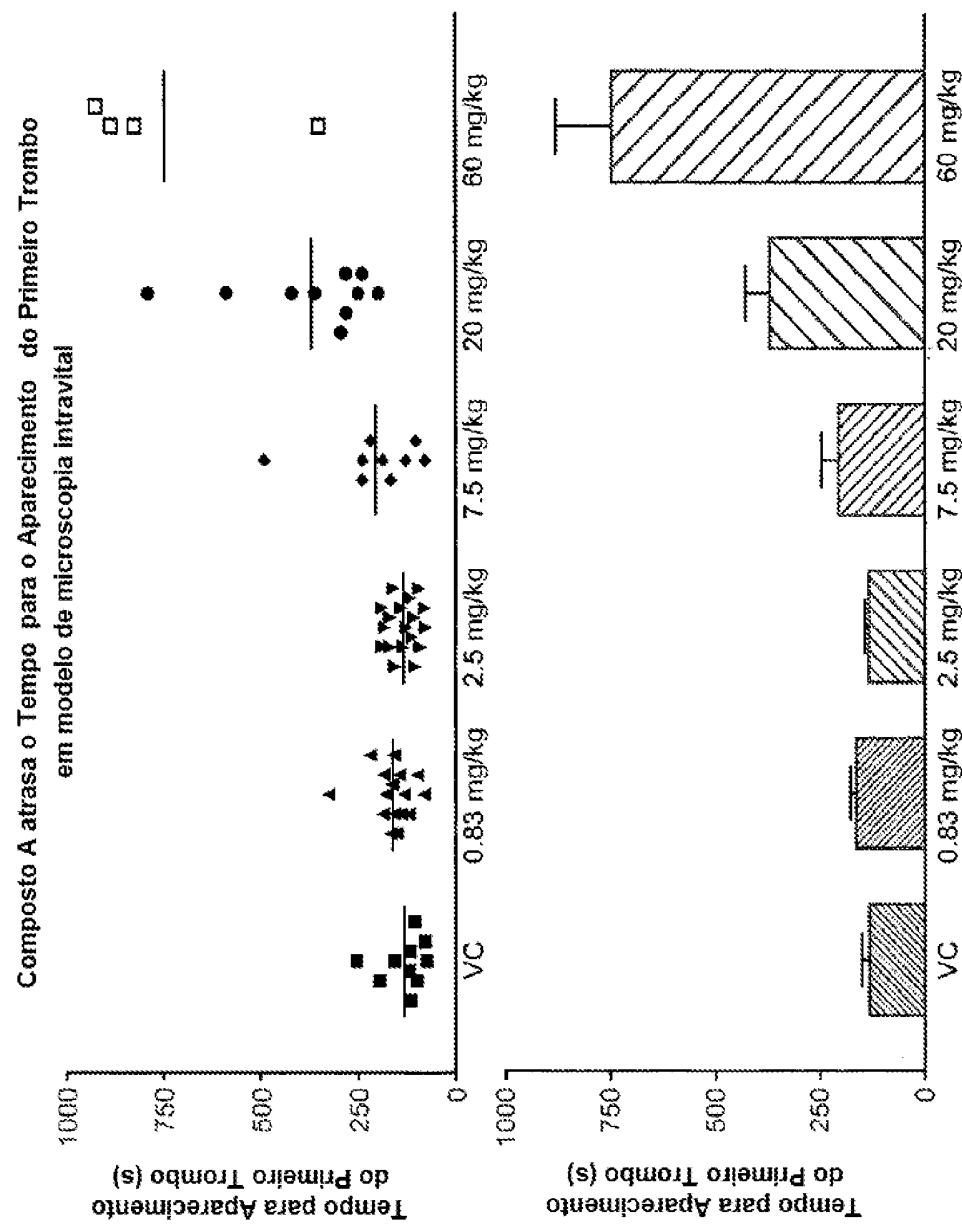
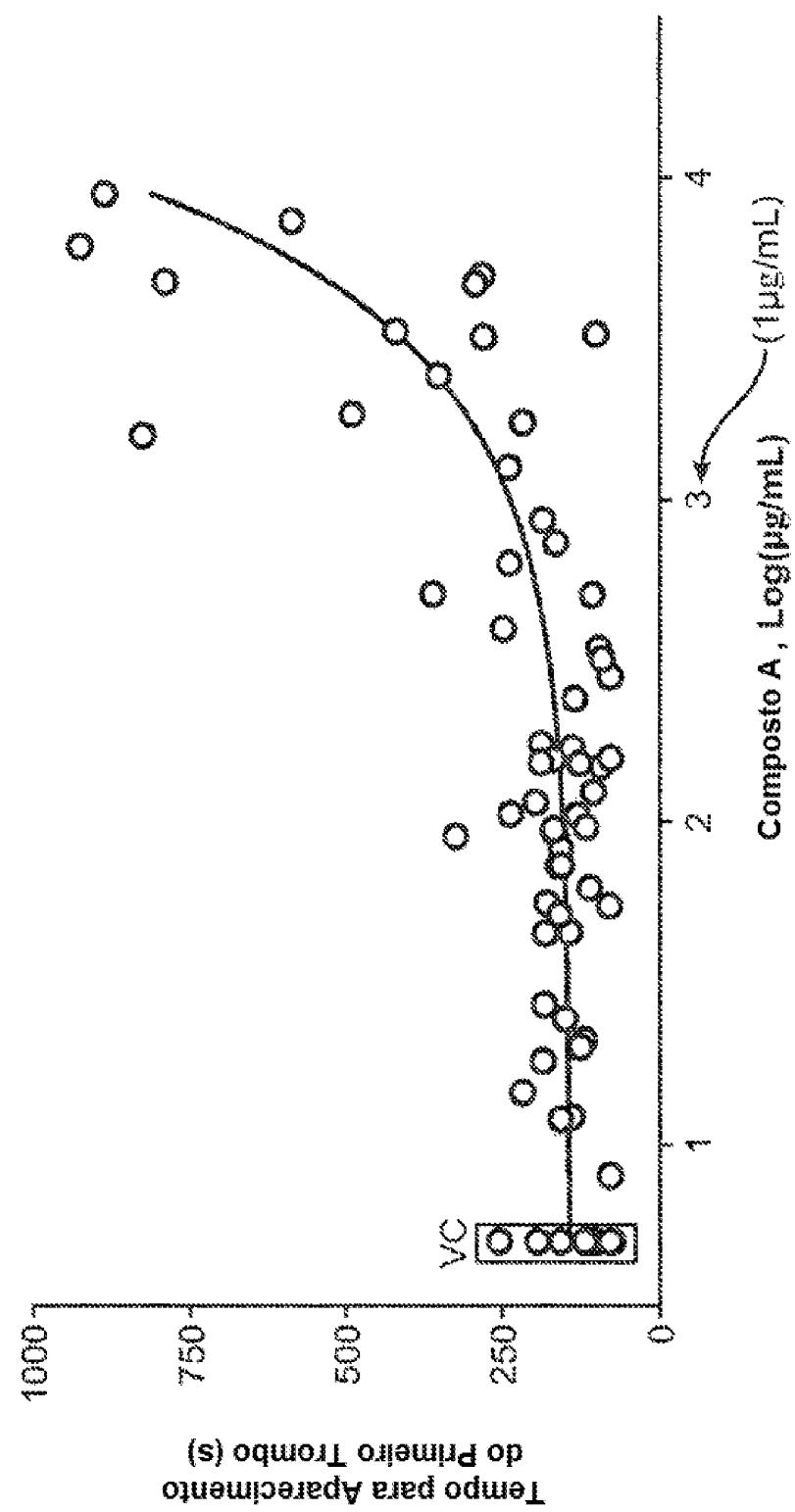


FIG. 10



三

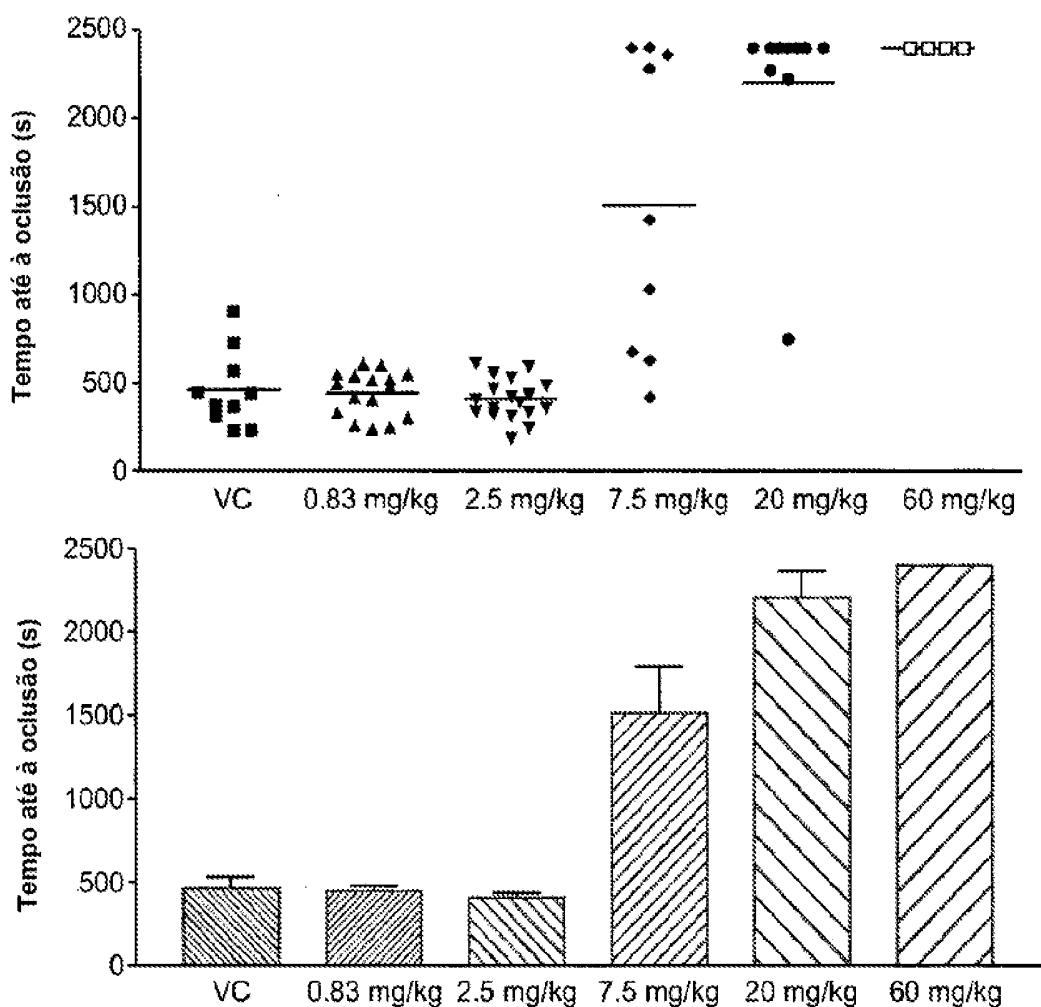


FIG. 12

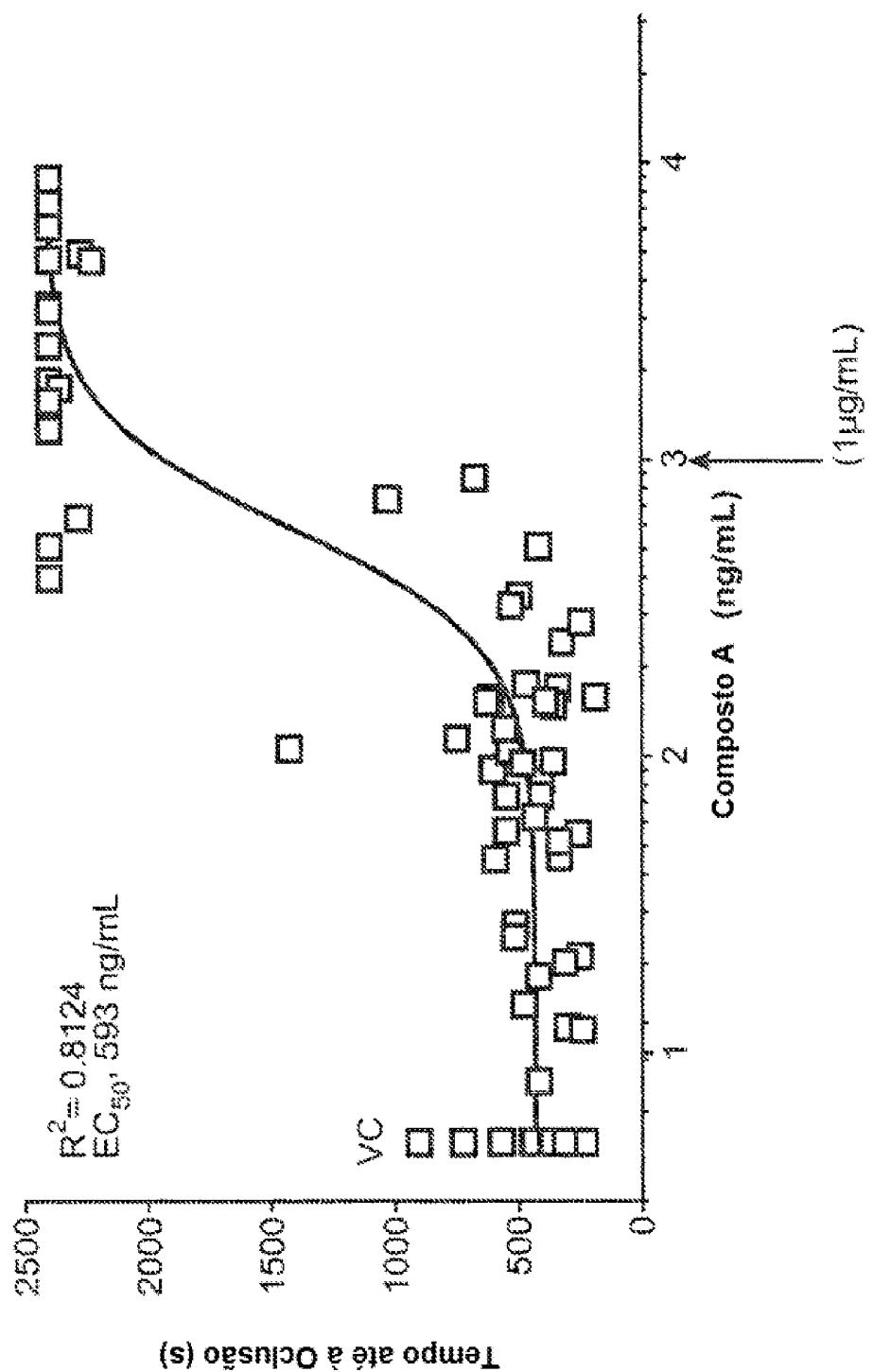


FIG. 13

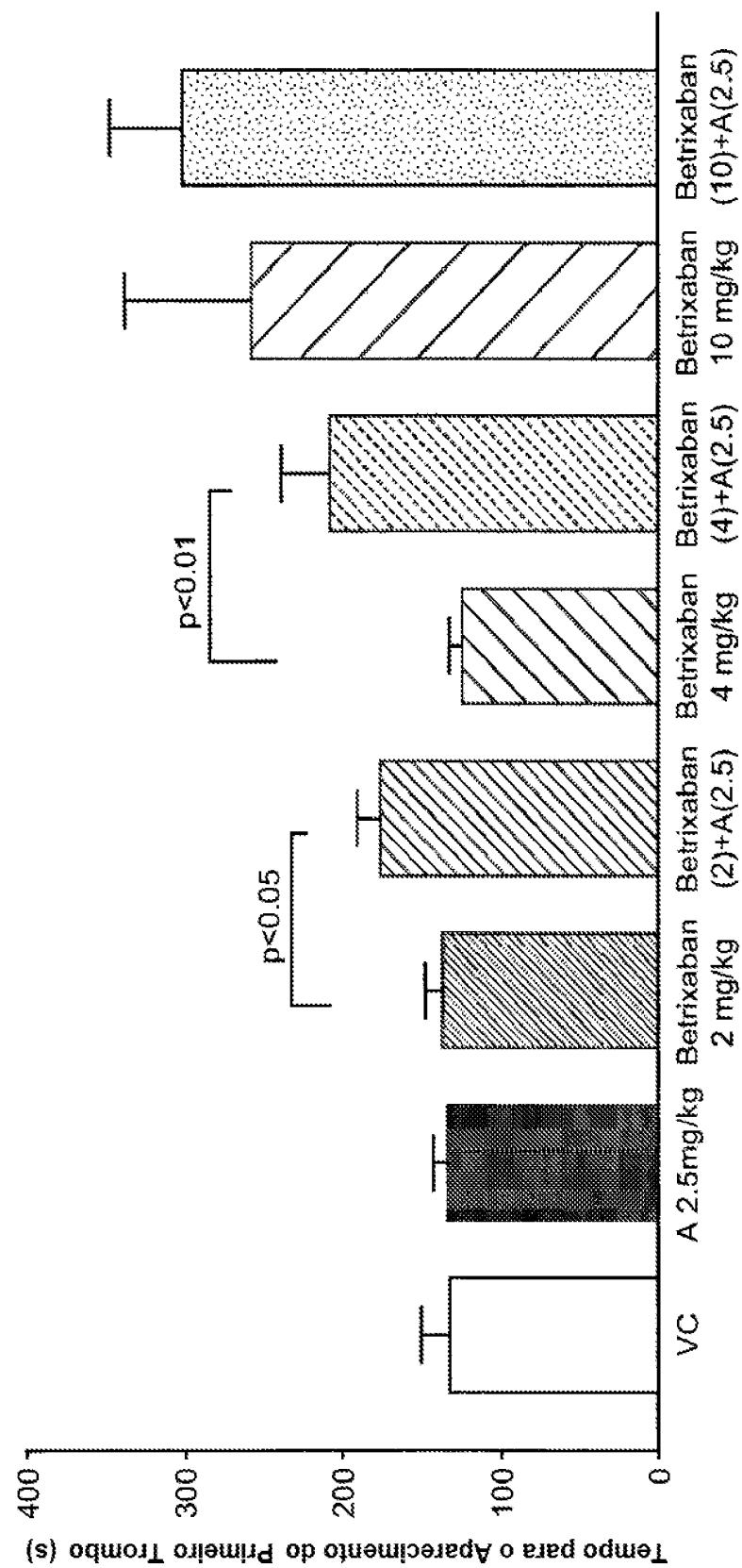


FIG. 14

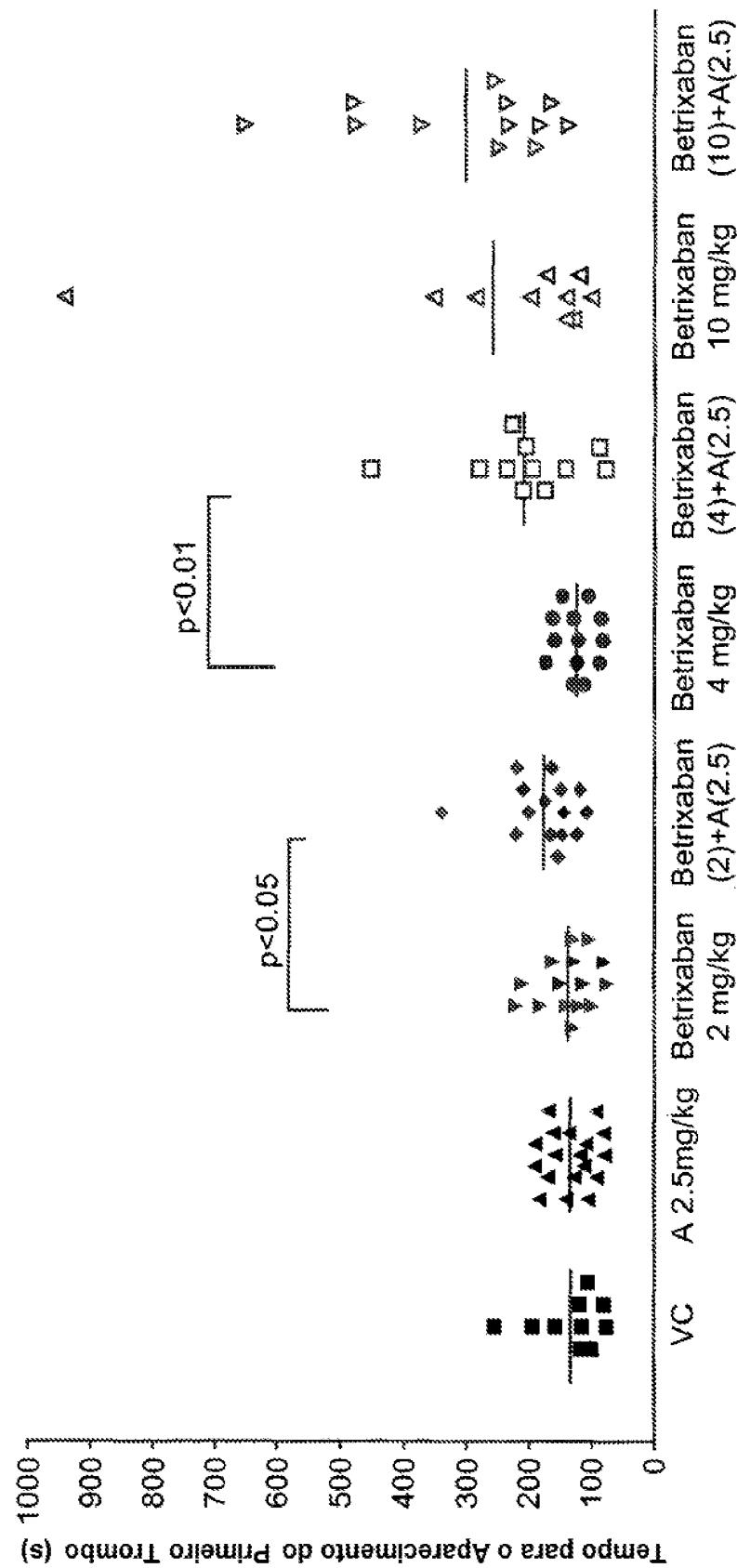


FIG. 15

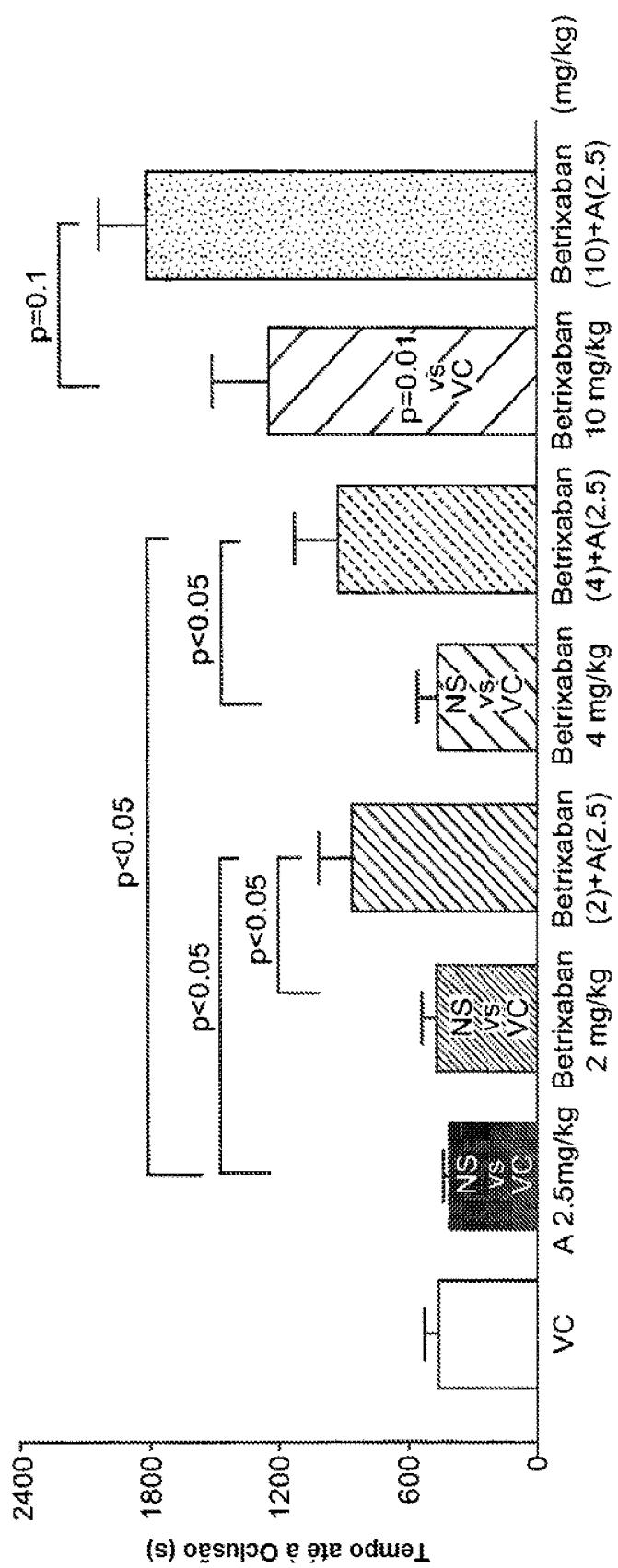


FIG. 16

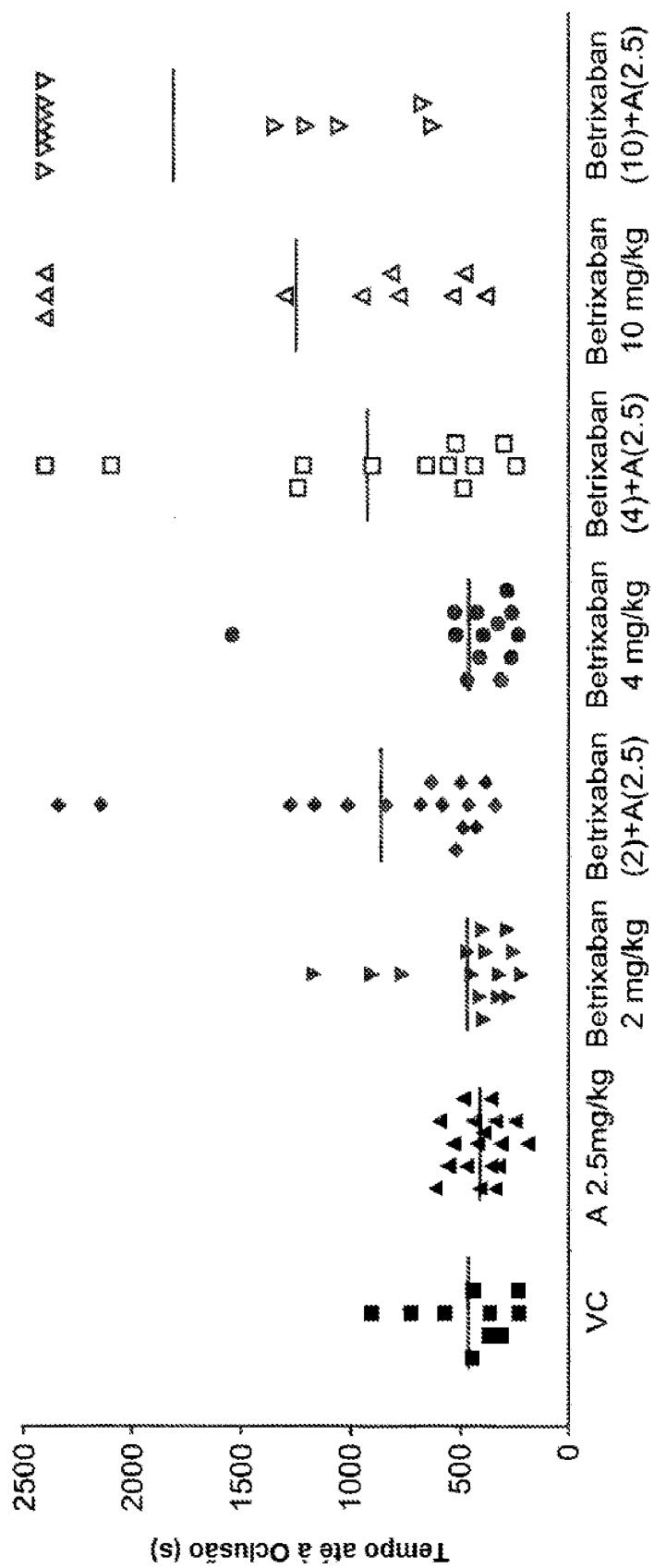


FIG. 17