

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2006.11.03**

(30) Prioridade(s): **2005.11.03 US 733650 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2008.08.06**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.01.04**
072/2012

(73) Titular(es):

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

(72) Inventor(es):

WOLIN HUANG US
XIAOMING ZHANG US
MUKUND MEHROTRA US
HILARY CANNON GB
CRAIG M. GRANT GB

(74) Mandatário:

MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA
RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **[4-(6-HALO-7-SUBSTITUÍDO-2,4-DIOXO-1,4-DI-HIDRO-2HQUINAZOLIN- 3-IL)-FENIL]-5-CLORO-TIOFEN-2-IL-SULFONILUREIAS E FORMAS E MÉTODOS RELACIONADOS COM AS MESMAS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA COMPOSTOS DE SULFONILUREIA DE FÓRMULA (VIII) E SEUS DERIVADOS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS E UM PROCESSO DE PREPARAÇÃO DOS MESMOS. OS COMPOSTOS NAS SUAS VÁRIAS FORMAS SÃO INIBIDORES EFICAZES DO RECETOR DE ADP PLAQUETÁRIO E PODEM SER UTILIZADOS EM VÁRIAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, E SÃO PARTICULARMENTE EFICAZES PARA A PREVENÇÃO E/OU TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES, PARTICULARMENTE AQUELAS DOENÇAS RELACIONADAS COM TROMBOSE. A INVENÇÃO TAMBÉM PROPORCIONA COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS ÚTEIS NO PROCESSO, BEM COMO PRODUTOS FINAIS PRODUZIDOS PELO PROCESSO, E SEUS SAIS OU PRÓ-FÁRMACOS. A INVENÇÃO TAMBÉM PROPORCIONA UM MÉTODO DE INIBIÇÃO DO RECETOR DE ADP PLAQUETÁRIO E DE PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DA TROMBOSE E CONDIÇÕES RELACIONADAS COM TROMBOSE NUM MAMÍFERO COMPREENDENDO O PASSO DE ADMINISTRAR UMA QUANTIDADE TERAPEUTICAMENTE EFICAZ DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA (VIII) OU UM SEU SAL OU FORMAS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS.

RESUMO

**"[4-(6-HALO-7-SUBSTITUÍDO-2,4-DIOXO-1,4-DI-HIDRO-2H-QUINAZOLIN-3-IL)-FENIL]-5-CLORO-TIOFEN-2-IL-SULFONILUREIAS
E FORMAS E MÉTODOS RELACIONADOS COM AS MESMAS"**

A presente invenção proporciona compostos de sulfonilureia de fórmula (VIII) e seus derivados farmaceuticamente aceitáveis e um processo de preparação dos mesmos. Os compostos nas suas várias formas são inibidores eficazes do recetor de ADP plaquetário e podem ser utilizados em várias composições farmacêuticas, e são particularmente eficazes para a prevenção e/ou tratamento de doenças cardiovasculares, particularmente aquelas doenças relacionadas com trombose. A invenção também proporciona compostos intermediários úteis no processo, bem como produtos finais produzidos pelo processo, e seus sais ou pró-fármacos. A invenção também proporciona um método de inibição do recetor de ADP plaquetário e de prevenção ou tratamento da trombose e condições relacionadas com trombose num mamífero compreendendo o passo de administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (VIII) ou um seu sal ou formas farmaceuticamente aceitáveis.

DESCRIÇÃO

**"[4-(6-HALO-7-SUBSTITUÍDO-2,4-DIOXO-1,4-DI-HIDRO-2H-QUINAZOLIN-3-IL)-FENIL]-5-CLORO-TIOFEN-2-IL-SULFONILUREIAS
E FORMAS E MÉTODOS RELACIONADOS COM AS MESMAS"**

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As complicações trombóticas são uma causa principal de morte no mundo industrializado. Exemplos destas complicações incluem enfarte agudo do miocárdio, angina instável, angina estável crónica, ataques isquémicos transitórios, acidentes vasculares cerebrais, doença vascular periférica, pré-eclampsia/eclampsia, trombose venosa profunda, embolia, coagulação intravascular disseminada e púrpura citopénica trombótica. As complicações trombóticas e reestenóticas também ocorrem após procedimentos invasivos, por exemplo, angioplastia, endarterectomia carotídea, cirurgia pós-CABG (enxerto de pontagem coronária), cirurgia de enxerto vascular, colocações de endopróteses e inserção de dispositivos e próteses endovasculares, e estados de hipercoagulabilidade relacionados com predisposição genética ou cancros. Pensa-se geralmente que os agregados de plaquetas desempenham um papel crítico nestes eventos. As plaquetas sanguíneas, que normalmente circulam de modo livre na vasculatura, tornam-se ativadas e agregadas para formar um trombo a partir do fluxo sanguíneo perturbado provocado por rutura de lesões ateroscleróticas ou por tratamentos invasivos tais como angioplastia, que resultam em oclusão vascular. A ativação de plaquetas pode ser iniciada por uma variedade de agentes, por exemplo, moléculas da matriz subendotelial, tais como colagénio, expostas ou pela trombina que se forma na cascata de coagulação.

Um mediador importante da ativação e agregação de plaquetas é o ADP (adenosina 5'-difosfato) que é libertado a partir de plaquetas sanguíneas na vasculatura após ativação por vários agentes, tais como colagénio e trombina, e a partir de células sanguíneas, endotélio ou tecidos danificados. A ativação pelo ADP resulta no recrutamento de mais plaquetas e estabilização dos agregados de plaquetas existentes. Os recetores de ADP plaquetário que medeiam a agregação são ativados pelo ADP e alguns dos seus derivados e antagonizados pelo ATP (adenosina 5'-trifosfato) e alguns dos seus derivados (Mills D C. B. (1996) *Thromb. Hemost.* 76:835-856). Por conseguinte, os recetores de ADP plaquetário são membros da família dos recetores P2 ativados por nucleótidos de purina e/ou pirimidina (King, B. F., Townsend-Nicholson, A. & Burnstock, G. (1998) *Trends Pharmacol. Sci.* 19:506-514).

Dados farmacológicos recentes utilizando antagonistas seletivos sugerem que a agregação de plaquetas dependente de ADP requer a ativação de pelo menos dois recetores de ADP (Kunapuli, S. P. (1998), *Trends Pharmacol Sci.* 19:391-394; Kunapuli, S. P. & Daniel, J. L. (1998) *Biochem. J.* 336:513-523; Jantzen, H. M. *et al.* (1999) *Thromb. Hemost.* 81:111-117). Um recetor parece ser idêntico ao recetor P2Y₁ clonado, medeia a ativação da fosfolipase C e a mobilização de cálcio intracelular e é necessário para a alteração da forma das plaquetas. O segundo recetor de ADP plaquetário importante para a agregação medeia a inibição da adenilil-ciclase. Com base nas suas propriedades farmacológicas e de sinalização, este recetor tem sido Provisoriamente designado P2Y_{ADP} (Fredholm, B. B. *et al.* (1997) *TIPS* 18:79-82), P2T_{AC} (Kunapuli, S. P. (1998), *Trends Pharmacol. Sci.* 19:391-394) ou P2Y_{cyc} (Hechier, B. *et al.* (1998) *Blood* 92, 152-159). Mais recentemente, a clonagem molecular deste

recetor (Hollopeter, G. *et al.* (2001) *Nature* 409: 202-207) tem revelado que é um membro novo da família acoplada à proteína G e é o alvo dos fármacos de tienopiridina, ticlopidina e clopidogrel. A nomenclatura dada a este recetor é P2Y₁₂.

Foram descritos vários inibidores sintéticos que atuam direta ou indiretamente na agregação de plaquetas dependente de ADP com atividade antitrombótica. As tienopiridinas antitrombóticas ativas por via oral, ticlopidina e clopidogrel, inibem a agregação de plaquetas induzida por ADP, a ligação do agonista do recetor de ADP marcado radioativamente 2-metil-tioadenosina 5'-difosfato às plaquetas e indiretamente outros eventos dependentes de ADP, provavelmente através da formação de um metabolito ativo instável e irreversível (Quinn, M. J. & Fitzgerald, D. J. (1999) *Circulation* 100:1667-1667). Alguns derivados de purina do antagonista endógeno ATP, por exemplo, AR-C (antigamente FPL ou ARL) 67085MX e AR-C69931Mx, são antagonistas seletivos do recetor de ADP plaquetário, os quais inibem a agregação de plaquetas dependente de ADP e são eficazes em modelos animais de trombose (Humphries *et al.* (1995), *Trends Pharmacol. Sci.* 16, 179; Ingall, A. H. *et al.* (1999) *J. Med. Chem.* 42, 213-230). Foram divulgados novos compostos de triazolo[4,5-d]pirimidina como antagonistas de P_{2T} (WO 99/05144). Compostos tricíclicos como inibidores do recetor de ADP plaquetário também foram divulgados na WO 99/36425. O alvo destes compostos antitrombóticos parece ser o P_{2Y12}, o recetor de ADP plaquetário que medeia a inibição da adenilil-ciclase.

Apesar destes compostos, existe uma necessidade de inibidores mais eficazes do recetor de ADP plaquetário. Em particular, há uma necessidade de inibidores do recetor de

ADP plaquetário possuindo atividade antitrombótica que sejam úteis na prevenção e/ou tratamento de doenças cardiovasculares, particularmente aquelas relacionadas com trombose.

Além disso, embora a atividade biológica seja um *sine non* para um fármaco eficaz, o composto tem de ser adequado para o fabrico em grande escala e as propriedades físicas do composto podem repercutir-se significativamente na eficácia e custo de um ingrediente ativo formulado. Os sais de compostos ácidos e básicos podem alterar ou melhorar as propriedades físicas de um composto parental. No entanto, estes agentes de formação de sal têm de ser identificados empiricamente pelo químico farmacêutico uma vez que não há qualquer método fidedigno para prever a influência de uma espécie de sal no comportamento de um composto parental nas formas de dosagem. Técnicas de seleção eficazes, que pudessem potencialmente simplificar o processo de seleção, são infelizmente inexistentes (G. W. Radebaugh e L. J. Ravin Preformulation. In, Remington: The Science and Practice of Pharmacy; A. R. Gennaro Ed.; Mack Publishing Co. Easton, Pa., 1995; pp 1456-1457).

Entre os compostos farmacêuticamente úteis existem frequentemente formas amorfas e sólidas cristalinas/polimórficas diferentes de sais. O polimorfismo é a capacidade de qualquer elemento ou composto para cristalizar como mais do que uma espécie cristalina distinta. As propriedades físicas incluindo solubilidade, ponto de fusão/endotermia máxima, densidade, dureza, forma cristalina e estabilidade podem ser muito diferentes para formas diferentes do mesmo composto químico.

As formas sólidas cristalinas e amorfas podem ser caracterizadas por técnicas de dispersão, por exemplo, padrão de difração de raios X, por métodos espectroscópicos, por exemplo, infravermelho, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^{13}C e ^{19}F de estado sólido e por técnicas térmicas, por exemplo, calorimetria de varrimento diferencial ou análise térmica diferencial. Embora as intensidades dos picos nos padrões de difração de raios X de lotes diferentes de um composto possam variar ligeiramente, os picos e as localizações dos picos são característicos para uma forma sólida cristalina ou amorfa específica. Além disso, os métodos de infravermelho, Raman e térmicos têm sido utilizados para analisar e caracterizar formas cristalinas e amorfas sólidas. As formas sólidas e amorfas podem ser caracterizadas por dados do padrão de difração de raios X determinado de acordo com procedimentos que são conhecidos na técnica (ver J. Haleblain, J. Pharm. Sci. 1975 64:1269-1288, e J. Haleblain e W. McCrone, J. Pharm. Sci. 1969 58:911-929). Embora as intensidades dos picos nos padrões de difração de raios X de lotes diferentes dos compostos possam variar ligeiramente, os picos e as localizações dos picos são característicos para uma forma sólida cristalina específica.

O problema que tem de ser resolvido é identificar um sal e forma adequados que (i) possua estabilidade química adequada durante o processo de fabrico, (ii) seja preparado, purificado e recuperado eficientemente, (iii) proporcione solubilidade aceitável em solventes farmacologicamente aceitáveis, (iv) seja adequado para manipulação (por exemplo fluidez e tamanho de partícula) e formulação com decomposição ou alteração insignificante das características físicas e químicas do composto, (v) exiba estabilidade química aceitável na formulação. Além disso,

são muito desejáveis sais e formas que possuam uma percentagem molar elevada do ingrediente ativo, uma vez que minimizam a quantidade de material que tem de ser formulado e administrado para produzir uma dose terapeuticamente eficaz. Estes requisitos frequentemente contraditórios tornam a identificação de sais adequados um problema exigente e importante que tem de ser resolvido pelo especialista farmacêutico antes do desenvolvimento do fármaco poder prosseguir a sério.

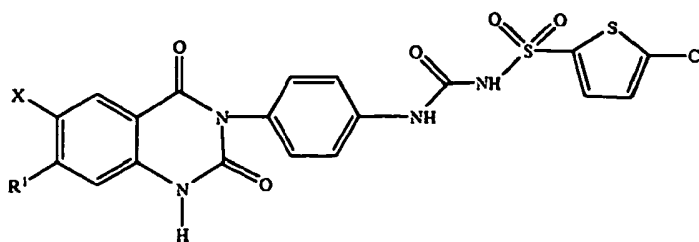
Por conseguinte, há uma necessidade de compostos e sais e formas amorfas e sólidas cristalinas destes compostos da invenção e de um processo eficiente de produção dos compostos, sais e formas sólidas cristalinas dos compostos da invenção. São necessárias soluções para as dificuldades e insuficiências acima antes dos compostos se tornarem eficazes para o tratamento de rotina da trombose.

Os compostos de poliarilo são geralmente muito cristalinos, pouco solúveis em água e hidrófobos, que resulta em dificuldades na preparação de formulações farmacêuticas e em problemas associados à biodisponibilidade. Por conseguinte, foram desenvolvidos esforços para inventar outras formas de compostos da invenção e para investigar as propriedades dos mesmos. Foram inventadas as formas sólidas cristalinas de sais de compostos da invenção. A presente invenção preenche as necessidades acima proporcionando polimorfos e métodos de tratamento e prevenção da trombose, ao mesmo tempo que apresenta um melhor perfil de efeitos indesejáveis.

As WO 03/011872 e US 2002/0025961 descrevem compostos e composições para serem utilizados como inibidores do recetor de ADP plaquetário.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Num aspeto, a presente invenção proporciona compostos possuindo a fórmula (I):



(I)

em que:

R¹ é -NH-CH₃; e

X é F.

A invenção também cobre todos os sais ou hidratos farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I).

Noutro aspeto, a invenção proporciona formas sólidas cristalinas e amorfas dos sais de potássio e sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia.

Noutro aspeto, a invenção proporciona composições farmacêuticas para prevenir ou tratar a trombose e condições relacionadas com trombose num mamífero. As composições contêm uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais compostos de fórmula (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável e um transportador ou excipiente farmacologicamente aceitável. A invenção proporciona ainda um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável para ser utilizado num método

para prevenir ou tratar a trombose e condições relacionadas com trombose num mamífero.

Ainda noutro aspeto, a presente invenção proporciona métodos para preparar um composto de fórmula (I), formas sólidas cristalinas e amorfas do mesmo e composições farmacêuticas para prevenir ou tratar a trombose e condições relacionadas com trombose num mamífero.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Figura 1 proporciona a estrutura de sal de potássio e/ou sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia.

Figura 2a mostra uma difração de raios X (XRPD) da forma sólida cristalina A do di-hidrato de sal de potássio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-clorotiofen-2-il-sulfonilureia.

Figura 2b mostra uma XRPD da forma sólida cristalina A do di-hidrato de 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 mostrando informação sobre os picos.

Figura 3a mostra uma XRPD da forma sólida cristalina B do 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. **Figura 3b** mostra uma XRPD da forma sólida cristalina B do sal de potássio [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-clorotiofen-2-il-sulfonilureia mostrando informação sobre os picos.

Figura 4 mostra uma XRPD da forma amorfo do sal de sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia.

Figura 5 mostra um espectro de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) da forma sólida cristalina A do di-hidrato de 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 .

Figura 6 mostra um espectro de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) da forma sólida cristalina B do di-hidrato de 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 .

Figura 7 mostra o FT-IR de uma forma amorfa do sal de sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia.

Figura 8 mostra o RMN de ^1H da forma sólida cristalina A do di-hidrato de 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 .

Figura 9 mostra o RMN de ^1H da forma sólida cristalina B do 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.

Figura 10 mostra o RMN de ^1H da forma amorfa do sal de sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia.

Figura 11 proporciona os dados de sorção gravimétrica de vapor (GVS) da forma sólida cristalina A do di-hidrato de 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 .

Figura 12a proporciona os dados de sorção gravimétrica de vapor (GVS) da forma sólida cristalina B do di-hidrato de 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. A amostra foi recuperada após a conclusão da experiência de GVS e reanalisada por XRPD. Os resultados (**Figura 12b**) mostram que não houve qualquer alteração de fase ao longo da experiência de GVS. A alteração na intensidade do pico a ca. $5,4^{\circ} 2\theta$ é um efeito de orientação preferida.

Figura 13 proporciona os dados de sorção gravimétrica de vapor (GVS) da forma amorfa do sal de sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-clorotiofen-2-il-sulfonilureia.

Figura 14 proporciona os dados de calorimetria de varrimento diferencial (DSC) da forma sólida cristalina A do di-hidrato de 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 .

Figura 15 proporciona os dados de TGA da forma sólida cristalina A do di-hidrato de 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.

Figura 16 proporciona os dados de DSC da forma sólida cristalina B do 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.

Figura 17 proporciona os dados de TGA da forma sólida cristalina B do 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.

Figura 18 proporciona os dados de DSC da forma amorfa do sal de sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia.

Figura 19 proporciona os dados de TGA da forma amorfa do sal de sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-

hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção envolve compostos de sulfonilureia e formas sólidas cristalinas e amorfas do mesmo, e sua preparação. O 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 tem cristalinidade, estabilidade e pureza excelentes. Os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento e prevenção de trombose e condições relacionadas com trombose indesejadas em mamíferos.

I. Definições

De acordo com a presente invenção e como aqui utilizados, os seguintes termos são definidos com os significados seguintes, a menos que explicitamente especificado de outro modo.

A frase "cerca" como aqui utilizada significa a variação que poderá ser observada nas medições realizadas com instrumentos, amostras e preparações de amostra diferentes. Essa variação pode incluir, por exemplo, as propriedades coligativas nas medições térmicas. A variação típica entre difractómetros de raios X e preparações de amostra diferentes para formas sólidas cristalinas é da ordem de $0,2^\circ 2\theta$. A variação típica para espectrómetros de Raman e IR é da ordem de duas vezes a resolução do espectrómetro. A resolução do espectrómetro utilizada foi de cerca de 2 cm^{-1} .

O termo "solvato" como aqui utilizado significa um composto da invenção ou um seu sal, que inclui ainda uma quantidade estequiométrica ou não estequiométrica de um solvente ligado por forças intermoleculares não covalentes numa

quantidade superior a cerca de 0,3% quando preparado de acordo com a invenção.

O termo "hidrato" como aqui utilizado significa um composto da invenção ou um seu sal, que inclui ainda uma quantidade estequiométrica ou não estequiométrica de água ligada por forças intermoleculares não covalentes. Os hidratos são formados pela associação de uma ou mais moléculas de água com uma das substâncias na qual a água retém o seu estado molecular como H_2O , sendo essa associação capaz de formar um ou mais hidratos.

O termo "anidro" como aqui utilizado significa um composto da invenção ou um seu sal que contém menos de cerca de 3% em peso de água ou solvente quando preparado de acordo com a invenção.

O termo "secagem" como aqui utilizado significa um método de remoção do solvente e/ou água de um composto da invenção, a qual, salvo especificação em contrário, pode ser feita à pressão atmosférica ou sob pressão reduzida e com ou sem aquecimento até o nível de solvente e/ou água contido alcançar um nível aceitável.

O termo "polimorfos" como aqui utilizado significa estruturas cristalinas nas quais um composto pode cristalizar em diferentes arranjos de empacotamento cristalino, os quais têm todos a mesma composição elementar. As diferentes formas cristalinas têm geralmente padrões de difração de raios X, espectros de infravermelho, pontos de fusão/endotermias máximas, densidade, dureza, forma cristalina, propriedades óticas e elétricas, estabilidade e solubilidade diferentes. O solvente de recristalização, a velocidade de cristalização, a

temperatura de conservação e outros fatores podem originar o predomínio de uma forma cristalina.

O termo "forma sólida" como aqui utilizado significa estruturas cristalinas nas quais os compostos podem cristalizar em arranjos de empacotamento diferentes. As formas sólidas incluem polimorfos, hidratos e solvatos, como estes termos são utilizados nesta invenção. As formas sólidas diferentes, incluindo polimorfos diferentes, do mesmo composto exibem padrões de difração de raios X diferentes e espectros diferentes incluindo infravermelho, Raman, e RMN de estado sólido. As propriedades óticas, elétricas, de estabilidade e solubilidade também podem diferir.

O termo "caracterizam" como aqui utilizado significa selecionar dados de uma medição analítica tal como difração de raios X, espectroscopia de infravermelho, espectroscopia Raman e/ou RMN de estado sólido para distinguir uma forma sólida de um composto de outras formas sólidas de um composto.

O termo "mamífero" inclui, sem limitação, humanos, animais domésticos (por exemplo, cães ou gatos), animais de criação (vacas, cavalos ou porcos), macacos, coelhos, ratos e animais de laboratório.

O termo "alquilo" refere-se a grupos alifáticos saturados incluindo grupos de cadeia linear e cadeia ramificada possuindo o número de átomos de carbono especificado, ou se não é especificado qualquer número, possuindo até cerca de 12 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquilo incluem metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo,

isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo e semelhantes.

Os termos "alcoxilo," "alquilamino" e "alquiltio" (ou tioalcoxilo) são utilizados no seu sentido convencional, e referem-se àqueles grupos alquilo ligados ao remanescente da molécula através de um átomo de oxigénio, um grupo amino ou um átomo de enxofre, respetivamente. Para abreviar, o termo alquil C_{1-6} -amino pretende incluir grupos alquilo de cadeia linear, ramificados ou cíclicos ou associações dos mesmos, tais como metilo, etilo, 2-metilpropilo, ciclobutilo e ciclopropilmetilo.

O termo "alquil C_{1-6} -amino" ou "alquil C_{1-6} -amino" como aqui utilizado refere-se a uma unidade amino ligada ao remanescente da molécula, de acordo com o que o azoto está substituído com um ou dois substituintes alquilo C_{1-6} , como definido acima.

Os termos "halo" ou "halogéneo," por si só ou como parte de outro substituinte, significam, salvo indicação em contrário, um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo. Adicionalmente, termos tais como "haloalquilo," destinam-se a incluir mono-haloalquilo e poli-haloalquilo. Por exemplo, o termo "haloalquilo C_{1-4} " pretende incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo e semelhantes.

O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" pretende incluir os sais do composto ativo que são preparados com ácidos ou bases relativamente não tóxicos, dependendo dos substituintes particulares presentes nos compostos aqui descritos. Quando os compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente ácidas, os sais de adição de

base podem ser obtidos pondo em contacto a forma neutra desses compostos com uma quantidade suficiente da base desejada, quer pura ou num solvente inerte adequado. Os exemplos de sais de adição de base farmacêuticamente aceitáveis incluem os derivados de bases inorgânicas tais como os sais de sódio, potássio, lítio, amónio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio e semelhantes. São particularmente preferidos os sais de potássio e sódio. Os sais derivados de bases orgânicas não tóxicas farmacêuticamente aceitáveis incluem os sais de amins primárias, secundárias e terciárias, amins substituídas incluindo amins substituídas naturais, amins cíclicas e resinas básicas de troca iónica, tais como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, diciclo-hexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilenodiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina e semelhantes. As bases orgânicas não tóxicas particularmente preferidas são isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetamina, diciclo-hexilamina, colina e cafeína. Quando os compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente básicas, os sais de adição de ácido podem ser obtidos pondo em contacto a forma neutra desses compostos com uma quantidade suficiente do ácido desejado, quer puro ou num solvente inerte adequado. Os exemplos de sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis incluem os derivados de ácidos inorgânicos como o clorídrico, bromídrico, nítrico, carbónico, mono-hidrogenocarbónico, fosfórico, mono-hidrogenofosfórico, di-hidrogenofosfórico, sulfúrico, mono-hidrogenossulfúrico, iodídrico ou ácidos fosforosos e semelhantes, bem como os sais derivados de ácidos orgânicos relativamente não

tóxicos como o acético, propiônico, isobutírico, malónico, benzóico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, benzenossulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanossulfónico e semelhantes. Também estão incluídos os sais de aminoácidos tais como arginato e semelhantes, e os sais de ácidos orgânicos como os ácidos glucurónico ou galactunórico e semelhantes (ver, por exemplo, Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19; Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs (Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1985)). Certos compostos específicos da presente invenção contêm funcionalidades básicas e ácidas que permitem que os compostos sejam convertidos nos sais de adição de base ou ácido.

As formas neutras dos compostos podem ser regeneradas pondo em contacto o sal com uma base ou ácido e isolando o composto parental de maneira convencional. A forma parental do composto difere das várias formas de sal em certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares, mas em tudo o resto os sais são equivalentes à forma parental do composto para as finalidades da presente invenção.

Os compostos da presente invenção podem existir em formas não solvatadas bem como formas solvatadas, incluindo formas hidratadas. Em geral, as formas solvatadas são equivalentes às formas não solvatadas e destinam-se a estar incluídas no âmbito da presente invenção. Certos compostos da presente invenção podem existir em múltiplas formas cristalinas ou amorfas. Em geral, todas as formas físicas são equivalentes para as utilizações consideradas pela presente invenção e destinam-se a estar no âmbito da presente invenção.

Os compostos da presente invenção também podem conter proporções não naturais de isótopos atômicos em um ou mais dos átomos que constituem esses compostos. Por exemplo, os compostos podem ser marcados radioativamente com isótopos radioativos, tais como por exemplo trítio (^3H), iodo-125 (^{125}I) ou carbono-14 (^{14}C). Todas as variantes isotópicas dos compostos da presente invenção, quer sejam radioativas ou não, destinam-se a estar incluídas no âmbito da presente invenção.

"Propriedade biológica" para os fins aqui significa uma função ou atividade efetora ou antigénica *in vivo* que é direta ou indiretamente realizada por um composto desta invenção que são frequentemente mostradas por ensaios *in vitro*. As funções efetoras incluem ligação ao recetor ou ligando, qualquer atividade enzimática ou atividade moduladora de enzima, qualquer atividade de ligação a transportador, qualquer atividade hormonal, qualquer atividade na promoção ou inibição da adesão de células a uma matriz extracelular ou moléculas da superfície celular, ou qualquer função estrutural. As funções antigénicas incluem posse de um epítopo ou sítio antigénico que é capaz de reagir com anticorpos gerados contra o mesmo.

Como aqui utilizado, o termo "prevenção" refere-se ao tratamento profilático de um doente necessitado do mesmo. O tratamento profilático pode ser conseguido proporcionando uma dose apropriada de um agente terapêutico a um indivíduo em risco de sofrer de uma doença, evitando substancialmente desse modo o início da doença.

Como aqui utilizado, o termo "tratamento" refere-se a proporcionar uma dose apropriada de um agente terapêutico a um indivíduo que sofre de uma doença.

Como aqui utilizado, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade de um agente terapêutico que é suficiente para afetar o tratamento de um indivíduo que sofre de uma doença.

Como aqui utilizado, o termo "condição" refere-se a um estado patológico contra o qual estão a ser utilizados os compostos, composições e métodos da presente invenção.

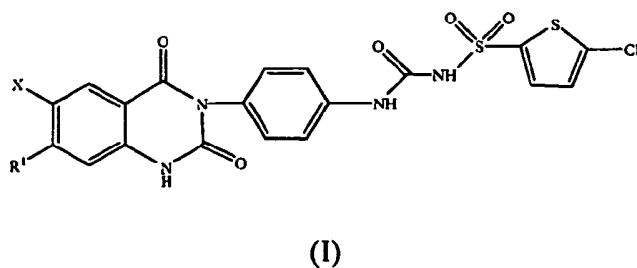
Como aqui utilizado, o termo "doença ou condição mediada por ADP" e semelhantes refere-se a uma doença ou condição caracterizada por uma atividade de ADP menor ou maior do que a normal. A doença ou condição mediada por ADP é uma na qual a modulação do ADP resulta nalgum efeito na condição ou doença subjacente (por exemplo, um inibidor ou antagonista de ADP origina alguma melhoria no bem-estar do doente em pelo menos alguns doentes).

Como aqui utilizado, o termo "amostra de sangue" refere-se a sangue completo colhido de um indivíduo, ou quaisquer frações de sangue incluindo plasma ou soro.

As sínteses aqui descritas podem utilizar racematos, enantiómeros ou diastereómeros como materiais de partida ou intermediários. Os produtos diastereoméricos resultantes dessas sínteses podem ser separados por métodos cromatográficos ou de cristalização, ou por outros métodos conhecidos na técnica. Do mesmo modo, as misturas de produto enantiomérico podem ser separadas utilizando as mesmas técnicas ou por outros métodos conhecidos na técnica.

II. Formas de Realização do Composto da Invenção

A presente invenção refere-se a um composto de fórmula (I):



em que:

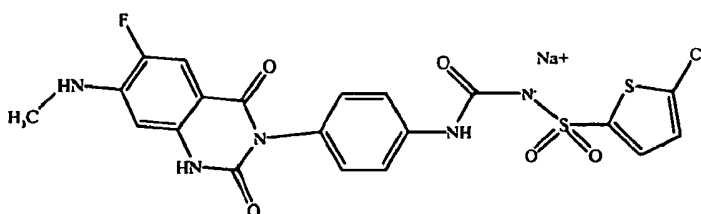
X é F;

R¹ é -NH-CH₃.

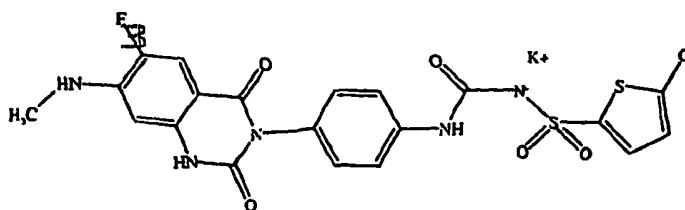
A invenção também cobre todos os sais ou hidratos farmaceuticamente aceitáveis do composto de fórmula I. Os sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados utilizando pelo menos uma base inorgânica ou orgânica incluindo, mas não se limitando a hidreto de potássio, hidróxido de potássio, alcóxidos de potássio, hidreto de sódio, hidróxido de sódio, alcóxidos de sódio e semelhantes.

Um número de compostos específicos encontra-se entre as formas de realização muito preferidas para os compostos de fórmula I, e são proporcionados na Figura 1 e também representados abaixo.

Um grupo de compostos particularmente preferidos da invenção têm a fórmula:



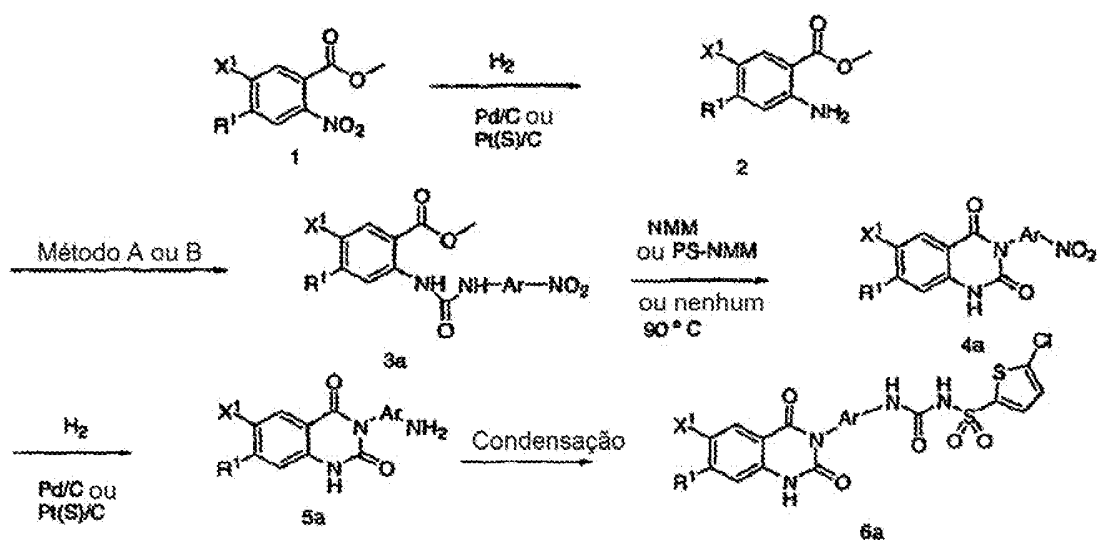
e/ou



III. Preparação de Compostos da Invenção

O Esquema 1 ilustra um método de preparação de certos compostos de fórmula I em que Ar é fenileno e R¹ e X¹ são como descritos acima.

ESQUEMA 1

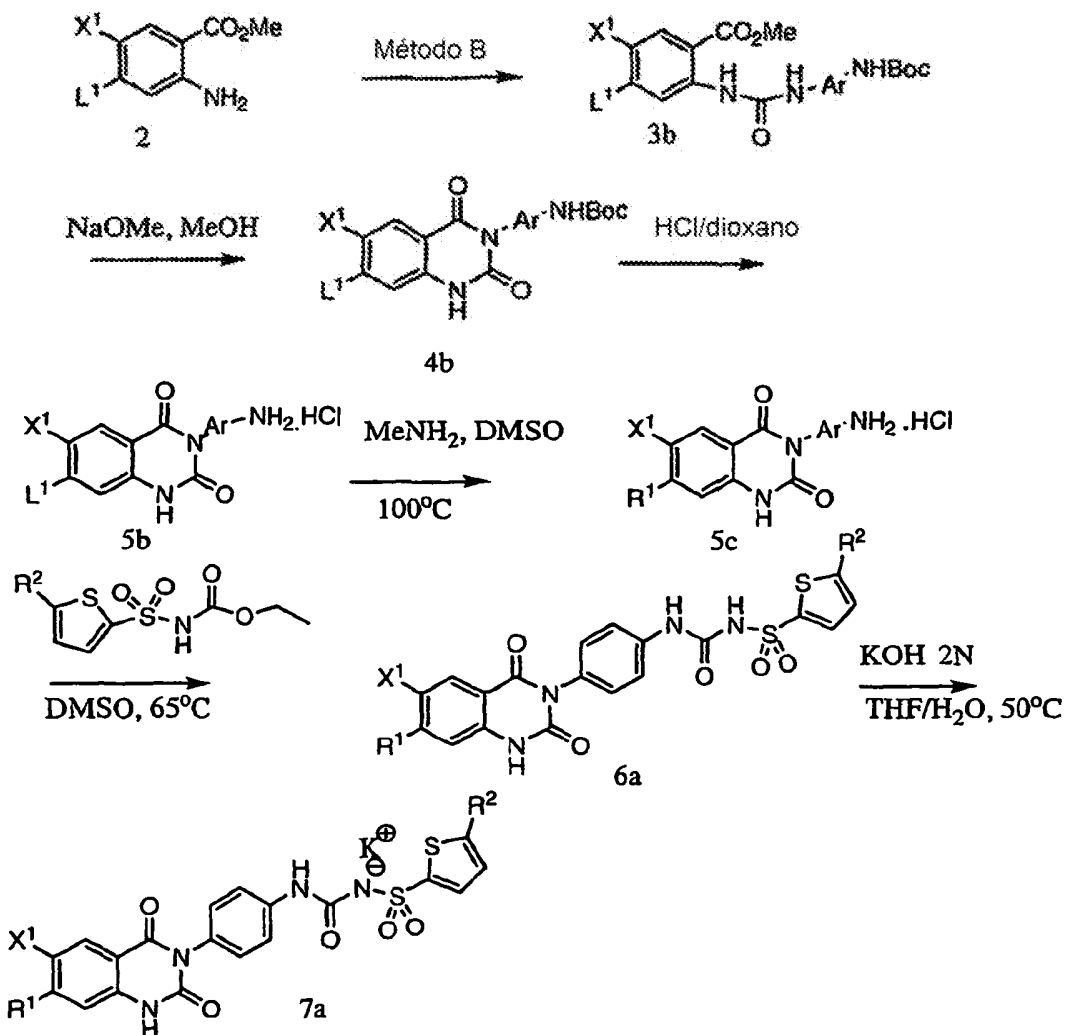


Um composto de fórmula I pode ser preparado reduzindo o composto éster metílico do ácido 2-nitro-benzóico **1** por procedimentos conhecidos de um especialista na técnica para produzir a anilina **2**. (Ver também o pedido de patente publicado US 2002/077486). Por exemplo, um método de redução do grupo nitro pode ser realizado por hidrogenação. A hidrogenação é realizada com um catalisador adequado (por exemplo, Pd a 10%/C ou Pt(s)/C) sob hidrogénio e num solvente apropriado, tipicamente num álcool, preferencialmente etanol à temperatura ambiente. O

tratamento do composto **2** com isocianato de arilo apropriadamente substituído (Método A) proporciona o intermediário de ureia **3a**. Alternativamente, a ureia **3a** pode ser preparada tratando o composto **2** com trifosgênio na presença de uma base tal como trietilamina ou diisopropiletilamina num solvente inerte tal como THF, diclorometano e MeCN a uma temperatura apropriada, preferencialmente a 20 °C, seguida de anilina substituída (Método B). A ureia **3a**, preparada pelo Método A ou Método B tipicamente sem mais purificação, pode ser submetida a fecho de anel induzido termicamente ou com base (tal como N-metilmorfolina NMM ou polistireno-NMM (PS-NMM) para proporcionar a quinazolinadiona **4a**. O grupo nitro do composto **4a** pode ser reduzido por procedimentos conhecidos de um especialista na técnica para produzir um grupo amino livre. Por exemplo, um método de redução pode ser realizado por hidrogenação, com um catalisador adequado (por exemplo, paládio a 10% sobre carvão) num solvente apropriado, tipicamente um álcool. A formação da ligação de sulfonilureia pode ser conseguida tratando o produto anilina reduzido **5a** com uma solução pré-misturada de tiofeno-2-sulfonamida substituída, carbonato de N,N'-dissuccinimidilo e tetrametilguanidina em diclorometano, seguida de tratamento com TFA em diclorometano à temperatura ambiente para proporcionar a sulfonilureia de fórmula I. Alternativamente, a ligação de sulfonilureia pode ser formada fazendo reagir a anilina **5a** e etilcarbamato de 5-cloro-tiofeno-2-sulfonilo em solventes adequados, os quais incluem, mas não se limitam a, tolueno, acetonitrilo, 1,4-dioxano e DMSO.

O Esquema 2 ilustra um método de preparação alternativo dos compostos de Fórmula I em que R¹ é, por exemplo,

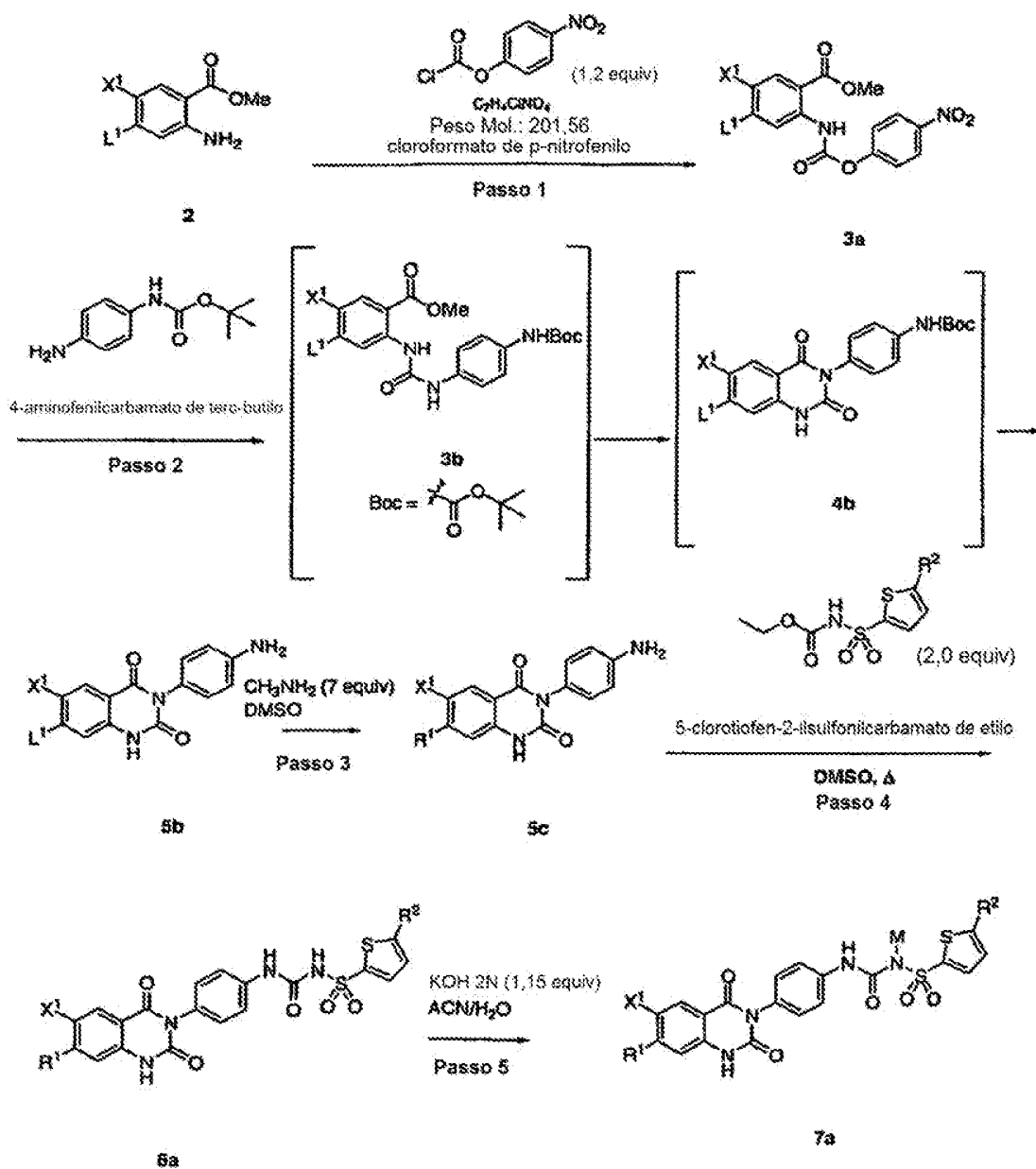
alquilamino e L^1 é halogéneo, alquilsulfonato, haloalquilsulfonato e arilsulfonato.

ESQUEMA 2

A ureia **3b** pode ser preparada tratando o composto **2** com trifosgênio ou cloroformato de p-nitrofenilo na presença de uma base, tal como trietilamina e/ou diisopropiletilamina, num solvente inerte, tal como THF, diclorometano e/ou MeCN, a uma temperatura apropriada, tipicamente a cerca de $20^\circ C$, seguida de tratamento com uma anilina apropriadamente protegida (Método B). A ureia **3b**, tipicamente sem mais purificação, pode ser submetida a fecho de anel induzido com base para proporcionar o intermediário de quinazolinadiona **4b**. o grupo de proteção do composto **4b**

pode ser removido utilizando técnicas correntes apropriadas para o grupo de proteção utilizado. Por exemplo um grupo de proteção BOC pode ser removido tratando o composto **4b** com HCl 4N em dioxano. O fluoro em C-7 do composto **5b** é em seguida substituído por tratamento com metilamina em DMSO a cerca de 120°C para proporcionar a anilina **6a**. A preparação da sulfonilureia **7a** alvo pode ser conseguida tratando a anilina **6a** com etilcarbamato de 5-cloro-tiofeno-2-sulfonilo num solvente apropriado, tal como dimetilsulfóxido, dioxano e/ou acetonitrilo com aquecimento.

O Esquema 3 ilustra um método de preparação alternativa dos compostos de Fórmula I em que R^1 é, por exemplo, alquilamino e L^1 é halogéneo, alquilsulfonato, haloalquilsulfonato e arilsulfonato e M é K.

ESQUEMA 3

A ureia 3a pode ser preparada tratando o composto 2 com cloroformato de p-nitrofenilo, num solvente inerte, tal como THF, diclorometano e/ou MeCN, a uma temperatura apropriada, tipicamente a cerca de 20 °C, seguida de tratamento com uma anilina apropriadamente protegida (Método B). De acordo com a invenção, os compostos de fórmula (I) podem ser ainda tratados para formar sais

farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo **7a**. O tratamento de um composto da invenção com um ácido ou base pode formar, respetivamente, um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável e um sal de adição de base farmaceuticamente aceitável, cada como definido acima. Os vários ácidos e bases inorgânicos e orgânicos conhecidos na técnica incluindo aqueles aqui definidos podem ser utilizados para efetuar a conversão no sal.

Os compostos de fórmula (I) podem ser isolados utilizando técnicas de isolamento e purificação típicas conhecidas na técnica, incluindo, por exemplo, métodos cromatográficos e de recristalização.

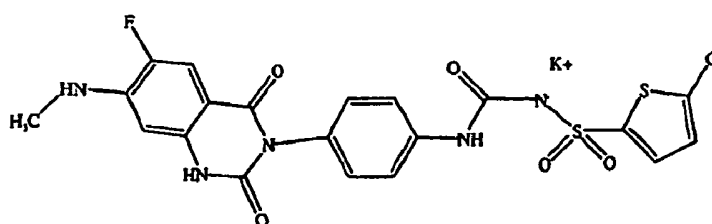
De acordo com a invenção, um composto de fórmula (I) pode ser ainda tratado para formar sais farmaceuticamente aceitáveis. O tratamento de um composto da invenção com um ácido ou base pode formar, respetivamente, um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável e um sal de adição de base farmaceuticamente aceitável, cada como definido acima. Os vários ácidos e bases inorgânicos e orgânicos conhecidos na técnica incluindo aqueles aqui definidos podem ser utilizados para efetuar a conversão no sal.

A invenção também proporciona isómeros, hidratos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis de um composto de fórmula (I). Um composto de fórmula (I) também pode existir em várias formas isoméricas e tautoméricas incluindo sais, hidratos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis de tais isómeros e tautómeros. Por exemplo, enquanto alguns compostos são aqui proporcionados como di-hidratos possuindo duas moléculas de água por molécula do composto de fórmula (I), a presente invenção também proporciona compostos que são anidros, mono-hidratos, tri-hidratos, sesqui-hidratos e semelhantes.

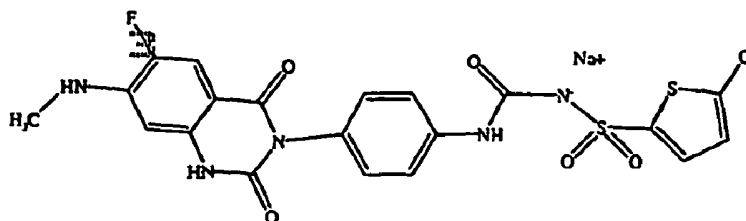
Esta invenção também abrange derivados pró-fármacos dos compostos de fórmula (I). O termo "pró-fármaco" refere-se a um derivado farmacologicamente inativo de uma molécula de fármaco parental que requer biotransformação, quer espontânea ou enzimática, no organismo para libertar o fármaco ativo. Os pró-fármacos são variações ou derivados dos compostos de fórmula (I) desta invenção, os quais têm grupos dissociáveis sob condições metabólicas. Os pró-fármacos tornam-se nos compostos da invenção que são farmaceuticamente ativos in vivo quando sofrem solvólise sob condições fisiológicas ou sofrem degradação enzimática. Os compostos pró-fármacos desta invenção pode ser chamados simples, duplos, triplos, etc., dependendo do número de passos de biotransformação necessários para libertar o fármaco ativo no organismo, e indicando o número de funcionalidades presentes numa forma tipo precursor. As formas de pró-fármaco oferecem frequentemente vantagens de solubilidade, compatibilidade com o tecido ou libertação retardada no organismo do mamífero (Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam (1985); Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, Calif. (1992)). Os pró-fármacos geralmente conhecidos na técnica incluem derivados de ácidos bem conhecidos dos praticantes da técnica, tais como, por exemplo, ésteres preparados por reação dos ácidos parentais com um álcool adequado ou amidas preparadas por reação do composto ácido parental com uma amina, ou grupos básicos feitos reagir para formar um derivado de base acilado. Além do mais, os derivados pró-fármacos desta invenção podem ser combinados com outras características aqui ensinadas para melhorar a biodisponibilidade.

IV. Formas de Realização de Sólidos cristalinos e Amorfos da Invenção e sua Preparação

A presente invenção também proporciona formas sólidas cristalinas e/ou amorfas de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-clorotiofen-2-il-sulfonilureia e processos para a sua preparação e composições farmacêuticas compreendendo estas formas. O sal de potássio tem a fórmula geral seguinte:



e o sal de sódio tem a fórmula geral seguinte:



Ao desenvolver um processo para a produção de um ingrediente farmacêutico ativo (API), dois fatores são de grande importância: o perfil de impurezas e a morfologia cristalina do composto. Os resultados do trabalho de isolamento e cristalização inicial mostraram um perfil de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-clorotiofen-2-il-sulfonilureia de 99,6%. Preferencialmente, o API tem níveis de impurezas abaixo de 0,2% e está na forma sólida cristalina termodinamicamente mais estável. O trabalho de isolamento e cristalização indicou que existiam pelo menos duas formas sólidas cristalinas do 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 (designadas como Forma A e B) e uma forma amorfa do sal de sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia.

As formas sólidas da invenção podem ser descritas por uma ou mais de várias técnicas incluindo difração de raios X, espectroscopia Raman, espectroscopia de IR e métodos térmicos. Além disso, podem ser utilizadas associações dessas técnicas para descrever a invenção. Por exemplo, podem ser utilizados um ou mais picos de difração de raios X combinados com um ou mais picos de Raman para descrever uma ou mais formas sólidas da invenção de uma maneira que a diferencie das outras formas sólidas.

Embora ele caracterize uma forma, não é necessário confiar apenas num padrão de difração ou espectro completo para caracterizar uma forma sólida. Os técnicos médios nas técnicas farmacêuticas sabem que pode ser utilizado um subconjunto de um padrão de difração ou espectro para caracterizar uma forma sólida na condição de que o subconjunto distinga a forma sólida das outras formas que estão a ser caracterizadas. Assim, um ou mais picos de difração de raios X sozinhos podem ser utilizados para caracterizar uma forma sólida. Do mesmo modo, um ou mais picos de IR sozinhos ou picos de Raman sozinhos podem ser utilizados para caracterizar uma forma sólida. Tais caracterizações são feitas comparando os dados de raios X, Raman e IR entre as formas para determinar os picos característicos.

Também podem ser combinados dados de outras técnicas numa tal caracterização. Assim, pode-se confiar em um ou mais

picos de uma difração de raios X e, por exemplo, em dados de Raman ou IR para caracterizar uma forma. Por exemplo, se um ou mais picos de raios X caracterizam uma forma, também se poderia considerar os dados de Raman ou IR para caracterizar a forma. Por exemplo, nas formulações farmacêuticas é por vezes útil considerar os dados de Raman.

Os polimorfos foram identificados utilizando duas condições de cristalização diferentes. (1) A forma cristalina A foi isolada após cristalização do bolo húmido em bruto a partir de metanol e secagem do bolo húmido em bruto para efetuar a remoção do solvente, e (2) a forma sólida cristalina B foi preparada por cristalização a partir de EtOH/H₂O ou por trituração com metanol.

O sal de potássio foi suspenso em metanol e em seguida aquecido até ter sido observada uma solução transparente. Este foi seguido de arrefecimento e o sólido cristalino resultante foi isolado e seco à temperatura ambiente sob pressão reduzida para dar o sólido cristalino morfologicamente distinto sal de potássio/forma A. As figuras 14 e 2 respetivamente mostram o perfil de DSC e o padrão de raios X para o sólido cristalino. A calorimetria de varrimento diferencial (DSC) da Forma A do sal de potássio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia definiu uma fusão de dessolvato a 238 °C. Foi registado um pico de decomposição grande, temperatura de início de aproximadamente 300 °C. No perfil de DSC, a finura da conclusão da fusão a cerca de 246°C é característica.

No padrão de difração de raios X, os picos a cerca de $9,5^\circ$ e $25,5^\circ$ são as características principais do padrão (para uma discussão sobre a teoria de padrões de difração de raios X ver "X-ray diffraction procedures" de H. P. Klug e L. E. Alexander, J. Wiley, New York (1974)). Os picos a cerca de $9,5^\circ$ 2θ e $25,5^\circ$ 2θ caracterizam a Forma A dentro de relação à Forma B, porque a Forma B não tem picos em $0,2^\circ$ 2θ , duas vezes a exatidão aproximada dos picos de difração de raios X, dos dois picos da Forma A. Uma vez que a variação típica em qualquer pico de difração de raios X é da ordem de $0,2^\circ$ 2θ , quando se selecionam picos para caracterizar um polimorfo, devem ser selecionados picos que estão a pelo menos duas vezes esse valor (isto é, $0,4^\circ\theta$) de um pico do outro polimorfo. Assim, num padrão de raios X de um polimorfo particular, um pico que está pelo menos a $0,4^\circ\theta$ de um pico do outro polimorfo é elegível para ser considerado como um pico que é utilizado sozinho ou em conjunto com outro pico para caracterizar esse polimorfo. Os Quadros 1 e 2 identificam os picos principais das Formas A e B. A partir dessa lista, pode verificar-se que o pico a cerca de $25,5^\circ$ 2θ (no quadro listado como $25,478^\circ 2\theta$), quando tomado a um ponto decimal, está afastado mais de $0,2^\circ$ 2θ de qualquer pico nas Formas B. Assim, o pico a cerca de $25,5^\circ$ 2θ pode ser utilizado para distinguir a Forma A da Forma B. O pico a cerca de $9,5^\circ$ 2θ ($9,522^\circ 2\theta$ no Quadro 1) é o pico mais intenso no padrão de difração de raios X da Forma A da Figura 2 e está afastado mais de $0,2^\circ 2\theta$ de qualquer pico na Forma B. Assim, os picos da Forma A a cerca de $9,5^\circ 2\theta$ e $25,5^\circ 2\theta$ caracterizam a Forma A em relação à Forma B. A forma sólida isolada nesta fase do processo continha cerca de 2 moléculas de água para uma molécula de sal.

Quadro 1 Picos de XRPD ($^{\circ}2\theta$) e Dados de Listagem da % de Intensidade da Forma A de Sal de Potássio Ordenados em Tabela a partir da Figura 2b.

Intensidade (%)	Ângulo ($^{\circ}2$-Teta)	valor d (Å)
100,0	9,522	9,28049
35,0	25,478	3,49317
24,2	28,764	3,10110
22,5	27,175	3,27877
20,1	19,090	4,64529
15,2	22,977	3,86744
14,4	24,630	3,61155
13,8	23,987	3,70680
12,3	15,530	5,70104
12,3	18,518	4,78751
12,1	18,146	4,88482
9,5	16,223	5,45912
8,9	13,219	6,69229
8,7	21,040	4,21883
6,8	16,929	5,23304
5,6	4,822	18,31110

Quadro 2 Picos de XRPD ($^{\circ}2\theta$) e Dados de Listagem da % de Intensidade da Forma B de Sal de Potássio Ordenados em Tabela a partir da Figura 3b.

Intensidade (%)	Ângulo ($^{\circ}2$-Teta)	valor d (Å)
100,0	25,087	3,54667
70,4	20,328	4,36505
63,9	24,442	3,63878
52,9	5,339	16,53922
50,9	19,594	4,52687
34,7	26,155	3,40428
30,6	17,37	5,10115
28,6	21,373	4,15387
28,1	14,526	6,09284

Intensidade (%)	Ângulo ($^{\circ}$ 2-Teta)	valor d (Å)
27,6	22,53	3,94319
26,5	9,921	8,90794
26,5	21,729	4,08664
24,9	13,569	6,52011
23,6	15,346	5,76906
22,9	29,478	3,02760
18,9	-10,655	8,29583

A orientação preferida pode afetar as intensidades dos picos, mas não as posições dos picos, nos padrões de XRPD. No caso dos sais de potássio, a orientação preferida tem o efeito mais acentuado na região de ângulos menores. A orientação preferida faz com que alguns picos nesta região sejam diminuídos (ou aumentados). O hábito cristalino não diferencia claramente entre as formas sólidas; foi observada uma variedade de hábitos para cada forma, incluindo agulhas, lâminas, placas e partículas irregulares.

Assim, numa forma de realização, a presente invenção proporciona o 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 em novas formas cristalinas designadas como Forma A e Forma B.

Assim, numa forma de realização, a invenção proporciona o 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 numa forma sólida cristalina, incluindo uma forma substancialmente pura, a qual proporciona pelo menos um de:

- (i) um espectro de infravermelho substancialmente de acordo com a FIG. 5;
- (ii) um padrão de difração de raios X substancialmente de acordo com a FIG. 2; e
- (iii) um varrimento de DSC substancialmente de acordo com a FIG. 14;

aqui designada como Forma A.

Noutra forma de realização, a invenção proporciona o 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 numa forma sólida cristalina, incluindo uma forma substancialmente pura, a qual proporciona pelo menos um de:

- (i) um espectro de infravermelho compreendendo picos de absorção a cerca de 3559, 3389, 3324, 1698, 1623, 1563, 1510, 144,8, 1431, 1403, 1383, 1308, 1269, 1206, 1174, 1123, 1091, 1072, 1030, 987, 939, 909, 871, 842, 787, 780, 769, 747, 718, 701, 690 e 667 cm^{-1} ;
- (ii) um padrão de difração de raios X compreendendo picos a cerca de 9,5 e cerca de 25,5 $^{\circ}2\theta$; e

(iii) uma endotérmica máxima em DSC a cerca de 246 $^{\circ}\text{C}$;
aqui designada como Forma A

Noutra forma de realização, a invenção proporciona um polimorfo cristalino de sal de potássio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-clorotiofen-2-il-sulfonilureia, o qual proporciona

um espectro de infravermelho contendo 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} ; aqui designado como Forma A.

Noutra forma de realização, a invenção proporciona o 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 numa forma sólida cristalina, incluindo uma forma substancialmente pura, a qual proporciona um padrão de difração de raios X compreendendo picos a cerca de 9,5 e cerca de 25,5 $^{\circ}2\theta$ aqui designada como Forma A.

Noutra forma de realização, a invenção proporciona o 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 numa forma sólida cristalina, incluindo uma forma substancialmente pura, a qual proporciona uma endotérmica máxima em DSC de cerca de 246 $^{\circ}\text{C}$; aqui designada como Forma A.

Noutra forma de realização, a invenção proporciona um polimorfo cristalino de sal de potássio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-clorotiofen-2-il-sulfonilureia, o qual proporciona um espectro contendo pelo menos um, mas menos do que as listas de picos acima, aqui designado como Forma A.

As FIG. 16 e 3 mostram, respetivamente, o perfil de DSC e o padrão de raios X para outro sólido cristalino. Estes resultados foram observados quando a água remanescente foi removida. No perfil de DSC, uma transição a cerca de 293 $^{\circ}\text{C}$ é digna de nota, porque a Forma A funde a 246 $^{\circ}\text{C}$. Os picos a

cerca de $20,3^\circ 2\theta$ e $25,1^\circ 2\theta$ no padrão de difração de raios X também caracterizam a Forma B em relação à Forma A, porque a Forma A não tem picos dentro de $0,2^\circ 2\theta$, a exatidão aproximada dos picos de difração de raios X, dos dois picos característicos da Forma B (ver Quadros 1 e 2). A partir dessa lista, pode observar-se que os picos a cerca de $20,3^\circ 2\theta$ e $25,1^\circ 2\theta$ (no Quadro 2 listados como $20,328^\circ 2\theta$ e $25,087^\circ 2\theta$, respetivamente), quando tomados a um ponto decimal, estão afastados mais de $0,2^\circ 2\theta$ de qualquer pico da Forma A. Assim, os picos a cerca de $20,3^\circ 2\theta$ e $25,1^\circ 2\theta$ podem ser utilizados para distinguir a Forma B da Forma A.

Assim, numa forma de realização, a invenção proporciona o 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 numa forma sólida cristalina, incluindo uma forma substancialmente pura, a qual proporciona pelo menos um de:

- (i) um espectro de infravermelho substancialmente de acordo com a FIG. 6;
- (ii) um padrão de difração de raios X substancialmente de acordo com a FIG. 3; e
- (iii) um varrimento de DSC substancialmente de acordo com a FIG. 16; aqui designada como Forma B.

Noutra forma de realização, a invenção proporciona o 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 numa forma sólida cristalina, incluindo uma forma substancialmente pura, a qual

- (i) um espectro de infravermelho 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} ;
- (ii) um padrão de difração de raios X compreendendo picos a cerca de $20,3^\circ 2\theta$ e cerca de $25,1^\circ 2\theta$; e
- (iii) uma endotérmica máxima em DSC a cerca de 293°C ; aqui designada como Forma B.

Noutra forma de realização, a invenção proporciona o 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 numa forma sólida cristalina, incluindo uma forma substancialmente pura, em que o composto proporciona um padrão de difração de raios X compreendendo picos a cerca de $20,3^\circ 2\theta$ e $25,1^\circ 2\theta$; aqui designada como Forma B.

Noutra forma de realização a presente invenção proporciona o sal de sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia numa forma amorfa.

Numa forma de realização, a invenção proporciona uma forma de sal de sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia a qual proporciona pelo menos um de:

- (i) um espectro de infravermelho numa dispersão em óleo mineral substancialmente de acordo com a FIG. 7;

(ii) um padrão de difração de raios X substancialmente de acordo com a FIG. 4; e

(iii) um varrimento de DSC substancialmente de acordo com a FIG. 18; aqui designada como forma amorfa.

Noutra forma de realização, a invenção proporciona uma forma de sal de sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, a qual proporciona um espectro de infravermelho contendo picos de absorção a cerca de 3560, 1711, 1632, 1556, 1512, 1445, 1407, 1375, 1309, 1280, 1227, 1133, 1092, 1032, 987, 905, 781, 770 e 691 cm^{-1} ; aqui designada como forma amorfa.

Noutra forma de realização, a invenção proporciona um polimorfo cristalino de sais de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-clorotiofen-2-il-sulfonilureia, o qual proporciona um espectro contendo pelo menos um, mas menos do que as listas de picos acima, para as formas designadas.

A forma cristalina A do 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 é um di-hidrato que é estável até 15% de humidade relativa (RH) a 25°C mas que re-hidrata a 20% RH a 25 °C. Foi determinado que o polimorfo A do sal de potássio era igualmente estável à forma amorfa do sal de sódio. Não foi observada qualquer alteração na pureza química de qualquer forma salina após uma semana quando em ensaios de estabilidade acelerada a alta temperatura (40 °C) e alta humidade relativa (75% RH). Uma vantagem da forma cristalina A de potássio é que é

menos higroscópica do que a forma amorfa do sal de sódio a qual capta > 15% p/p de água a 40% RH. As Formas A e B são ambas estáveis. A Forma B do sal de potássio é anidra e não higroscópica (difícil de formar uma forma de desidrato) A Forma B do sal de potássio mantém um melhor aspeto físico e propriedades de manuseamento ao longo de um intervalo de tempo mais longo. Um melhoria no aspeto físico de uma forma de dosagem de um fármaco melhora a aceitação pelo médico e doente e aumenta a probabilidade de sucesso do tratamento.

Outras formas de realização da invenção incluem misturas das diferente formas sólidas cristalinas, e da forma amorfa, de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia e seus sais. Tais misturas incluem composições compreendendo pelo menos uma forma sólida ou pelo menos duas formas sólidas selecionadas de Forma A, Forma B e da forma amorfa. Qualquer uma das técnicas analíticas aqui descritas pode ser utilizada para detetar a presença das formas sólidas nessas composições. A deteção pode ser feita qualitativamente, quantitativamente ou semi-quantitativamente, sendo estes termos como utilizados e compreendidos pelos especialistas nas técnicas analíticas de estado sólido.

Nestas análises podem ser utilizadas técnicas analíticas correntes envolvendo padrões de referência. Além disso, esses métodos podem incluir a utilização de técnicas tais como mínimos quadrados parciais em conjunto com uma técnica analítica difrativa ou espectroscópica. Estas técnicas também podem ser utilizadas em composições farmacêuticas da invenção.

V. Preparação de Formas Sólidas Cristalinas e Amorfas da Invenção

Além disso, a presente invenção é dirigida a processos para a preparação de formas sólidas cristalinas e amorfas de sais de potássio e sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia.

As formas sólidas cristalinas e amorfas dos compostos da invenção podem ser preparadas por vários métodos como delineados abaixo. Podem ser utilizados outros procedimentos de cristalização bem conhecidos, assim como modificações dos procedimentos delineados acima.

Noutra forma de realização da presente invenção é proporcionado o 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 numa forma sólida cristalina A, a qual é obtida por pelo menos um de:

- (i) cristalizar o 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 a partir de pelo menos um solvente selecionado do grupo consistindo de etanol, metanol e associações dos mesmos e secar de modo a que o cristal contenha algum solvente; e
- (ii) aquecer o 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 em pelo menos um solvente selecionado do grupo consistindo de etanol, metanol e associações dos mesmos; cristalizar a uma temperatura desde cerca

de 50°C até -10°C e secar até os cristais conterem pelo menos cerca de 0,05% de solvente.

Noutra forma de realização da presente invenção é proporcionado o 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 numa forma sólida cristalina B, a qual é obtida por pelo menos um de:

- (i) aquecer o 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 numa associação solvente de etanol e água; cristalizar a uma temperatura desde cerca de 50°C até -10°C e secar até os cristais conterem menos de 0,05% de solvente; e
- (ii) cristalizar o 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 a partir de uma associação solvente de etanol e água e secar de modo a que o cristal contenha menos de 0,05% de solvente.

Noutra forma de realização da presente invenção é proporcionada uma forma cristalina amorfa do 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 por trituração em isopropanol e secagem.

Noutra forma de realização da presente invenção é proporcionada uma forma cristalina amorfa do sal de sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-

quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia, a qual é obtida por pelo menos um de:

- (i) aquecer o sal de sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia em pelo menos um solvente selecionado do grupo consistindo de isopropanol, acetonitrilo, etanol e associações dos mesmos; e cristalizar a uma temperatura desde cerca de 50°C até -10°C;
- (ii) cristalizar o sal de sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia a partir de pelo menos um solvente selecionado do grupo consistindo de isopropanol, acetonitrilo, etanol e associações dos mesmos; e
- (iii) aquecer o sal de sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia em humidade elevada.

Além disso, a presente invenção é dirigida aos processos descritos acima para a preparação de formas sólidas cristalinas e amorfas de sais de potássio e sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia.

A [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia numa forma sólida cristalina ou amorfa pode ser preparada por vários métodos como se descreve em mais detalhe abaixo nos Exemplos. Os exemplos ilustram, mas não limitam o

âmbito da presente invenção. A [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-clorotiofen-2-il-sulfonilureia em formas sólidas cristalinas ou amorfas pode ser isolada utilizando técnicas de isolamento e purificação típicas conhecidas na técnica, incluindo, por exemplo, procedimentos cromatográficos, de recristalização e outros de cristalização bem como modificações dos procedimentos delineados acima.

VI. Composições Farmacêuticas

Um composto de fórmula (I) de acordo com a invenção pode ser formulado em composições farmacêuticas. Por conseguinte, a invenção também proporciona uma composição farmacêutica para prevenir ou tratar a trombose num mamífero, particularmente aquelas condições patológicas que envolvem a agregação de plaquetas, contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, cada como descrito acima, e um transportador ou agente farmaceuticamente aceitável. Preferencialmente, uma composição farmacêutica da invenção contém um composto de fórmula (I), ou um seu sal, numa quantidade eficaz para inibir a agregação de plaquetas, mais preferencialmente, a agregação dependente de ADP, num mamífero, em particular, um humano. Os transportadores ou agentes farmaceuticamente aceitáveis incluem aqueles conhecidos na técnica e estão descritos abaixo.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser preparadas misturando o composto de fórmula (I) com um transportador ou agente fisiologicamente aceitável. As composições farmacêuticas da invenção podem incluir ainda excipientes, estabilizantes, diluentes e semelhantes e podem ser proporcionadas em formulações de libertação

prolongada ou libertação regulada. Os transportadores, agentes, excipientes, estabilizantes, diluentes e semelhantes aceitáveis para utilização terapêutica são bem conhecidos no campo farmacêutico, e são descritos, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., ed. A. R. Gennaro (1985). Tais materiais são não tóxicos para os recetores às dosagens e concentrações utilizadas, e incluem tampões tais como fosfato, citrato, acetato e outros sais de ácidos orgânicos, antioxidantes tais como ácido ascórbico, péptidos de baixo peso molecular (menos de cerca de dez resíduos) tais como poliarginina, proteínas, tais como albumina de soro, gelatina ou imunoglobulinas, polímeros hidrófilos tais como polivinilpirrolidina, aminoácidos tais como glicina, ácido glutâmico, ácido aspártico ou arginina, monossacáridos, dissacáridos e outros hidratos de carbono incluindo celulose ou seus derivados, glucose, manose ou dextrinas, agentes quelantes tais como EDTA, açúcar-álcoois tais como manitol ou sorbitol, contra-íões tais como sódio e/ou tensioativos não iónicos tais como TWEEN, ou polietileno glicol.

Outras formas de realização da invenção incluem composições farmacêuticas de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-clorotiofen-2-il-sulfonilureia, seus sais e formas, incluindo em quantidades terapêuticamente eficazes da Forma A, Forma B e da forma amorfa. As referidas quantidades de pelo menos uma das referidas formas pode ou não estar em quantidades terapêuticamente eficazes. Tais composições farmacêuticas podem estar na forma de uma composição oral sólida tal como um comprimido ou uma cápsula ou como um pó seco para inalação.

VII. Métodos de Tratamento/Administração

A. Prevenção e tratamento de condições patológicas caracterizadas por trombose indesejada

A presente invenção também se refere a um composto de fórmula (I), sozinho ou como parte de uma composição farmacêutica, para ser utilizado num método para prevenir ou tratar a trombose num mamífero, em particular, um humano. Os compostos de fórmula (I) e as composições farmacêuticas da invenção contendo um composto de fórmula (I) da invenção são adequados para serem utilizados sozinhos ou como parte de um regime de tratamento multi-componente para a prevenção ou tratamento de doenças cardiovasculares, particularmente aquelas relacionadas com trombose. Por exemplo, um composto ou composição farmacêutica da invenção pode ser para utilização como um fármaco ou agente terapêutico para qualquer trombose, particularmente uma indicação trombótica dependente de plaquetas, incluindo, mas não se limitando a, enfarte agudo do miocárdio, angina instável, angina estável crônica, ataques isquémicos transitórios, acidentes vasculares cerebrais, doença vascular periférica, pré-eclampsia/eclampsia, trombose venosa profunda, embolia, coagulação intravascular disseminada e púrpura citopénica trombótica, complicações trombóticas e reestenóticas após procedimentos invasivos, por exemplo, angioplastia, endarterectomia carotídea, cirurgia pós-CABG (enxerto de pontagem coronária), cirurgia de enxerto vascular, colocações de endopróteses e inserção de dispositivos e próteses endovasculares, e estados de hipercoagulabilidade relacionados com predisposição genética ou cancros. Noutros grupos de formas de realização, a indicação é selecionada do grupo consistindo de intervenção coronária percutânea (PCI) incluindo angioplastia e/ou endoprótese, enfarte

agudo do miocárdio (AMI), angina instável (USA), doença coronária (CAD), ataques isquêmicos transitórios (TIA), acidente vascular cerebral, doença vascular periférica (PVD), cirurgias de pontagem coronária, endarterectomia carotídea.

Os compostos e composições farmacêuticas da invenção também podem ser para utilização como parte de um regime de tratamento multi-componente em associação com outros agentes terapêuticos ou de diagnóstico na prevenção ou tratamento de trombose num mamífero. Em certas formas de realização preferidas, os compostos ou composições farmacêuticas da invenção podem ser para coadministração juntamente com outros compostos tipicamente prescritos para estas condições de acordo com a prática médica geralmente aceite tais como agentes anticoagulantes, agentes trombolíticos ou outros antitrombóticos, incluindo inibidores da agregação de plaquetas, ativadores de plasminogénio tecidual, uroquinase, pró-uroquinase, estreptocinase, heparina, aspirina, ou varfarina ou anti-inflamatórios (anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da ciclooxigenase II). A coadministração também pode permitir a aplicação de doses reduzidas dos agentes antiplaqueta e trombolítico e, por conseguinte, minimizar os potenciais efeitos secundários hemorrágicos. Os compostos e composições farmacêuticas da invenção também podem atuar de uma maneira sinérgica para prevenir a reoclusão após uma terapia trombolítica bem sucedida e/ou reduzir o tempo até reperfusão.

Os compostos e composições farmacêuticas da invenção podem ser para utilização in vivo, normalmente em mamíferos tais como primatas, (por exemplo, humanos), ovelhas, cavalos, gado bovino, porcos, cães, gatos, ratas e ratos, ou in

vitro. As propriedades biológicas, como definidas acima, de um composto ou uma composição farmacêutica da invenção podem ser facilmente caracterizadas por métodos que são bem conhecidos na técnica tais como, por exemplo, por estudos *in vivo* para avaliar a eficácia antitrombótica e os efeitos na hemostasia e parâmetros hematológicos.

Os compostos e composições farmacêuticas da invenção podem estar na forma de soluções ou suspensões. Na gestão de distúrbios trombóticos, os compostos ou composições farmacêuticas da invenção também podem estar em formas tais como, por exemplo, comprimidos, cápsulas ou elixires para administração oral, supositórios, soluções ou suspensões estéreis ou administração injetável, e semelhantes, ou incorporados em artigos transformados. Aos indivíduos (tipicamente mamíferos) necessitados de tratamento utilizando os compostos ou composições farmacêuticas da invenção podem ser administradas dosagens que proporcionarão uma eficácia ótima. A dose e método de administração variará de indivíduo para indivíduo e será dependente de fatores tais como o tipo de mamífero a ser tratado, seu género, peso, regime alimentar, medicação simultânea, condição clínica global, o composto particular de fórmula (I) utilizado, a utilização específica para a qual o composto ou composição farmacêutica é utilizada e outros fatores que os especialistas nas técnicas médicas reconhecerão.

B. Quantidade terapeuticamente eficaz

As formulações de dosagem dos compostos de fórmula (I), ou composições farmacêuticas contendo um composto da invenção, a serem utilizadas para administração terapêutica têm de ser estéreis. A esterilidade é facilmente conseguida por filtração através de membranas estéreis tais como membranas

de 0,2 micron ou por outros métodos convencionais. As formulações serão tipicamente conservadas numa forma sólida, preferencialmente numa forma liofilizada. Enquanto a via de administração preferida é a via oral, as formulações de dosagem dos compostos de fórmula (I) ou as composições farmacêuticas da invenção também podem ser administradas por injeção, por via intravenosa (bolus e/ou infusão), subcutânea, intramuscular, colónica, retal, nasal, transdérmica ou intraperitoneal. Também pode ser utilizada uma variedade de formas de dosagem incluindo, mas não se limitando a, supositórios, pastilhas ou pequenos cilindros implantados, aerossóis, formulações de dosagem oral e formulações tópicas tais como pomadas, gotas e adesivos dérmicos. Os compostos de fórmula (I) e composições farmacêuticas da invenção também podem ser incorporadas em formas e artigos tais como implantes, os quais podem utilizar materiais inertes, tais como polímeros biodegradáveis ou silicones sintéticos, por exemplo, SILASTIC, borracha de silicone ou outros polímeros comercialmente disponíveis. Os compostos e composições farmacêuticas da invenção também pode ser administrados na forma de sistemas de administração de lipossoma, tais como vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes e vesículas multilamelares. Os lipossomas podem ser preparados a partir de uma variedade de lípidos, tais como colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

As dosagens terapeuticamente eficazes podem ser determinadas por métodos *in vitro* ou *in vivo*. Para cada composto ou composição farmacêutica particular da presente invenção, podem ser feitas determinações individuais para determinar a dosagem ótima necessária. A gama de dosagens terapeuticamente eficazes será influenciada pela via de administração, os objetivos terapêuticos e a condição do

doente. Para injeção com agulha hipodérmica, pode assumir-se que a dosagem é administrada nos fluidos do corpo. Para outra via de administração, a eficiência de absorção tem de ser determinada individualmente para cada composto por métodos bem conhecidos em farmacologia. Por conseguinte, pode ser necessário para o terapeuta titular a dosagem e modificar a via de administração consoante necessário para obter o efeito terapêutico ótimo. A determinação dos níveis de dosagem eficaz, isto é, os níveis de dosagem necessários para alcançar o resultado desejado, será facilmente determinada por um especialista na técnica. Tipicamente, as aplicações do composto são começadas a níveis de dosagem inferiores, sendo os níveis de dosagem aumentados até ser alcançado o efeito desejado.

A determinação dos níveis de dosagem eficazes, isto é, os níveis de dosagem necessários para alcançar o resultado desejado, isto é, inibição do recetor de ADP plaquetário, será facilmente determinado por um especialista na técnica. Tipicamente, as aplicações de um composto ou composição farmacêutica da invenção são começadas a níveis de dosagem inferiores, sendo os níveis de dosagem aumentados até ser alcançado o efeito desejado. Os compostos e composições da invenção podem ser administrados por via oral numa quantidade eficaz na gama de dosagem de cerca de 0,01 a 1000 mg/kg num regime de doses diárias únicas ou várias divididas. Se é utilizado um transportador farmacêuticamente aceitável numa composição farmacêutica da invenção, tipicamente, cerca de 5 a 500 mg de um composto de fórmula (I) é formulado com um transportador farmacêuticamente aceitável como determinado pela prática farmacêutica aceite incluindo, mas não se limitando a, um veículo, transportador, excipiente, aglutinante, conservante, estabilizante, corante, aroma, etc.

fisiologicamente aceitável. A quantidade de ingrediente ativo nestas composições é de tal forma que é obtida uma dosagem adequada na gama indicada.

C. Administração

As formulações líquidas do composto terapêutico são geralmente colocadas num recipiente possuindo uma porta de acesso estéril, por exemplo, um saco ou frasco de solução intravenosa possuindo uma rolha perfurável por uma agulha de injeção hipodérmica.

Os adjuvantes típicos que podem ser incorporados nos comprimidos, cápsulas, pastilhas e semelhantes são aglutinantes tais como goma-arábica, amido de milho ou gelatina, e excipientes tais como celulose microcristalina, agentes desintegrantes como amido de milho ou ácido algínico, lubrificantes tais como estearato de magnésio, edulcorantes tais como sacarose ou lactose, ou aromatizantes. Quando uma forma de dosagem é um cápsula, além dos materiais acima, elas também podem conter transportadores líquidos tais como água, soro fisiológico ou um óleo gordo. Podem ser utilizados outros materiais de vários tipos como revestimentos ou como modificadores da forma física da unidade de dosagem. As composições estéreis para injeção podem ser formuladas de acordo com a prática farmacêutica convencional. Por exemplo, pode ser conveniente a dissolução ou suspensão do composto ativo num veículo tal como um óleo ou um veículo gordo sintético como oleato de etilo, ou num lipossoma. Podem ser incorporados tampões, conservantes, antioxidantes e semelhantes de acordo com a farmacêutica prática aceite.

D. Terapias de associação

Os compostos da presente invenção também podem ser utilizados em associação com outros agentes terapêuticos ou de diagnóstico. Em certas formas de realização preferidas, os compostos desta invenção podem ser para coadministração conjuntamente com outros compostos tipicamente prescritos para estas condições de acordo com a prática médica geralmente aceite tais como agentes anticoagulantes, agentes trombolíticos ou outros antitrombóticos, incluindo inibidores da agregação de plaquetas, ativadores de plasminogénio tecidual, uroquinase, pró-uroquinase, estreptocinase, heparina, aspirina ou varfarina. Os compostos da presente invenção podem atuar de uma maneira sinérgica para prevenir a reoclusão após uma terapia trombolítica bem sucedida e/ou reduzir o tempo até reperfusão. Estes compostos também podem permitir reduzir as doses dos agentes trombolíticos a serem utilizadas e, por conseguinte, minimizar os potenciais efeitos secundários hemorrágicos. Os compostos desta invenção podem ser para utilização *in vivo*, normalmente em mamíferos tais como primatas, (por exemplo humanos), ovelhas, cavalos, gado bovino, porcos, cães, gatos, ratazanas e ratos, ou *in vitro*.

As preparações e exemplos seguintes são dados para permitir que os especialistas na técnica compreendam mais claramente e coloquem em prática a presente invenção.

VIII. Exemplos

Métodos gerais

O material de partida e reagentes utilizados na preparação destes compostos são geralmente disponíveis a partir de fornecedores comerciais, tais como Aldrich Chemical Co., ou são preparados por métodos conhecidos dos especialistas na

técnica seguindo procedimentos estabelecidos em referências tais como Fieser e Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1967-2004, Volumes 1-22; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 e Suplementos; and Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 2005, Volumes 1-65. Os esquemas reacionais de síntese que se seguem são meramente ilustrativos de alguns métodos através dos quais podem ser sintetizados os compostos da presente invenção e podem ser feitas várias modificações destes esquemas reacionais de síntese e serão intuitivas para um especialista na técnica tendo por referência a divulgação contida neste Pedido.

Os materiais de partida e os intermediários dos esquemas reacionais de síntese podem ser isolados e purificados se desejado utilizando técnicas convencionais, incluindo mas não se limitando a, filtração, destilação, cristalização, cromatografia e semelhantes. Tais materiais podem ser caracterizados utilizando meios convencionais, incluindo constantes físicas e dados espectrais.

Salvo especificação em contrário, as reações aqui descritas são preferencialmente realizadas sob uma atmosfera inerte à pressão atmosférica a uma gama de temperatura de reação desde cerca de -78°C até cerca de 150°C , mais preferencialmente desde cerca de 0°C até cerca de 125°C , e muito preferencial e convenientemente a cerca da temperatura do laboratório (ou ambiente), por exemplo, cerca de 20°C até cerca de 75°C .

Reportando aos exemplos que se seguem, os compostos da presente invenção foram sintetizados utilizando os métodos aqui descritos, ou outros métodos, os quais são bem conhecidos na técnica.

Os compostos e/ou intermediários foram caracterizados por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) utilizando um sistema de cromatografia Waters Alliance com um Módulo de Separação 2695 (Milford, Massa.). As colunas analíticas foram Colunas C-18 SpeedROD RP-18E da Merck KGaA (Darmstadt, Alemanha). Alternativamente, a caracterização foi realizada utilizando um sistema Waters Unity (UPLC) com colunas Waters Acquity UPLC BEH C-18 2,1 mm × 15 mm. Foi utilizada uma eluição gradiente, começando tipicamente com 5% acetonitrilo/95% água e prosseguindo até 95% acetonitrilo ao longo de um período de 5 minutos para o sistema Alliance e 1 minuto para o sistema Acquity. Todos os solventes continham 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA). Os compostos foram detetados por absorção de luz ultravioleta (UV) a 220 ou 254 nm. Os solventes de HPLC foram da EMD Chemicals, Inc. (Gibbstown, NJ). Nalguns casos a pureza foi avaliada por cromatografia em camada fina (TLC) utilizando placas de sílica gel com suporte de vidro, tais como, por exemplo, placas EMD Sílica Gel 60 2,5 cm × 7,5 cm. Os resultados de TLC foram facilmente detetados de modo visual sob luz ultravioleta ou utilizando vapor de iodo bem conhecido e várias outras técnicas de revelação.

A análise por espectrometria de massa foi realizada em um de dois instrumentos de LCMS Agilent 1100 series com acetonitrilo/água como a fase móvel. Um sistema utiliza TFA como o modificador e mede no modo de iões positivos [indicados como MH^+ , $(M+1)$ ou $(M+H)^+$] e o outro utiliza ácido fórmico ou acetato de amónio e mede nos modos de iões positivos [indicados como MH^+ , $(M+1)$ ou $(M+H)^+$] e negativos [indicados como M^- , $(M-1)$ ou $(M-H)^-$].

A análise por ressonância magnética nuclear (RMN) foi realizada em alguns dos compostos com um RMN Varian de 400 MHz (Palo Alto, Calif.). A referência espectral foi TMS ou o desvio químico conhecido do solvente.

A pureza de alguns dos compostos da invenção é avaliada por análise elementar (Robertson Microlit, Madison NJ.).

Os pontos de fusão são determinados num aparelho Laboratory Devices Mel-Temp (Holliston, Massa.).

As separações preparativas foram realizadas utilizando um sistema de cromatografia Sqi6x ou um Sg100c e colunas de sílica gel pré-empacotadas adquiridas todas de Teledyne Isco, (Lincoln, NE). Alternativamente, os compostos e intermediários foram purificados por cromatografia em coluna flash utilizando material de empacotamento de sílica gel (malha 230-400) ou por HPLC utilizando uma coluna de fase inversa C-18. Os solventes típicos utilizados para os sistemas Isco e cromatografia em coluna flash foram diclorometano, metanol, acetato de etilo, hexano, acetona, aquosa hidroxiamina e trietilamina. Os solventes típicos utilizados para a HPLC de fase inversa foram concentrações variáveis de acetonitrilo e água com 0,1% de ácido trifluoroacético.

Instrumental para formas sólidas

1. Espectroscopia de infravermelho com FT (FTIR)

As amostras foram estudadas num Perkin-Elmer Spectrum One munido com um acessório de amostragem Universal ATR e utilizando o software Spectrum V5.0.1. A resolução foi fixada em 4 cm⁻¹ e foram recolhidos 16 varrimentos ao longo

da gama de 4000cm^{-1} a 400cm^{-1} . Software de Controlo e Análise: Spectrum v 5.0.1.

2. Calorimetria de Varrimento Diferencial (DSC)

Os dados de DSC (termogramas) foram recolhidos num TA instruments Q1000 munido de um amostrador automático de 50 posições. O padrão de calibração de energia e temperatura foi índio. As amostras foram aquecidas a uma velocidade de $10^{\circ}\text{C} / \text{min}$ desde 10°C até 250°C . Foi mantida uma purga de azoto a 30mL/min sobre a amostra.

Foi utilizado entre 1 e 3 mg de amostra, salvo indicação em contrário, e todas as amostras foram seladas num vaso de alumínio com um orifício na tampa. Software de controlo: Advantage para Q series v 2.2.0.248, Thermal Advantage Release 4.2.1. Software de análise: Universal Analysis 2000 v 4.1D Build 4.1.0.16

3. Análise termogravimétrica (TGA)

Os dados de TGA (termogramas) foram recolhidos num TA Instrument Q500 TGA com um amostrador automático de 16 posições. As amostras foram aquecidas a uma velocidade de $10^{\circ}\text{C/minuto}$. Foi mantida uma purga de azoto de 100mL/min sobre a amostra.

Tipicamente foi transferido 5-20 mg de amostra para um vaso de alumínio aberto, tarado. Software de controlo: Advantage para Q series v 2.2.0.248, Thermal Advantage Release 4.2.1. Software de análise: Universal Analysis 2000 v 4.1D Build 4.1.0.16

4. XRPD (Difração de Raios X)

Difractómetro Bruker AXS C2 GADDS

Os padrões de difração de raios X para as amostras foram adquiridos num difractómetro Bruker AXS C2 GADDS utilizando radiação $K\alpha$ de Cu (40kV, 40mA), fase XYZ automatizada, microscópio de vídeo de laser para posicionamento automático da amostra e um detetor de área bidimensional HiStar. A ótica de raios X consiste de um espelho multicamada simples Göbel acoplado com um colimador de orifício de 0,3mm.

A divergência do feixe, isto é o tamanho efetivo do feixe de raios X na amostra, era de aproximadamente 4 mm. Foi utilizado um modo de varrimento contínuo θ - θ com uma distância da amostra até ao detetor de 20 cm, o que dá uma gama efetiva 2θ de $3,2^\circ$ - $29,8^\circ$. Um tempo de exposição típico de uma amostra foi de 120s.

As amostras analisadas sob condições ambientais foram preparadas como espécimes em placa plana utilizando pó como recebido, sem triturar. Aproximadamente 1-2 mg da amostra foi ligeiramente prensado numa lâmina de vidro para obter um superfície plana. Software de controlo: GADDS para WNT v 4.1.16. Software de análise: Diffrac Plus Release 3 EVA v 9.0.0.2

5. Estudos Gravimétricos de Sorção de Vapor (GVS)

As isotérmicas foram recolhidas num analisador de sorção de humidade Hiden IGASorp utilizando o software CFRSorp. Os tamanhos de amostra foram tipicamente de ca. 10 mg. Foi realizada uma isotérmica de adsorção/dessorção de humidade como delineado abaixo. As amostras foram carregadas e descarregadas à humidade e temperatura do laboratório (ca. 40% RH, 25°C). O ensaio de isotérmica padrão foi um único ciclo que começou a 40% RH. A humidade foi escalonada como se segue: 40, 50, 60, 70, 80, 90, 85, 75, 65, 55, 45, 35,

25, 15, 5, 0, 10, 20, 30, 40. Software de Controlo e Análise: IGASorp Controller v 1.10, IGASorp Systems Software v 3.00.23.

6. RMN de ^1H

Os espetros foram recolhidos num Bruker 400MHz munido de amostrador automático. As amostras foram preparadas em d_6 -DMSO.

7. Análise da Pureza

A análise da pureza foi realizada num sistema Agilent HP1100 munido de um detetor de matriz de díodos.

Método: Gradiente

Detalhes da coluna: Betabasic C18, $5\mu\text{m}$, $150 \times 4,6\text{mm}$

Temperatura da coluna: 25°C

Volume de injeção: $5\mu\text{L}$

Caudal mL/min : $0,8\text{mL/min}$

Comprimento de onda de deteção: 325nm

Fase A: $0,1\%$ v/v de ácido fórmico aquoso

Fase B: Acetonitrilo: água 90:10 com $0,1\%$ v/v de ácido fórmico

Quadro 3: Programa da fase móvel.

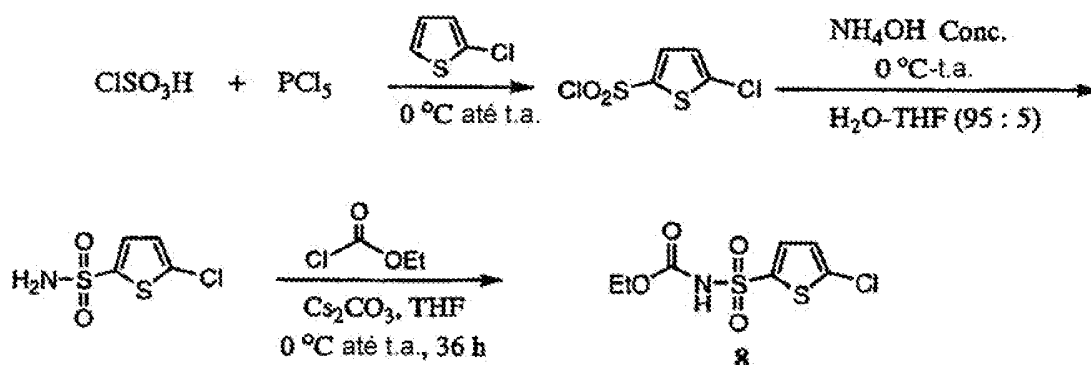
Tempo/Min	%A	%B
0	90	10
2	90	10
17	10	90
21	10	90
21,3	90	10
25	90	10

Quadro 4:

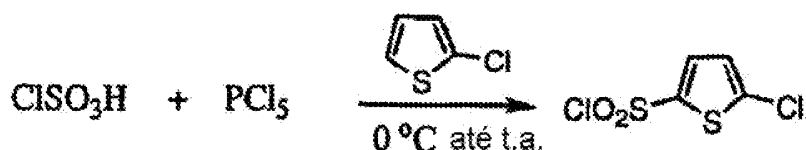
	sal de potássio	sal de sódio
--	-----------------	--------------

	sal de potássio	sal de sódio
Pureza	99,4% (a/a)	99,4% (a/a)
Impurezas		
Picos individuais $\geq 0,1$ % (a/a)	% (a/a)	% (a/a)
RRT = 0,57	0,14	0,11
RRT = 1,08	0,15	0,18
Total dos picos $<0,1$ % (a/a)	0,3	0,3

Exemplo 1: Síntese do intermediário carbamato de sulfonilureia (8)



Passo 1 - Preparação de cloreto de 5-clorotiofeno-2-sulfonilo:

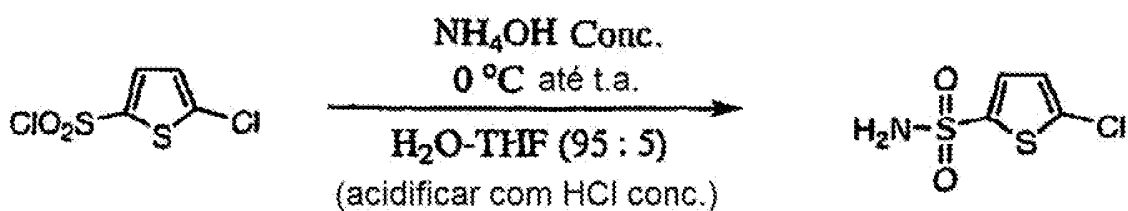


O seguinte procedimento foi adaptado de C. A. Hunt, *et al.* J. Med. Chem. 1994, 37, 240-247. Num balão R.B. de três tubuladuras, munido de um agitador mecânico, um condensador de ar, um funil de carga, e um tubo de proteção de humidade, foi colocado ácido clorossulfônico (240 mL, 3,594 mol). Sob agitação, foi adicionado PCl_5 (300 g, 1,44 mol, 0,40 equiv) em porções, ao longo de ca. 45 min. Durante a adição, libertou-se vigorosamente um grande volume de HCl gasoso, mas a temperatura da mistura não subiu significativamente ($<40\text{ } ^\circ\text{C}$). Na altura em que tinha sido adicionado todo o PCl_5 , obteve-se uma solução amarela pálida, quase transparente, com apenas alguns pedaços de sólido de PCl_5 a flutuar na suspensão. Foi agitada até parar a libertação de gás (0,5 h).

Em seguida, o recipiente reacional foi arrefecido em gelo, e foi adicionado 2-cloro-tiofeno (66,0 mL, 0,715 mol) através do funil de carga, ao longo de 1,0 h. Com a adição das primeiras gotas de 2-Cl-tiofeno, a mistura ficou púrpura escuro e pela altura em que todo o tiofeno tinha sido adicionada, obteve-se uma solução púrpura escura. Durante a adição, libertou-se continuamente HCl gasoso, a uma velocidade lenta. A mistura reacional foi então agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro.

Em seguida a mistura, solução púrpura escura transparente, foi adicionada gota a gota a gelo triturado (3 L), ao longo de 0,5 h. Ao adicionar ao gelo, a cor púrpura desapareceu instantaneamente, a emulsão fina incolor foi agitada mecanicamente à temperatura ambiente durante ca. 15 h. Em seguida, a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 300 mL). O extrato de CH_2Cl_2 combinado foi lavado com água (1x 200 mL), NaHCO_3 saturado (1x 250 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 100 mL), seco (Na_2SO_4) e concentrado num evaporador rotativo para produzir o produto em bruto como uma cola amarela pálida, que mostrou uma tendência para solidificar, produzindo uma massa semissólida. Esta foi em seguida purificada por destilação em alto vácuo (p.e. 110-112°/12mm) para produzir 135,20 g (88%) do composto em epígrafe como um semissólido incolor/amarelo pálido.

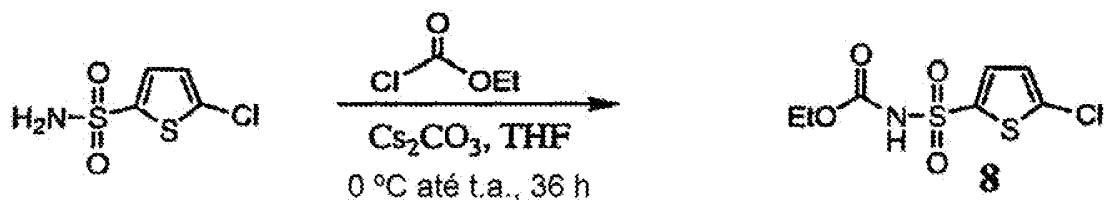
Passo 2 - 5-clorotiofeno-2-sulfonamida:



O seguinte procedimento foi adaptado de C. A. Hunt, *et al.* J. Med. Chem. 1994, 37,240-247. Num balão R.B. de três tubuladuras, munido de um agitador mecânico, foi colocado NH_4OH conc. (500 mL, 148,50 g NH_3 , 8,735 mol NH_3 , 13,07 equiv NH_3). O balão foi arrefecido em gelo e foi adicionado cloreto de 5-clorotiofeno-2-sulfonilo (145,0 g, 0,668 mol), em porções ao longo de 0,5 h (é um sólido de baixa fusão e foi fundido aquecendo, o qual foi então convenientemente adicionado através de uma pipeta de polietileno de diâmetro largo). O cloreto de sulfonilo solidifica imediatamente no balão reacional. Depois de todo o cloreto de sulfonilo ter sido adicionada, o balão contendo-o foi lavado com THF (25 mL) e este também foi transferido para o recipiente reacional. Em seguida, a suspensão viscosa foi agitada à temperatura ambiente durante ca. 20 h. No final deste tempo, a mistura reacional era ainda uma suspensão mas de uma textura diferente.

Em seguida, a mistura foi arrefecida em gelo, diluída com H_2O (1,5l) e acidificada com HCl conc. até pH ca. 3. O produto sólido foi recolhido por filtração utilizando um funil Buchner, lavado com água fria e seco ao ar para proporcionar o composto em epígrafe como um sólido incolor, 103,0 g (78%). MS (M-H): 196,0; 198,0

Passo 3 - 5-Clorotiofen-2-ilsulfonilcarbamato de etilo:

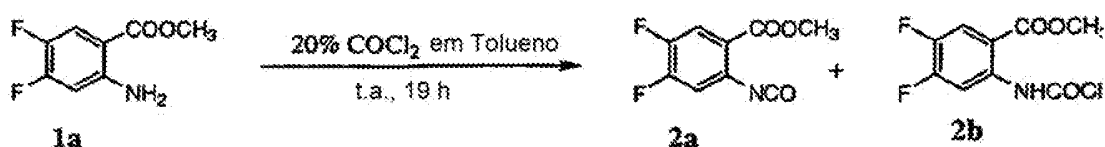


Um balão R.B. de 3 tubuladuras de 2 L, munido de um agitador mecânico e um funil de carga, foi carregado com sulfonamida (60,0 g, 303,79 mmol) e Cs_2CO_3 (200 g, 613,83

mmol, 2,02 equiv) em THF (900 mL). A solução transparente foi arrefecida em gelo e foi adicionado cloroformato de etilo (70,0 mL, 734,70 mmol, 2,418 equiv) ao longo de ca. 30 min. A suspensão viscosa foi então agitada à temperatura ambiente durante ca. 36 h.

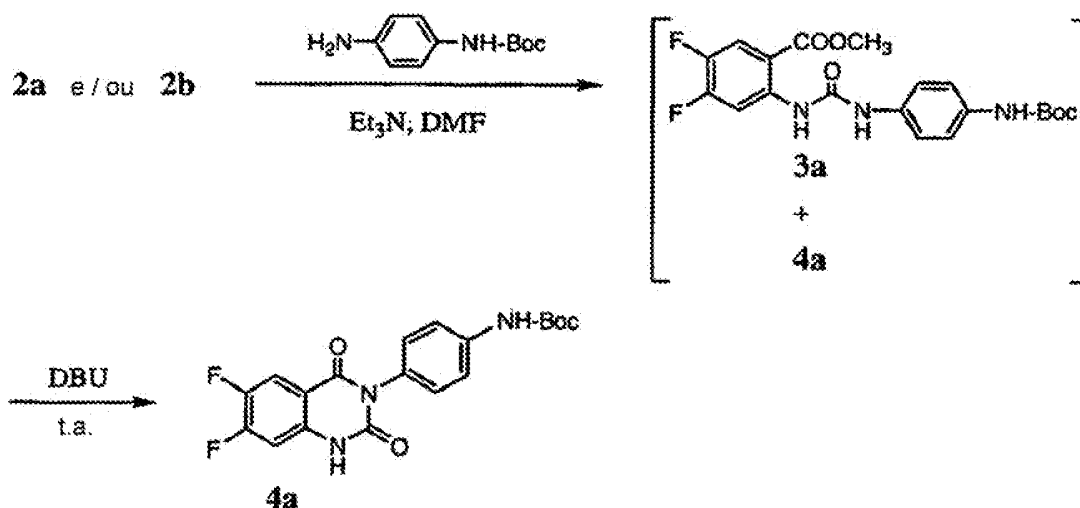
Em seguida, a mistura foi diluída com água (200 mL) para produzir uma solução transparente incolor, a qual foi concentrada num evaporador rotativo até um terço do seu volume. Esta foi então diluída com AcOEt (250 mL), arrefecida em gelo e acidificada com HCl 6N até pH ca. 1. A mistura bifásica foi transferida para uma ampola de decantação, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi novamente extraída com 2 x 75 mL de AcOEt. O extrato orgânico combinado foi lavado com água/solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2 x 50 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 50 mL), seco sobre Na₂SO₄ e concentrado para produzir o composto em epígrafe como um óleo ligeiramente corado. Este foi purificado por filtração através de um tampão de sílica gel. O produto em bruto foi aplicado a um tampão de sílica gel num funil sinterizado em AcOEt e em seguida foi eluído com AcOEt (1 litro). A concentração do filtrado de AcOEt proporcionou o composto em epígrafe 8 como um sólido incolor, 71,28 g (87%). MS (M-H): 268,0; 270,0. RMN de ¹H (DMSO): δ 7,62 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,10 (q, 2H), 1,16 (t, 3H).

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



Passo 1

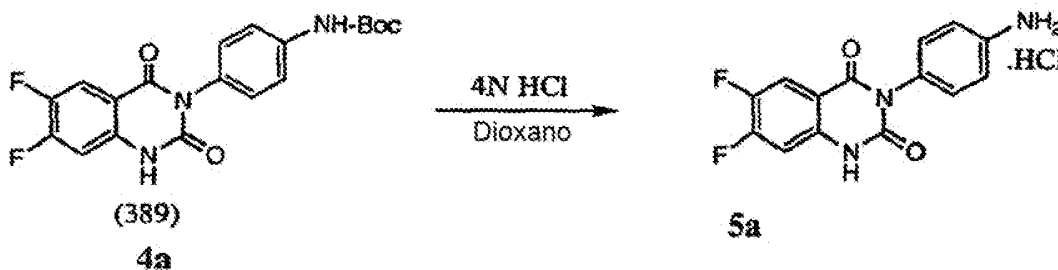
Anilina **1** (RMN de ^1H (DMSO): δ 7,58 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H); 6,0 g, 32,085 mmol) foi colocada num balão de fundo redondo de 500 mL e foi adicionado fosgênio a 20% em tolueno (175 mL, 332,50 mmol, 10,36 equiv). A suspensão algo pegajosa resultante foi então agitada magneticamente de um dia para o outro à temperatura ambiente resultando numa solução incolor, transparente. Foi retirada uma alíquota, seca com corrente de árgon, desativada com MeOH e analisada por RP-HPLC/MS para mostrar que não havia anilina **1** por reagir e havia a formação limpa do isocianato **2a** e/ou cloreto de carbamoílo **2b** como analisado como o seu carbamato de metilo. A mistura foi concentrada primeiro por evaporação rotativa e em seguida sob alto vácuo para produzir 6,76 g (99% de rendimento) do isocianato **2a** e/ou cloreto de carbamoílo **2b** como um sólido incolor solto.

**Passo 2**

Num balão R.B. de 500 mL foi colocado N-Boc-1, 4-fenilenodiamina (6,22 g, 29,866 mmol, 1,20 equiv) em DMF (100 mL). Foi introduzida trietilamina (5,30 mL, 38,025 mmol, 1,52 equiv) com uma seringa. Em seguida, a solução

castanha escura, transparente foi tratada com uma solução do isocianato **2a** (5,30 g, 24,88 mmol) e/ou cloreto de carbamoílo **2b** em DMF (50 mL), gota a gota, ao longo de 15 minutos. Depois da adição ter terminado, resultou uma mistura ligeiramente turva, a qual foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Foi analisada uma alíquota, após desativação com MeOH, para mostrar que não havia isocianato por reagir e havia a formação limpa da ureia, **3a**, e quinazolina-1,3-diona, **4a**, numa proporção de ca. 2,5: 1. MS (M-H): 388,0.

Foi então adicionado DBU (3,75 mL, 25,07 mmol, ca. 1,0 equiv) com uma seringa, gota a gota, ao longo de 5 minutos, resultando numa solução castanha escura transparente. Esta foi agitada à temperatura ambiente durante 3,0 h, resultando numa mistura turva. A análise por HPLC mostrou que não havia ureia **3a** e havia a formação limpa da quinazolina-1,3-diona **4a**. A mistura reacional foi concentrada num evaporador rotativo para produzir o produto em bruto como um sólido. Este foi seco sob alto vácuo e em seguida triturado com CH₂Cl₂/H₂O (5:1) para produzir 8,40 g de **4a** como um sólido quase incolor (87% de rendimento). RMN de ¹H (DMSO): δ 9,39 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,98 (dd, 1H), 1,48 (s, 9H).

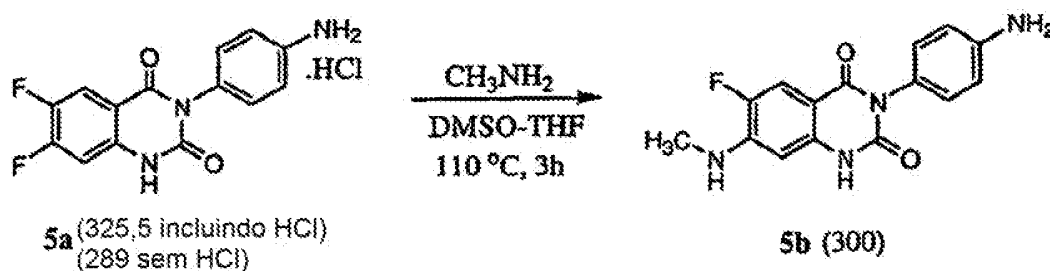


Passo 3

A N-Boc-anilina **4a** (4,0g, 10,28 mmol) foi colocada num balão de fundo redondo e foi adicionado HCl 4N em dioxano

(50,0 mL, 200 mmol, 19,40 equiv). A suspensão espessa, insignificamente solvatada foi agitada à temperatura ambiente durante 5,0 h. A HPLC não mostrou qualquer material de partida e a formação limpa da anilina **5a**. A mistura foi então concentrada num evaporador rotativo para produzir o produto em bruto. O sólido assim obtido foi triturado com CH_2Cl_2 para produzir 3,22g de **5a** puro como um sólido quase incolor (96% de rendimento). MS (M-H): 290,3. RMN de ^1H (DMSO): δ 11,75 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,21 (dd, 1H).

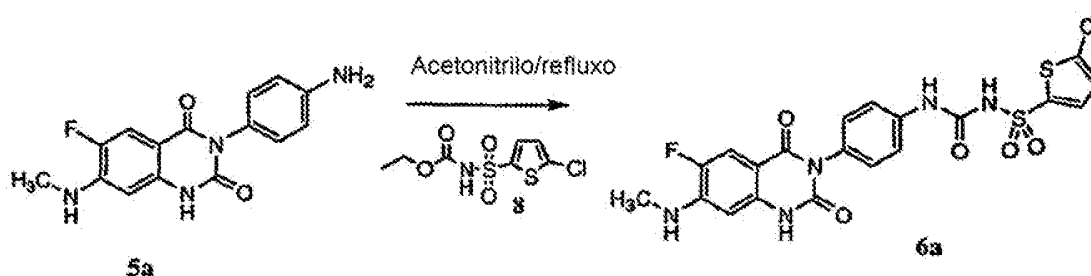
Passo 4



O composto difluorado **5a** (1,0g, 3,072 mmol) foi colocado num tubo com tampa de rosca selado. Foi adicionado DMSO (20 mL), seguido de metilamina (2,0M em THF) (15,0 mL, 30 mmol, 9,76 equiv), resultando numa solução transparente. Esta foi em seguida aquecida num banho de óleo até 110 °C durante 3h. A HPLC não mostrou qualquer **5a** por reagir e mostrou a formação limpa de **5b**. A mistura foi então arrefecida até à temperatura ambiente, todo o MeNH_2 e THF foram evaporados, e o resíduo foi diluído com 100 mL de água para precipitar **5b**. Depois de agitar durante ca. 2 h à temperatura ambiente, o sólido incolor foi recolhido por filtração através de um funil de Buchner e lavado com H_2IO (100 mL) e seco ao ar. A análise por HPLC deste sólido mostrou que era puro e desprovido de qualquer DBU. Este sólido foi ainda purificado por trituração com Et_2O , e em seguida CH_2Cl_2 como

na via anterior para esta anilina para dar 875 mg do composto em epígrafe (95% de rendimento). MS (M+1) 301,2. RMN de ^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 5 - Síntese de 1-(5-clorotiofen-2-ilsulfonil)-3-(4-(6-fluoro-7-(metilamino)-2,4-dioxo-1,2-di-hidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)ureia (7a):



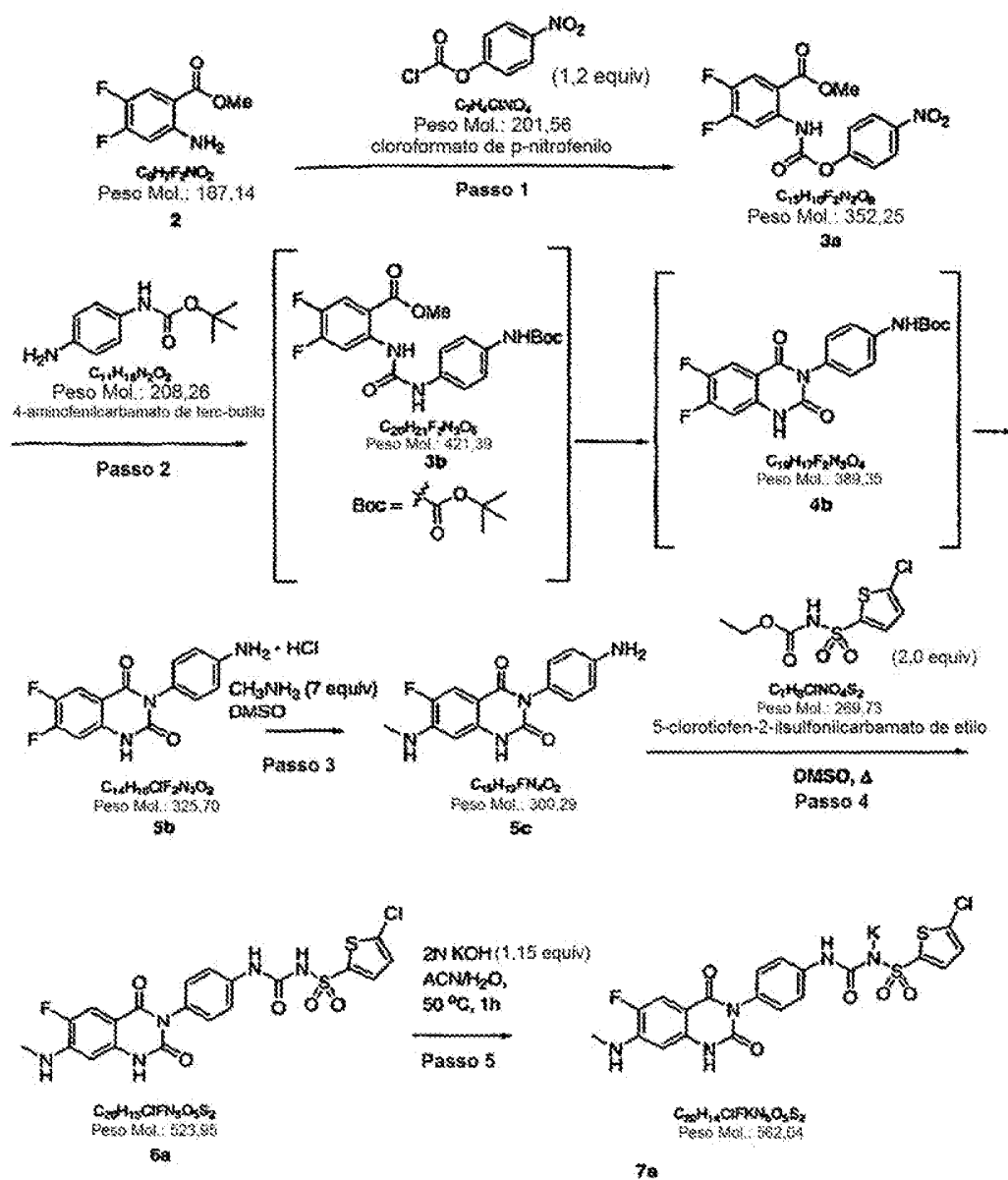
A mistura reacional compreendendo a anilina (16,0 g, 53,33 mmol) e carbamato de etilsulfonilo (28,77g, 106,66 mmol, 2,0 equiv) em CH_3CN (1300 mL) foi aquecida a refluxo durante 36h. Durante este tempo, a mistura reacional permaneceu como uma suspensão viscosa. A análise por HPLC mostrou uma reação limpa e <1% de anilina por reagir. A suspensão viscosa foi arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada através de um funil de Buchner. O produto sólido incolor foi ainda lavado com CH_3CN (3 × 40 mL). A HPLC do filtrado mostrou a presença de apenas uma quantidade vestigial do produto desejado, sendo a maior parte o carbamato em excesso. O produto em bruto foi então triturado com CH_2Cl_2 (400 mL) e o produto sólido quase incolor foi recolhido por filtração através de um funil de Buchner: Rendimento, 25,69 g (92%). MS (M+1): 524,0; 526,0. RMN de ^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).

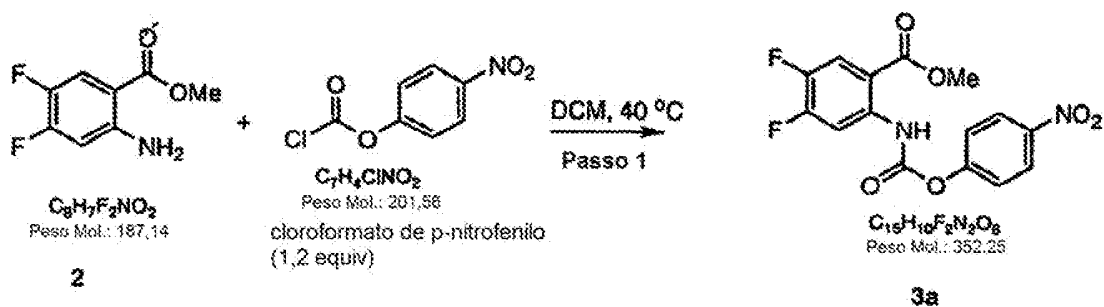
Exemplo 3: [4-(6-cloro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia (6b)

O composto do Exemplo 3 é sintetizado como descrito para o Exemplo 2 (Passo 1-5) à exceção de se partir de 2-amino-5-cloro-4-fluorobenzoato de metilo, o qual foi sintetizado por redução de 2-nitro-5-cloro-4-fluorobenzoato de metilo com Pt(S)C .

Exemplo 4: Síntese de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia (6a) e sal (7a)

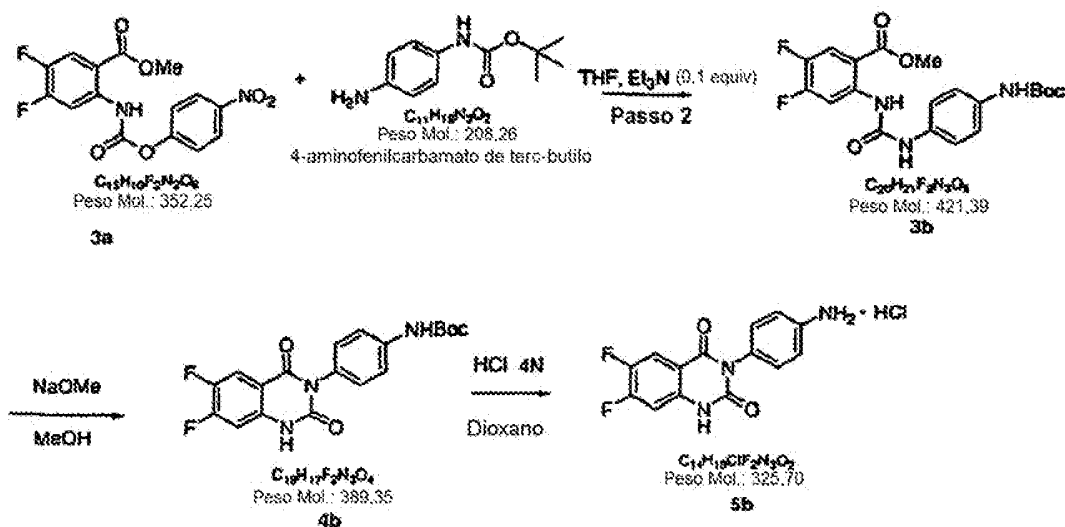


Passo 1:



2-Amino-4,5-difluorobenzoato de metilo [2] (38 Kg, 1,0 eq) e diclorometano (560 Kg, 8X, ACS >99,5%) foram carregados num reator PP1-R1000 (reator GL de 2000L). A mistura reacional foi agitada durante 5 min. Foi adicionado cloroformato de 4-nitrofenilo (49,1 Kg, 1,2 equiv) no reator PP1-R2000 (200L) seguido de diclorometano (185Kg) e o conteúdo foi agitado durante 5 min. Depois de pressurizar o reator de 200L a solução de cloroformato de 4-nitrofenilo foi transferida para o reator de 2000L contendo a solução de diclorometano [2]. A mistura reacional foi aquecida a 40 ± 5 °C (refluxo) sob purga azoto gasoso durante 3 h. A análise por TLC representativa confirmou que a reação estava concluída (TLC durante o processo, nenhum composto 2 remanescente; CHCl₃-MeOH 99:1). A solução foi arrefecida até 30 °C e foram destilados 460 Kg de diclorometano sob vácuo. O reator de 2000L 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 filtro GF Nutsche revestido com uma folha de papel de filtro T-515 LF Typar e uma folha de papel de filtro Mel-Tuf 1149-12. O bolo de filtração foi lavado com 20 Kg de hexanos e seco em vácuo a 35°C até peso constante. O produto seco foi descarregado (70,15 Kg) com 98% de rendimento. O produto foi confirmado através de análise por RMN de ¹H e TLC.

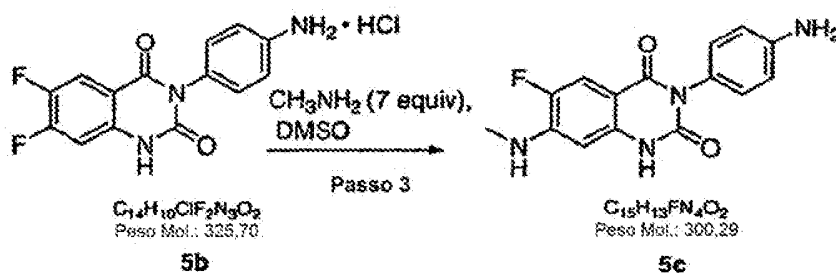
Passo 2. Síntese de cloridrato de 3-(4-aminofenil)-6,7-difluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona, composto 5b



O reator PP1-R1000 (reator GL de 2000L) foi carregado com **3a** (64,4 Kg, 1,0 eq), tetra-hidrofurano anidro (557 Kg) e trietilamina (2,2 Kg, 0,1 equiv). A linha de carga do reator GL de 2000L foi lavada com tetra-hidrofurano (10 Kg). O conteúdo do reator foi agitado durante 25 min. durante esse período foi obtida solução completa. O reator PP1-R2000 (reator HP de 200L) foi carregado com N-Boc-p-fenilenodiamina (38 Kg, 1,0 equiv), tetra-hidrofurano (89 Kg) e agitado durante 30 min. até ser obtida uma solução total. O conteúdo do reator HP de 200L foi transferido para o reator GL de 2000L contendo o composto **3a** e em seguida aquecido a 65 ± 5 °C durante 2 h. A reação foi considerada completa por HPLC depois de confirmado o desaparecimento do material de partida **3a** (especificação no processo < 1%). O conteúdo do reator GL de 2000L foi arrefecido até 20 ± 5 °C e em seguida carregado com metóxido de sódio (solução em metanol a 25%, 41,5 Kg, 1,05 equiv.) ao longo de 20 min. mantendo a temperatura abaixo de 30 °C. As linhas de carga foram lavadas com tetra-hidrofurano (10 Kg). O conteúdo foi agitado a 25 ± 5 °C. durante 4 h. A análise por HPLC no processo confirmou a conclusão da reação quando a quantidade de composto **3b** remanescente na mistura reacional

é < 1%. A esta mistura reacional foi adicionada água de processo filtrada (500 Kg) e o conteúdo do reator GL de 2000L destilado sob vácuo para o recetáculo GL de 200L limpo até ser destilado 300 Kg de solvente. Os sólidos obtidos foram filtrados utilizando filtro GL Nutsche e lavados com água de processo filtrada até a cor do sólido do composto **4b** ser branca a acinzentada. O reator GL de 2000L é carregado com composto **4b** húmido do bolo de filtração, dioxano (340 Kg) e o conteúdo agitado durante 1 h. O sólido filtrante obtido foi filtrado através de filtro GL Nutsche com uma folha de papel de filtro T-515 LF Typar; O bolo sólido foi seca sob uma corrente gasosa durante 2 h e em seguida carregado com dioxano (200 Kg) no reator GL de 2000L. O conteúdo foi agitado durante 10 min. e em seguida carregado com HCl 4 N em dioxano (914 Kg) ao longo de 3 h e mantendo a temperatura interna abaixo de 30 °C. A linha de carga foi lavada com mais dioxano (10Kg) e o conteúdo do reator foi agitado durante 6 h a 25 ± 5 °C. A conclusão da reação é seguida por HPLC (o composto 4 de controlo do processo é < 1% na mistura reacional) durante a conversão do composto 4b no composto 5b. O conteúdo do reator foi arrefecido até 5 ± 5 °C durante 2 h e o sólido obtido foi filtrado através de filtro GL Nutsche seguido de lavagem com dioxano (50 Kg). O bolo de filtração foi seco sob uma corrente com 8 ± 7 psig de azoto durante 30 min. e a pureza foi analisada por HPLC. O sólido filtrado foi seco até peso constante na estufa de vácuo a 45 °C durante 48 h. O composto 5b (65,8 Kg, rendimento efetivo 110,6%) foi descarregado e analisado através de análise por RMN de ¹H e HPLC. RMN de ¹H (DMSO): δ 11,75 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,21 (dd, 1H).

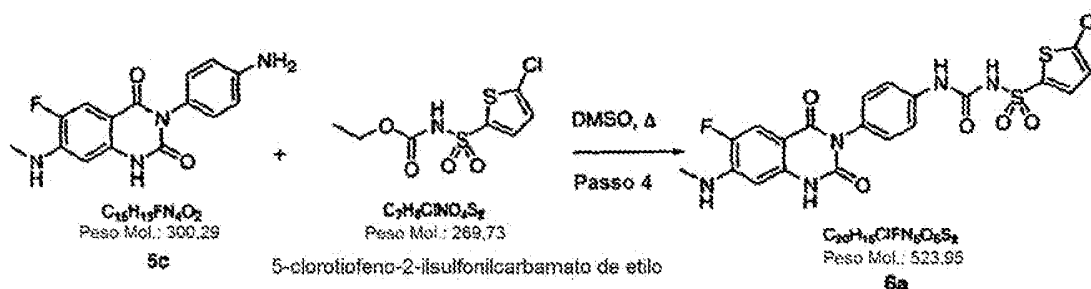
Passo 3. Síntese de 3-(4-aminofenil)-6-fluoro-7-(metilamino)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona, Composto 5c



O PP1-R2000 (reator HP de 200 L) foi carregado com composto 5b (18 Kg, 1,0 eq.) e pressurizado com 100 ± 5 psig de azoto. O azoto foi eliminado do reator através da linha de saída atmosférica, em seguida foi aberta a válvula do condensador e em seguida carregado dimetilsulfóxido para o reator (>99,7%, 105 Kg) sob um lençol de árgon. O conteúdo do reator foi agitado a 22°C ($19\text{--}25^\circ\text{C}$) durante 15 min. e em seguida foi efetuado o vácuo máximo possível no reator HP de 200L e fechadas todas as válvulas. Utilizando o vácuo estabelecido foram carregados para o reator HP de 200L metilamina (33% em peso em etanol absoluto, 37,2 Kg) a uma velocidade que mantém a temperatura interna a $25 \pm 5^\circ\text{C}$ e mantido um lençol de na solução reagente durante a carga. Depois de lavar a linha de carga com dimetilsulfóxido (5 Kg), a válvula do condensador do reator HP de 200L foi fechada e o conteúdo do reator 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 no processo efetuada após 5h 40 min. mostrou um conteúdo de composto **5b** de 0,09%, indicando conclusão da reação (especificação do processo $\leq 1\%$). O conteúdo do reator HP de 200L foi arrefecido até $25 \pm 5^\circ\text{C}$. Enquanto o reator de 200L está a arrefecer, são fechadas todas as válvulas do reator PP1-R1000 (reator GL de 2000L) e carregado com água de processo filtrada (550 Kg). O conteúdo do reator HP de 200L foi transferida para o reator GL de 2000L ao longo de 15 minutos, seguido de lavagem da linha de carga com água de processo filtrada (50 Kg). O

conteúdo do reator GL de 2000L foi agitado durante 2 h a 5 ± 5 °C. Os sólidos filtrantes obtidos foram filtrados sobre PPF200 (filtro GL nutsche) munido com papel de filtro Mel-Tuf 1149-12 sob vácuo. O bolo de filtração húmido foi descarregado e transferido para tabuleiros de vácuo pré-revestidos com película de fluorocarboneto da Dupont (Tipo 100A). O papel de estufa especial (KAVON 992) foi fixado sobre os tabuleiros de vácuo contendo o composto 6 húmido e transferido para o secador de tabuleiros de estufa de vácuo. A temperatura da estufa foi fixada a 55 °C e o composto 6 seco até peso constante durante 12 h. O produto 5c foi descarregado (12,70 Kg) com 76,5% de rendimento (esperado 85-95%). A HPLC mostra 98,96 % de pureza e a RMN de ^1H confirmou a estrutura do composto **5c**. RMN de ^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).

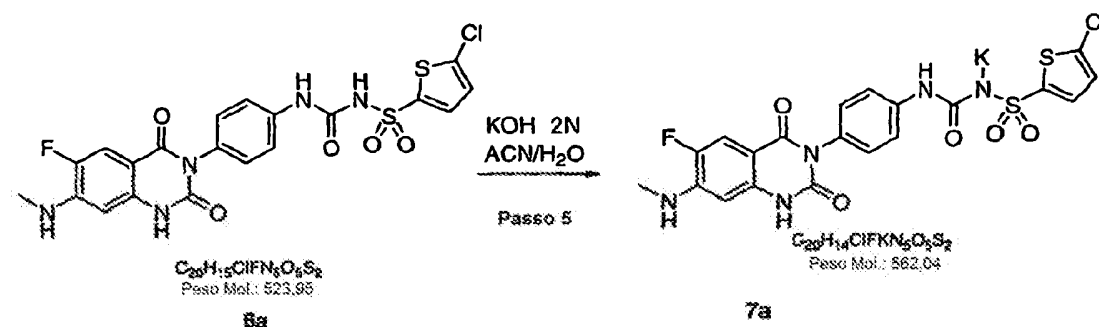
Passo 4. 5-Cloro-N-(4-(6-fluoro-7-(metilamino)-2,4-dioxo-1,2-di-hidroquinazolin--3(4H)-il)fenilcarbamoil)tiofeno-2-sulfonamida



O reator PP1-R2000 (reator HP de 200L) foi carregado com 6 (20,7Kg, 1,0 equiv), 5-clorotiofeno-2-ilsulfonilcarbamato de etilo (37,5 Kg, 2,0 equiv, >95%), dimetilsulfóxido (>99%, 75 Kg) e agitado durante 15 min. Enquanto se aplicava o vácuo máximo alcançável, o reator HP de 200L Número PP1-R2000 foi aquecido a 65 ± 5 °C durante 15 h.

Retirou-se uma amostra representativa do reator para análise por HPLC, a HPLC no processo indicou <0,9% de composto **5c** remanescente na mistura reacional (critérios de processo para conclusão da reação, composto **6** < 1 %). Carregou-se o reator de 800L número PP5-R1000 com água de processo filtrada (650 Kg) e em seguida transferiu-se o conteúdo do HP de 200L para o de 800 L enquanto a temperatura interna era mantida abaixo de 25 °C. O reator HP de 200L foi lavado com dimetilsulfóxido (15 Kg) e transferido para o reator de 800L que foi então agitado durante 2 h a $5 \pm 5^{\circ}\text{C}$. O sólido formado foi filtrado através de filtro PP-F2000 para um recetáculo GL de 200L sob vácuo e o bolo de filtração foi lavado com água de processo filtrada (60 Kg). Retirou-se uma amostra representativa do bolo húmido e fez-se a análise por HPLC, ser a pureza do composto 6a é <95% (controle no processo < 95%, necessária trituração com diclorometano). O reator GL de 800L foi carregado com todo o composto **6^a** húmido, diclorometano (315 Kg) e o conteúdo agitado durante 3 h. O sólido foi filtrado através de filtro GL Nutsche revestido com 1 folha de papel de filtro T515 LF TYPAR sob vácuo. O bolo de filtração foi lavado com diclorometano (50Kg) e o bolo foi seco sob corrente com 8 ± 7 psig de azoto durante 15 min. O bolo de filtração foi transferido para tabuleiros de vácuo pré-revestidos com película de fluorocarboneto da Dupont (Tipo 100A) e em seguida para o secador de tabuleiro da estufa de vácuo fixada a 60 °C durante 12 h. O composto 6a seco foi isolado (33,6 Kg, 93% de rendimento) com pureza por HPLC de 93,5% e 4,3% de sulfonamida. RMN de ^1H confirmou a estrutura para o composto **7**. RMN de ^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. Potássio (5-clorotiofen-2-ilsulfonil) (4-(6-fluoro-7-(metilamino)-2,4-dioxo-1,2-di-hidroquinazolin-3(4H)-il)fenilcarbamoil)amida, 7a



O reator GL de 800L número PPS-R1000 foi carregado com acetonitrilo (134 Kg), água de qualidade WFI (156 Kg) e o conteúdo agitado durante 5 min. A este foi então adicionado o composto **6a** (33,6 Kg, 1,0 equiv) e a mistura reacional era uma suspensão nesta altura. A suspensão foi carregada com solução aquosa (água WFI, 35 Kg) de hidróxido de potássio (4,14 Kg, 1,15 equiv, >85%) a uma velocidade que mantinha a temperatura interna abaixo de 30 °C. As linhas de carga foram lavadas com água qualidade WFI (2 Kg) seguida de aquecimento do conteúdo do reator GL 800L a 50 ± 5 °C durante 1 h. O conteúdo foi em seguida filtrado a quente através de um filtro de saco, em seguida de sete cartuchos de filtro de polimento de 0,2µ para limpar os bidões de HDPE. O sistema de filtração a quente foi mantido ao longo do processo de filtração para que nenhum material precipita-se da solução. A camisa do reator GL de 800L foi arrefecida até 25 ± 5 °C, antes de prosseguir com a lavagem do reator. O reator GL de 800L foi lavado com solução pré-misturada de acetonitrilo (8,5 Kg) e água qualidade WFI (10 Kg), através do sistema de filtração para os bidões identificados como **7a** filtração a quente. Utilizando o vaso de pressão o reator GL de 800L foi lavado com água qualidade WFI (20 Kg) seguido de acetona (20 Kg), em

seguida foi seco sob corrente de azoto (3+ 2psig). A válvula do fundo do reator 800GL foi fechada e aplicados 20 + 10 polegadas de Hg de vácuo, em seguida o vácuo foi quebrado e o reator carregado com o conteúdo dos bidões identificados com **7a** filtração a quente. O conteúdo do reator GL de 800L número PP5-R1000 foi arrefecido até 20 ± 5 °C e em seguida utilizando um filtro de polimento (PP-PF09), o reator foi carregado com metanol (373 kg, >99%) mantendo a temperatura interna abaixo de 300C. O conteúdo do reator 800GL número PP5-R1000 foi arrefecido até 15 ± 5 °C, seguido de agitação do conteúdo durante 12 h a esta temperatura. Durante este tempo, os sólidos filtrantes foram filtrados através de um aparelho de filtração limpo (PP-F1000) para um recetáculo GL de 200L (PPR-04) limpo, seguida de pressurização do reator, aplicação de 20 + 10 polegadas de Hg de vácuo no filtro/recetáculo e o conteúdo filtrado. O bolo de filtração foi lavado com metanol (30 Kg) e seco sob corrente de 8 + 7 psig de azoto durante 10 min. O secador de tabuleiro da estufa de vácuo foi fixado a 80 °C antes de carregar o bolo húmido de **7a**. O bolo de filtração húmido foi transferido para tabuleiros de vácuo pré-revestidos com película de fluorocarboneto da Dupont-Tipo 100A e o papel de estufa especial (papel Kavon Mel Tuf) fixado sobre os tabuleiros de vácuo contendo o produto **7a** húmido e transferido para o secador de tabuleiro de estufa de vácuo. A temperatura da estufa foi ajustada a 80 °C e o **7a** húmido seco até peso constante (peso constante é definido como leituras do tabuleiro afastadas de pelo menos 1 h possuindo o mesmo peso dentro de + 50 g. Uma amostra representativa foi analisada em relação aos solventes residuais (especificações de solventes residuais para o API) e satisfaz as especificações. O API final foi submetido a equilíbrio com água (5-6%) durante 12 h, estando presente um tabuleiro de água qualidade WFI, em

seguida exaustivamente virado e deixado em repouso durante mais 12 h e finalmente submetido a análise de KF (teor de 5,5% de água). O 7-potássio (21,80 Kg, 60,6% de rendimento) foi transferido para sacos poliméricos resistentes duplos e conservados em contenção secundária. A HPLC realizada mostrou uma pureza de 99,7% para o **7a** e a RMN de ^1H confirmou a estrutura de 7a. RMN de ^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).

Exemplo 5: Ensaios Farmacológicos

A atividade farmacológica de cada um dos compostos de acordo com a invenção é determinada pelos seguintes ensaios in vitro:

1. Inibição da Agregação de Plaquetas Mediada por ADP In Vitro

1.

O efeito do composto de ensaio de acordo com a invenção na agregação de plaquetas humanas induzida por ADP foi avaliada num ensaio microtítulo de 96 poços (ver os procedimentos em geral em Jantzen, H. M. *et al.* (1999) *Thomb. Hemost.* 81:111-117) ou por agregometria de transmitância de luz em cuvete corrente utilizando plasma humano rico em plaquetas (PRP) ou plaquetas humanas lavadas.

Para a preparação de plasma humano rico em plaquetas para os ensaios de agregação, recolheu-se sangue venoso humano de voluntários saudáveis, isentos de fármacos para citrato de sódio a 0,38 % (0,013 M, pH final 7,0). O plasma rico em plaquetas (PRP) é preparado por centrifugação de sangue completo a 160 × g durante 20 minutos à temperatura

ambiente. A camada de PRP é retirada, transferida para um tubo novo e a contagem de plaquetas é ajustada, se for necessário, para alcançar uma concentração de plaquetas de $\sim 3 \times 10^8$ plaquetas/mL utilizando plasma pobre em plaquetas (PPP). O PPP é preparado por centrifugação da amostra de sangue remanescente (após remoção de PRP) durante 20 minutos a $800 \times g$. Esta preparação de PRP pode ser subsequentemente utilizada para ensaios de agregação numa placa de 96 poços ou agregometria em cuvete corrente.

Para a preparação de plaquetas lavadas, sangue venoso humano é recolhido de voluntários saudáveis, isentos de fármacos para ACD (citrato de sódio 85 mM, glucose 111 mM, ácido cítrico 71,4 mM) contendo PGI_2 (1,25 mL de ACD contendo PGI_2 de 0,2 μM final; PGI_2 era da Sigma, St. Louis, Mo.). O plasma rico em plaquetas (PRP) é preparado por centrifugação a $160 \times g$ durante 20 minutos à temperatura ambiente. As plaquetas lavadas são preparadas centrifugando o PRP durante 10 minutos a 730 g e ressuspensando o sedimento de plaquetas em CGS (citrato de sódio 13 mM, glucose 30 mM, NaCl 120 mM; 2 mL de CGS/10 mL de volume de sangue original) contendo 1U/mL de apirase (pureza V, Sigma, St. Louis, Mo.). Após incubação a 37 °C durante 15 minutos, as plaquetas são recolhidas por centrifugação a 730 g durante 10 minutos e ressuspensas a uma concentração de 3×10^8 plaquetas/mL em tampão de Hepes-Tyrode (Hepes 10 mM, NaCl 138 mM, glucose 5,5 mM, KCl 2,9 mM, $NaHCO_3$ 12 mM, pH 7,4) contendo 0,1% de albumina de soro bovino, $CaCl_2$ 1 mM e $MgCl_2$ 1 mM. Esta suspensão de plaquetas é mantida >45 minutos a 37°C antes da utilização em ensaios de agregação.

Para ensaios de agregação de transmitância de luz em cuvete, foram preparadas diluições sucessivas (1:3) do

compostos de ensaio em DMSO a 100% numa placa de 96 poços com fundo em V (concentração final de DMSO na cuvete foi 0,6%). O composto de ensaio (3 μ L das diluições sucessivas em DMSO) foi pré-incubado com PRP durante 30-45 segundos antes do início das reações de agregação, as quais foram realizadas num agregómetro ChonoLog por adição de agonista (ADP 5 ou 10 μ M) até 490 μ L de PRP a 37°C. Nalguns casos, a agregometria de transmitância de luz foi realizada utilizando 490 μ L de plaquetas lavadas (preparadas como descrito acima) a 37 °C e a agregação foi iniciada por adição de ADP 5 μ M e 0,5 mg/mL de fibrinogénio humano (American Diagnostics, Inc., Greenwich, Conn.). A reação de agregação é registada durante - 5 min e a extensão máxima de agregação é determinada pela diferença da extensão de agregação de base em comparação com a agregação máxima que ocorre durante o período de cinco minutos do ensaio. A inibição da agregação foi calculada como a agregação máxima observada na presença de inibidor em comparação com aquela na ausência de inibidor. As IC₅₀ foram obtidas por análise de regressão não linear utilizando o software Prism (GraphPad, San Diego, CA).

3.

A inibição da agregação dependente de ADP também foi determinada em placas microtítulo de 96 poços de fundo redondo utilizando um agitador de placas microtítulo e um leitor de placas semelhante ao procedimento descrito por Frantantoni *et al.*, Am. J. Clin. Pathol. 94, 613 (1990). Todos os passos são realizados à temperatura ambiente. Para a agregação em placa de 96 poços utilizando plasma rico em plaquetas (PRP), o volume de reação total de 0,2 mL/poço inclui 180 μ L de PRP ($\sim 3 \times 10^8$ plaquetas/mL, ver acima), 6 μ L de qualquer uma das diluições sucessivas dos compostos de ensaio em DMSO a 20% ou tampão (para os poços de

controle) e 10 μ L de solução agonista de ADP 20X (100 μ M). A OD das amostras é em seguida determinada a 450 nm utilizando um leitor de placas microtítulo (Softmax, Molecular Devices, Menlo Park, Calif.) resultando na leitura aos 0 minutos. As placas são em seguida agitadas durante 5 min num agitador de placas microtítulo e é obtida uma leitura de 5 minutos no leitor de placas. A agregação é calculada a partir da diminuição da OD a 450 nm aos t=5 minutos em comparação com t=0 minutos e é expressa como % da diminuição nas amostras de controle de ADP depois de corrigir para alterações nas amostras de controle não agregadas. As IC₅₀ foram obtidas por análise de regressão não linear.

Para a agregação em placa de 96 poços utilizando plaquetas lavadas, o volume de reação total de 0,2 mL/poço inclui em tampão Hepes-Tyroses/0,1 % BSA: $4,5 \times 10^7$ plaquetas lavadas com apirase, 0,5 mg/mL de fibrinogénio humano (American Diagnostics, Inc., Greenwich, Conn.), diluições sucessivas de compostos de ensaio (tampão para os poços de controle) em DMSO a 0,6%. Após - 5 minutos de pré-incubação à temperatura ambiente, é adicionado ADP a uma concentração final de 2 μ M, a qual induz agregação submáxima. É adicionado tampão em vez de ADP a um conjunto de poços de controle (controle de ADP). A OD das amostras é em seguida determinada a 450 nm utilizando um leitor de placas microtítulo (Softmax, Molecular Devices, Menlo Park, Calif.) resultando na leitura aos 0 minutos. As placas são em seguida agitadas durante 5 min num agitador de placas microtítulo e é obtida a leitura aos 5 minutos no leitor de placas. A agregação é calculada a partir da diminuição da OD a 450 nm ao t=5 minutos em comparação com os 0 minutos e é expressa como % da diminuição nas amostra de controle de ADP depois de corrigir para alterações nas amostras de

controlo não agregadas. As IC_{50} foram obtidas por análise de regressão não linear.

II. Inibição da Ligação de $[^3H]2\text{-MeS-ADP}$ a Plaquetas

1. A capacidade das moléculas candidatas para inibir a ligação de $[^3H]2\text{-MeS-ADP}$ ao recetor $P2Y_{12}$ em plaquetas foi determinada utilizando um ensaio de ligação a radioligando.

Utilizando este ensaio é determinada a potência de inibição de tais compostos em relação à ligação de $[^3H]2\text{-MeS-ADP}$ a plaquetas inteiras. Nas condições descritas em II (3) abaixo, a ligação de $[^3H]2\text{-MeS-ADP}$ é exclusivamente devida à interação deste ligando com o recetor $P2Y_{12}$, pelo facto de toda a ligação específica medida neste ensaio ser compatível com um antagonista de $P2Y_{12}$ (isto é, a ligação específica é reduzida para os níveis de base por competição com um excesso de antagonista $P2Y_{12}$, sem competição de ligação quando um antagonista de $P2Y_1$ é pré-incubado com a preparação de plaquetas). As experiências de ligação de $[^3H]2\text{-MeS-ADP}$ são rotineiramente realizadas com plaquetas humanas fora de prazo recolhidas por procedimentos correntes em bancos de sangue hospitalares. As plaquetas fora de prazo lavadas com apirase são preparadas como se segue (todos os passos à temperatura ambiente, se não for indicado de outro modo):

Suspensões de plaquetas fora de prazo são diluídas com 1 volume de CGS e as plaquetas sedimentadas por centrifugação a $1900 \times g$ durante 45 minutos. Os sedimentos de plaquetas são ressuspensos a $3\text{-}6 \times 10^9$ plaquetas/mL em CGS contendo 1 U/mL de apirase (tipo V, Sigma, St. Louis, Mo.) e incubados durante 15 minutos a 37°C . Após centrifugação a $730 \times g$ durante 20 minutos, os sedimentos são ressuspensos em tampão de Hepes-Tyrode contendo 0,1 % de BSA (Sigma, St.

Louis, Mo.) a uma concentração de $6-66 \times 10^8$ plaquetas/mL. As experiências de ligação são realizadas após >45 minutos de repouso das plaquetas.

2.

Alternativamente, as experiências de ligação são realizadas com plaquetas humanas frescas preparadas como descrito na secção I (Inibição da Agregação de Plaquetas Mediada por ADP in vitro), exceto que as plaquetas são ressuspensas em tampão de Hepes-Tyrode contendo 0,1% de BSA (Sigma, St. Louis, Mo.) a uma concentração de $6,66 \times 10^8$ plaquetas/mL. São obtidos resultados muito semelhantes com plaquetas frescas e fora de prazo.

3.

Um ensaio de ligação ao recetor de ADP plaquetário (ARB) utilizando o ligando agonista potente tritiado [^3H]2-MeS-ADP (Jantzen, H. M. et al. (1999) *Thomb. Hemost.* 81:111-117) foi adaptado ao formato microtítulo de 96 poços. Num volume de ensaio de 0,2 mL de tampão de Hepes-Tyrode com 0,1% de BSA e 0,6% de DMSO, 1×10^8 plaquetas lavadas com apirase são pré-incubadas em placas microtítulo de 96 poços de fundo plano durante 5 minutos com diluições sucessivas de compostos de ensaio antes da adição de [^3H]2-MeS-ADP 1 nM ([^3H]2-metiloadenosina-5'-difosfato, sal de amónio; atividade específica 20-50 Ci/mole, obtido por síntese à medida de Amersham Life Science, Inc., Arlington Heights, III., ou NEN Life Science Products, Boston, Massa.). A ligação total é determinada na ausência de compostos de ensaio. As amostras para ligação não específica podem conter 10 μM de 2-MeS-ADP não marcado (RBI, Natick, Massa.). Após incubação durante 15 minutos à temperatura ambiente, o radioligando não ligado é separado por filtração rápida e duas lavagens com Tampão de Lavagem de

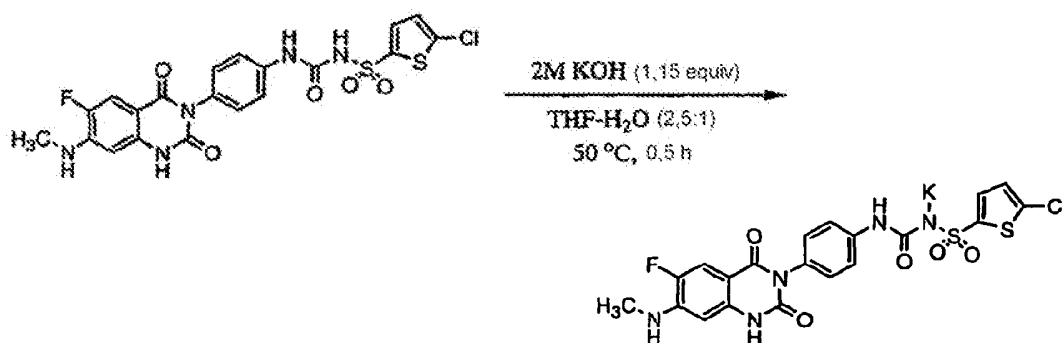
Ligação (Hepes 10 mM, pH 7,4, NaCl 138 mM) frio (4-8 °C.) utilizando um coletor de células de 96 poços (Minidisc 96, Skatron Instruments, Sterling, Va.) e tapetes de filtração 8 × 12 em fibra de vidro GF/C (Filtermat A Impresso, para 1450 Microbeta, Wallac Inc., Gaithersburg, Md.). A radioatividade ligada a plaquetas em tapetes de filtração é determinada num contador de cintilação (Microbeta 1450, Wallac Inc., Gaithersburg, Md.). A ligação específica é determinada por subtração da ligação não específica da ligação total, e a ligação específica na presença de compostos de ensaio é expressa como % de ligação específica na ausência de diluições de composto de ensaio. As IC₅₀ foram obtidas por análise de regressão não linear.

No quadro abaixo é proporcionada a atividade no ensaio de PRP como se segue: +++, IC₅₀ < 10 µM; ++, 10 µM < IC₅₀ < 30 µM. A atividade no ensaio de ARB é proporcionada como se segue: +++, IC₅₀ < 0,05 µM; ++, 0,05 µM < IC₅₀ < 0,5 µM.

Quadro-5

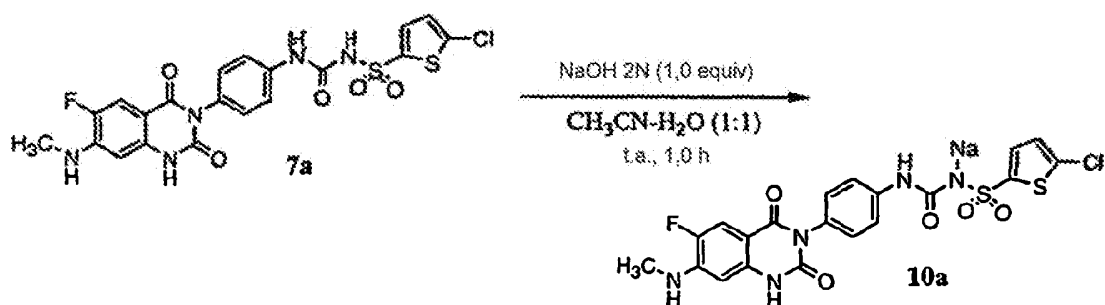
Nº Exemplo	Ligação ARB	Atividade PRP
Exemplo 2	+++	+++
Exemplo 3	++	++

Exemplo 6: Síntese do 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 (9a) (forma amorfa)



A sulfonilureia, ácido livre (7,0 g, 13,365 mmol) foi suspensa em THF/H₂O (55: 22 mL, ca. 2,5:1) e tratada com KOH 2M (7,70 mL, 15,40 mmol, 1,15 equiv) gota a gota, ao longo de ca. 5 min. Pela altura em que a adição estava concluída, obteve-se uma solução transparente. Mas, em seguida, pouco depois (<5 min), precipitou um sólido e a mistura reacional tornou-se um suspensão viscosa. Esta foi aquecida num banho de óleo a 50°C e a solução castanha clara transparente viscosa resultante foi ali mantida durante 0,5 h. Ao arrefecer até à t.a., o composto em epígrafe precipitou. A mistura foi diluída com i-PrOH (250 mL, 3× o volume de reação original), agitada à t.a. durante 3 h e em seguida filtrada através de um funil de Buchner para produzir o composto em epígrafe como um sólido incolor. Este foi seco num estufa de vácuo a 80°C para produzir 7,20 g (96%) de um sólido amorfo. MS (varrimento negativo): 521,7; 523,7.

Exemplo 7: Conversão da sulfonilureia (7a) no seu sal de sódio (10a)



1-(5-Clorotiofen-2-ilsulfonil)-3-(4-(6-fluoro-7-(metilamino)-2,4-dioxo-1,2-di-hidroquinazolin-3(4H)-il)fenil)ureia (3,0 g, 5,728 mmol) **7a** foi suspensa em $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1; 70 mL) e foi tratada com NaOH 2N (2,90 mL, 5,80 mmol), gota a gota. Em menos de ca. 15 minutos formou-se uma solução transparente. Depois de agitar durante 1,0 h, a solução agora castanha clara foi liofilizada para proporcionar o produto em bruto como um sólido amorfo **10a**. MS (varrimento negativo): 522,0; 524,0.

Exemplo 8: Preparação da forma amorfa do sal de sódio

O sal de sódio **10b** foi suspenso em isopropanol (100 mL) e submetido a refluxo durante ca. 45 min, em seguida filtrado a quente para produzir um sólido castanho-amarelado, o qual é maioritariamente o composto em epígrafe por HPLC. O sólido castanho-amarelado foi suspenso em $\text{CH}_3\text{CN}:\text{EtOH}$ (1:2) (100 mL) e submetido a refluxo durante 45 min., em seguida filtrado a quente para proporcionar 2,54 g do composto em epígrafe como um sólido castanho-amarelado (99,6887% puro por HPLC analítica, coluna comprida). O filtrado foi diluído com EtOH até a proporção de $\text{ACN}:\text{EtOH}$ se tornar (1:3) e em seguida deixado em repouso à temperatura ambiente de um dia para o outro, altura em que o composto em epígrafe precipitou para proporcionar 210 mg do composto em epígrafe (pureza: 99,6685% por HPLC analítica, coluna comprida).

Exemplo 9: Preparação da forma polimórfica A do sal de potássio por recristalização

Recristalização: O produto em bruto pode ser recristalizado de MeOH ou MeOH/EtOH (3:1) aquecendo em primeiro lugar até refluxo para dissolver e arrefecendo em seguida até à temperatura ambiente para precipitar.

Recristalização de MeOH: 1,0 g do sal de potássio foi suspenso em MeOH (150 mL) e aquecido até refluxo durante 0,5 h, resultando numa solução quase transparente. Esta foi então filtrada a quente através de um funil de Buchner. O filtrado transparente em repouso à temperatura ambiente depositou um sólido incolor. Este foi agitada de um dia para o outro e em seguida recolhido por filtração através de um funil de Buchner. O produto sólido foi lavado com EtOH (2 × 4,0 mL) e seco numa estufa de vácuo a 80 °C durante 20h para produzir 740 mg de um sólido incolor. As águas-mães produziram mais composto em epígrafe ao concentrar até ca. de um terço do volume original.

Recristalização de EtOH/MeOH: 1,0 g do sal de potássio foi suspenso na mistura solvente EtOH/MeOH (1:3) (200 mL) e aquecido até refluxo durante 0,5 h resultando numa solução quase transparente. Esta foi então filtrada a quente através de um funil de Buchner. O filtrado transparente ao repousar à temperatura ambiente depositou um sólido incolor. Este foi recolhido por filtração através de um funil de Buchner. O produto sólido foi lavado com EtOH e seco na estufa de vácuo a 80 °C durante 20 h para dar um sólido incolor. As águas-mães produziram mais composto em epígrafe ao concentrar até ca. de um terço do volume original.

Exemplo 10: Preparação da forma polimórfica B do sal de potássio por recristalização

Recristalização: O produto em bruto pode ser recristalizado de EtOH/H₂O (91:9) ou um pequeno volume de MeOH aquecendo em primeiro lugar até refluxo para dissolver e arrefecendo em seguida até à temperatura ambiente para precipitar.

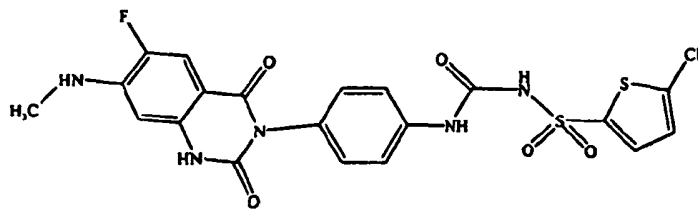
Recristalização de EtOH/H₂O: 1,0 g do sal de potássio foi suspenso em EtOH (190 mL) e aquecido até refluxo. À suspensão viscosa foi adicionada H₂O (18,0 mL) gota a gota, resultando numa solução transparente incolor. Ao arrefecer até à temperatura ambiente, o composto em epígrafe precipitou como um sólido incolor. Este foi recolhido por filtração através de um funil de Buchner e lavado com EtOH (2 × 4,0 mL). Este foi seco na estufa de vácuo a 80°C durante 20 h, para dar 650 mg de um sólido incolor. As águas-mães produziram mais composto em epígrafe ao concentrar até ca. de um terço do volume original.

Recristalização em Grande Escala a partir de um pequeno volume de MeOH: 6,6 g do sal de potássio foi suspenso em MeOH (30 mL) e aquecido até refluxo durante 5 h, o sólido não se dissolvia completamente em menos volume de metanol. Depois de arrefecer, o sólido foi filtrado e lavado com iPrOH. Este foi seco na estufa de vácuo a 80°C durante 20 h, para dar 6,2 g de sólido incolor, caracterizado como sendo a Forma B.

Lisboa, 30 de Março de 2012

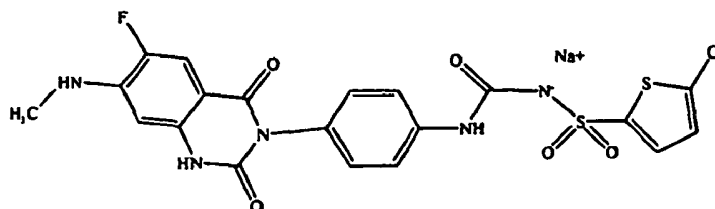
REIVINDICAÇÕES

1. Composto possuindo a fórmula:



ou um seu sal ou hidrato farmacêuticamente aceitável.

2. Composto da reivindicação 1, possuindo a fórmula:



3. Composto da reivindicação 2 possuindo uma forma amorfa caracterizada por um padrão de difração de raios X compreendendo um pico largo substancialmente entre cerca de 15 e cerca de 30 °2θ.

4. Composto da reivindicação 3 possuindo uma forma amorfa a qual proporciona pelo menos um de:

- (i) um espectro de infravermelho substancialmente de acordo com a FIG 7;
- (ii) um padrão de difração de raios X substancialmente de acordo com a FIG. 4; e
- (iii) um varrimento de DSC substancialmente de acordo com a FIG. 18.

5. Composto da reivindicação 4 possuindo uma forma amorfa, a qual proporciona um padrão de difração de raios X substancialmente de acordo com a FIG. 4.

6. Composto da reivindicação 3 possuindo uma forma amorfa caracterizada por um espectro de infravermelho compreendendo picos de absorção a cerca de 3560, 1711, 1632, 1556, 1512, 1445, 1407, 1375, 1309, 1280, 1227, 1133, 1092, 1032, 987, 905, 781, 770 e 691 cm^{-1} .

7. Composto da reivindicação 3 possuindo uma forma amorfa obtida por pelo menos um de:

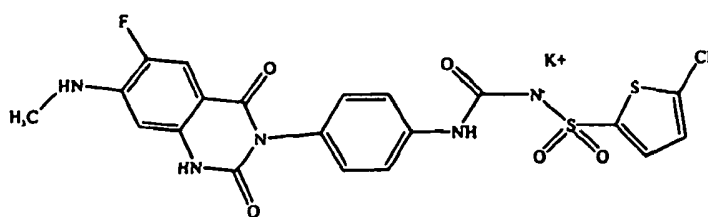
- (i) aquecer o sal de sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia em pelo menos um solvente selecionado do grupo consistindo de isopropanol, acetonitrilo, etanol e associações dos mesmos; e cristalizar a uma temperatura desde cerca de 50°C até -10 °C;
- (ii) cristalizar o sal de sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia a partir de pelo menos um solvente selecionado do grupo consistindo de isopropanol, acetonitrilo, etanol e associações dos mesmos; e
- (iii) aquecer o sal de sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia em humidade elevada.

8. Método de produção de um composto da reivindicação 3, compreendendo pelo menos um de:

- (i) aquecer o sal de sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia em pelo menos um solvente selecionado do grupo consistindo de isopropanol, acetonitrilo, etanol

- e associações dos mesmos; e cristalizar a uma temperatura desde cerca de 50°C até -10 °C;
- (ii) cristalizar o sal de sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia a partir de pelo menos um solvente selecionado do grupo consistindo de isopropanol, acetonitrilo, etanol e associações dos mesmos; e
- (iii) aquecer o sal de sódio de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sulfonilureia em humidade elevada.

9. Composto da reivindicação 1, possuindo a fórmula:



10. Composto da reivindicação 9 numa forma sólida cristalina A caracterizada por um padrão de difração de raios X compreendendo picos a cerca de 9,5 e cerca de 25,5 °2θ.

11. Composto da reivindicação 10 numa forma sólida cristalina A caracterizada por pelo menos um de:

- (i) um espectro de infravermelho substancialmente de acordo com a FIG. 5;
- (ii) um padrão de difração de raios X substancialmente de acordo com FIG 2; e
- (iii) um varrimento de DSC substancialmente de acordo com FIG 14.

12. Composto da reivindicação 11 numa forma sólida cristalina A caracterizada por um espectro de infravermelho substancialmente de acordo com a FIG. 5.

13. Composto da reivindicação 10 numa forma sólida cristalina A caracterizada ainda por pelo menos um de:

- (i) um espectro de infravermelho 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} ; e
- (ii) uma endotérmica máxima em DSC a cerca de 246 °C.

14. Composto da reivindicação 12 numa forma sólida cristalina A caracterizada por um espectro de infravermelho 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} .

15. Composto da reivindicação 10 numa forma sólida cristalina A caracterizada por um espectro de infravermelho compreendendo picos a cerca de 3389 cm^{-1} e cerca de 1698 cm^{-1} .

16. Composto da reivindicação 13 numa forma sólida cristalina A caracterizada por uma endotérmica máxima em DSC a cerca de 246 °C.

17. Composto da reivindicação 10 numa forma sólida cristalina A obtida por pelo menos um de:

- (i) cristalizar o 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 em pelo menos um solvente selecionado do grupo consistindo de etanol, metanol e associações dos mesmos e secar de modo a que o cristal contenha algum solvente; e
- (ii) aquecer o 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 em pelo menos um solvente selecionado do grupo consistindo de etanol, metanol e associações dos mesmos; cristalizar a uma temperatura desde cerca de 50°C até -10°C e secar até os cristais conterem pelo menos cerca de 0,05% de solvente.

18. Método de produção de um composto da reivindicação 10, compreendendo pelo menos um de:

- (i) cristalizar o 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 a partir de pelo menos um solvente selecionado do grupo consistindo de etanol, metanol e associações dos mesmos e secar de modo a que o cristal contenha algum solvente; e
- (ii) aquecer o 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 em pelo menos um solvente selecionado do grupo consistindo de etanol, metanol e associações dos mesmos; cristalizar a uma temperatura desde cerca de 50°C até -10°C e secar até os cristais conterem pelo menos cerca de 0,05% de solvente.

19. Composto da reivindicação 9 numa forma sólida cristalina B caracterizada por um padrão de difração de raios X compreendendo picos a cerca de $20,3^{\circ}2\theta$ e cerca de $25,1^{\circ}2\theta$.

20. Composto da reivindicação 19 numa forma sólida cristalina B caracterizada por pelo menos um de:

- (i) um espectro de infravermelho substancialmente de acordo com a FIG. 6;
- (ii) um padrão de difração de raios X substancialmente de acordo com a FIG. 3; e
- (iii) um varrimento de DSC substancialmente de acordo com a FIG. 16.

21. Composto da reivindicação 20 numa forma sólida cristalina B caracterizada por um espectro de infravermelho substancialmente de acordo com a FIG. 6.

22. Composto da reivindicação 19 numa forma sólida cristalina B caracterizada ainda por pelo menos um de:

- (i) um espectro de infravermelho 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, 1346, 1317, 1288, 1276, 1243, 1217, 1182, 1133, 1093, 1072, 1033, 987, 943, 907, 883, 845, 831, 805, 776, 727, 694 e 674 cm^{-1} ; e
- (ii) uma endotérmica máxima em DSC a cerca de 293°C .

23. Composto da reivindicação 22 numa forma sólida cristalina B caracterizada por um espectro de infravermelho 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, 1346, 1317, 1288, 1276,

1243, 1217, 1182, 1133, 1093, 1072, 1033, 987, 943, 907, 883, 845, 831, 805, 776, 727, 694 e 674 cm^{-1} .

24. Composto da reivindicação 19 numa forma sólida cristalina B caracterizada por um espectro de infravermelho compreendendo picos a cerca de 3327 cm^{-1} e cerca de 1630 cm^{-1} .

25. Composto da reivindicação 22 numa forma sólida cristalina B caracterizada por uma endotérmica máxima em DSC a cerca de 293 °C.

26. Composto da reivindicação 19 numa forma sólida cristalina B obtida por pelo menos um de:

- (i) aquecer o 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 a partir de uma associação solvente de etanol e água; cristalizar a uma temperatura desde cerca de 50 °C até - 10 °C e secar até os cristais conterem menos de 0,05% de solvente; e
- (ii) cristalizar o 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 a partir de uma associação solvente de etanol e água e secar de modo a que o cristal contenha menos de 0,05% de solvente.

27. Método de produção de um composto da reivindicação 19, compreendendo pelo menos um de:

- (i) aquecer o 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 numa associação solvente de etanol e água;

cristalizar a uma temperatura desde cerca de 50 °C até - 10°C e secar até os cristais conterem menos de 0,05% de solvente; e

- (ii) cristalizar o 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 a partir de uma associação solvente de etanol e água e secar de modo a que o cristal contenha menos de 0,05% de solvente.

28. Composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 7, 9 a 17 e 19 a 26 que está numa forma isolada e purificada.

29. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1 e um veículo ou transportador farmacêuticamente aceitável.

30. Composição farmacêutica da reivindicação 29 em que o composto na composição está em pelo menos uma forma sólida selecionada do grupo consistindo de Forma A, Forma B e a forma amorfa.

31. Composição farmacêutica da reivindicação 29 em que pelo menos uma da Forma A, Forma B e forma amorfa está presente numa quantidade terapêuticamente eficaz.

32. Composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 29 a 31, em que a composição é selecionado do grupo consistindo de uma composição oral sólida, um comprimido, uma cápsula, um aerossol e um pó seco para inalação.

33. Composição farmacêutica da reivindicação 29, em que a referida quantidade terapeuticamente eficaz é uma quantidade eficaz para inibir a agregação de plaquetas no mamífero.

34. Composição farmacêutica da reivindicação 33, em que a referida agregação de plaquetas é a agregação de plaquetas dependente de ADP, e opcionalmente o referido mamífero é um humano.

35. Composição farmacêutica da reivindicação 29, em que o referido composto é um inibidor eficaz da ligação de [³H]2-MeS-ADP aos recetores de ADP plaquetário.

36. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1 e um agente terapêutico adicional, e opcionalmente em que o agente terapêutico adicional é útil para o tratamento de uma condição ou distúrbio selecionado do grupo consistindo de trombose, enfarte agudo do miocárdio, angina instável, angina estável crónica, ataques isquémicos transitórios, acidentes vasculares cerebrais, doença vascular periférica, pré-eclampsia/eclampsia, trombose venosa profunda, embolia, coagulação intravascular disseminada e púrpura citopénica trombótica, complicações trombóticas e reestenóticas após procedimentos invasivos resultantes de angioplastia, endarterectomia de enxerto carotídeo, cirurgia pós-CABG (enxerto de pontagem coronária), cirurgia de enxerto vascular, colocações de endopróteses e inserção de dispositivos endovasculares, próteses e estados de hipercoagulabilidade relacionados com predisposição genética ou cancros.

37. Composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 28 ou um seu sal ou hidrato farmacêuticamente aceitável, para ser utilizado num método para prevenir ou tratar a trombose e condições relacionadas com trombose num mamífero.

38. Composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 28 ou um seu sal ou hidrato farmacêuticamente aceitável, para ser utilizado num método para prevenir ou tratar uma condição ou distúrbio mediado pelo menos em parte pela agregação de plaquetas induzida por ADP num mamífero.

39. Composto da reivindicação 38, para ser utilizado no referido método em que o referido mamífero está propenso ou sofre de uma doença cardiovascular, e opcionalmente em que a referida doença cardiovascular é pelo menos uma selecionada do grupo consistindo de enfarte agudo do miocárdio, angina instável, angina estável crónica, ataques isquémicos transitórios, acidentes vasculares cerebrais, doença vascular periférica, pré-eclampsia/eclampsia, trombose venosa profunda, embolia, coagulação intravascular disseminada e púrpura citopénica trombótica, complicações trombóticas e reestenóticas após procedimentos invasivos resultantes de angioplastia, endarterectomia carotídea, cirurgia pós-CABG (enxerto de pontagem coronária), cirurgia de enxerto vascular, endoprótese, trombose em endoprótese e inserção de dispositivos e próteses endovasculares, e estados de hipercoagulabilidade relacionados com predisposição genética ou cancros.

40. Composto da reivindicação 37, para ser utilizado no referido método em que o composto é administrado por via oral, parentérica ou tópica.

41. Composto da reivindicação 37, para ser utilizado no referido método em que o composto é administrado em associação com um segundo agente terapêutico.

42. Composto da reivindicação 41, para ser utilizado no referido método em que o doente é um humano.

43. Composto da reivindicação 41, para ser utilizado no referido método em que o segundo agente terapêutico é útil para o tratamento de uma condição ou distúrbio selecionado do grupo consistindo de enfarte agudo do miocárdio, angina instável, angina estável crônica, ataques isquêmicos transitórios, acidentes vasculares cerebrais, doença vascular periférica, pré-eclampsia/eclampsia, trombose venosa profunda, embolia, coagulação intravascular disseminada e púrpura citopénica trombótica, complicações trombóticas e reestenóticas após procedimentos invasivos resultantes de angioplastia, endarterectomia carotídea, cirurgia pós-CABG (enxerto de pontagem coronária), cirurgia de enxerto vascular, colocações de endopróteses e inserção de dispositivos endovasculares, próteses e estados de hipercoagulabilidade relacionados com predisposição genética e cancro.

44. Composto da reivindicação 41, para ser utilizado no referido método em que o referido composto é administrado em associação com um segundo agente terapêutico selecionado do grupo consistindo de compostos antiplaquetas, anticoagulantes, fibrinolíticos, compostos anti-inflamatórios, agentes de diminuição de colesterol, inibidores da bomba de protões, agentes de diminuição da tensão arterial, bloqueadores de serotonina e nitratos (isto é, nitroglicerina).

45. Composto da reivindicação 44, para ser utilizado no referido método em que o referido segundo agente terapêutico é:

- (a) um composto antiplaquetas selecionado do grupo consistindo de antagonistas de GPIIB-IIIa, aspirina, inibidores de fosfodiesterase III e antagonistas do recetor de tromboxano A₂;
- (b) um anticoagulante selecionado do grupo consistindo de inibidores de trombina, cumadina, heparina e inibidores de fXa; ou
- (c) um composto anti-inflamatório selecionado do grupo consistindo de agentes anti-inflamatórios não esteroides, inibidores de ciclooxigenase-2 e agentes contra a artrite reumatoide.

46. Composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 28 ou um seu sal ou hidrato farmaceuticamente aceitável, para ser utilizado num método para prevenir a ocorrência de um evento isquémico secundário.

47. Composto da reivindicação 46, para ser utilizado no referido método em que o referido evento isquémico primário e/ou secundário é selecionado do grupo consistindo de:

- (a) enfarte do miocárdio, angina estável ou instável, reoclusão aguda após intervenção coronária percutânea, e/ou colocação de endoprótese, restenose, angioplastia de balão e/ou colocação de endoprótese em vaso periférico, acidente vascular cerebral trombótico, ataque isquémico transitório, défice neurológico isquémico reversível e claudicação intermitente; ou
- (b) intervenção coronária percutânea (PCI) incluindo angioplastia e/ou endoprótese, enfarte agudo do miocárdio (AMI), angina instável (USA), doença

coronária (CAD), ataques isquémicos transitórios (TIA), acidente vascular cerebral, doença vascular periférica (PVD), cirurgias de pontagem coronária, endarterectomia carotídea.

48. Método para a preparação de uma composição farmacêutica compreendendo a mistura de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 28 ou um seu sal ou hidrato farmacêuticamente aceitável, com um veículo ou transportador farmacêuticamente aceitável.

49. Composição farmacêutica da reivindicação 29, em que a composição está numa forma adequada para administração intravenosa.

50. Composição farmacêutica da reivindicação 30, em que a composição compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto na Forma A.

Lisboa, 30 de Março de 2012

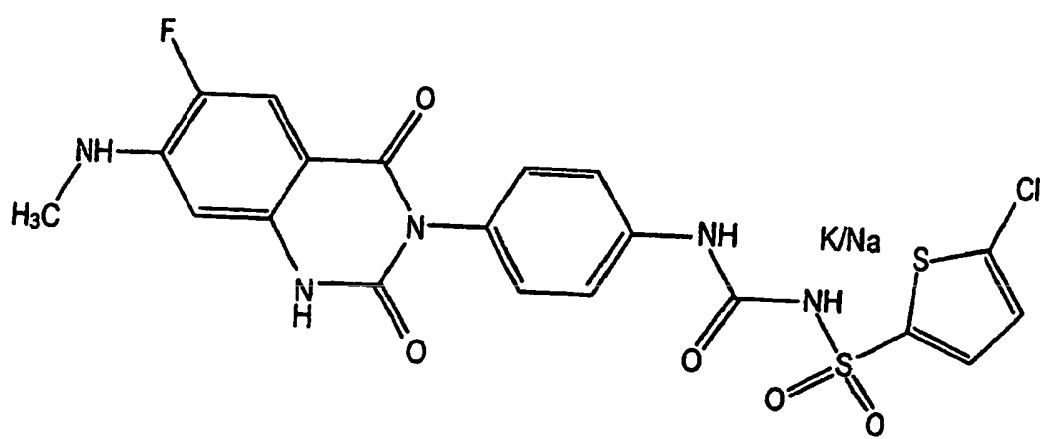
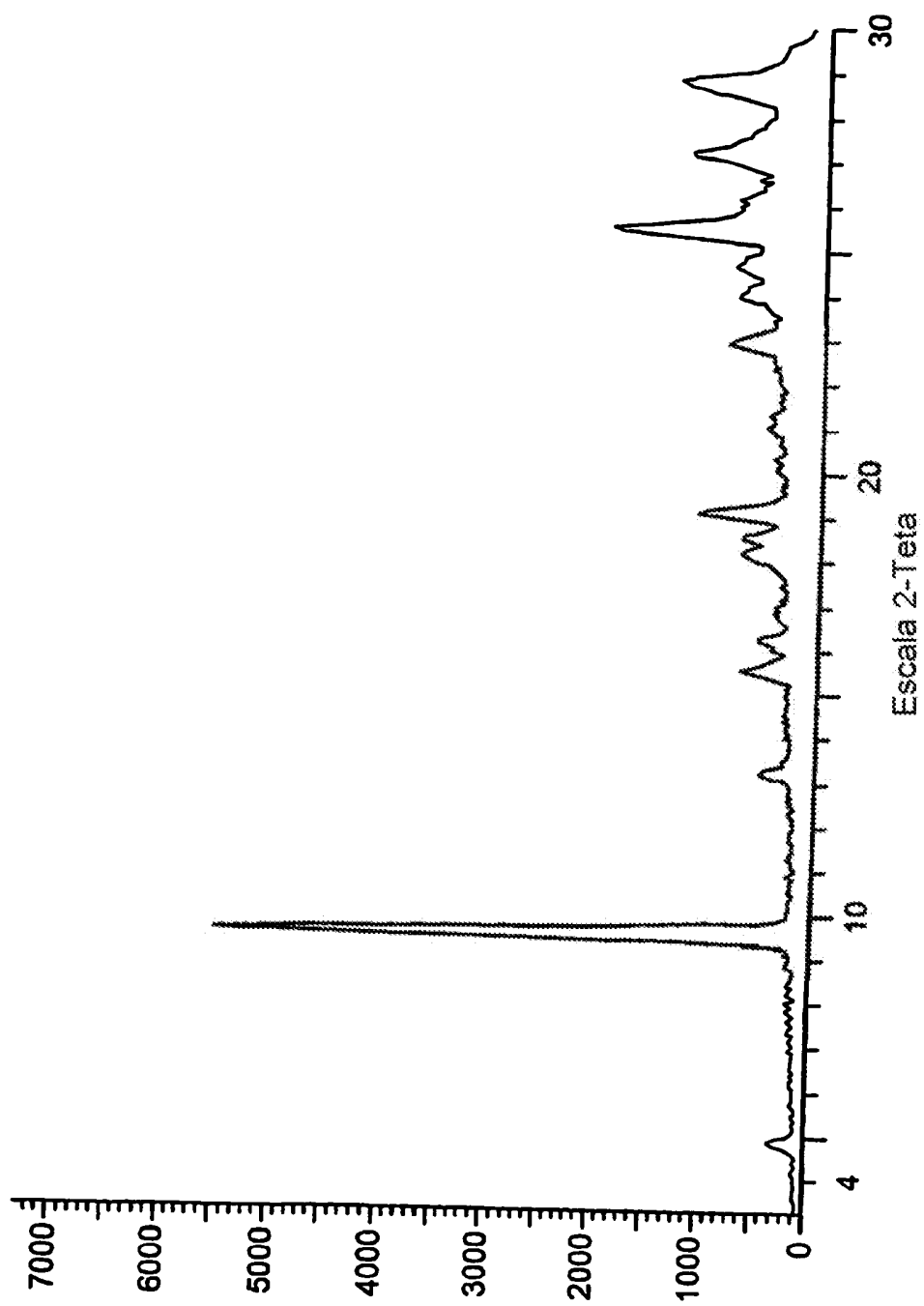


Fig. 1



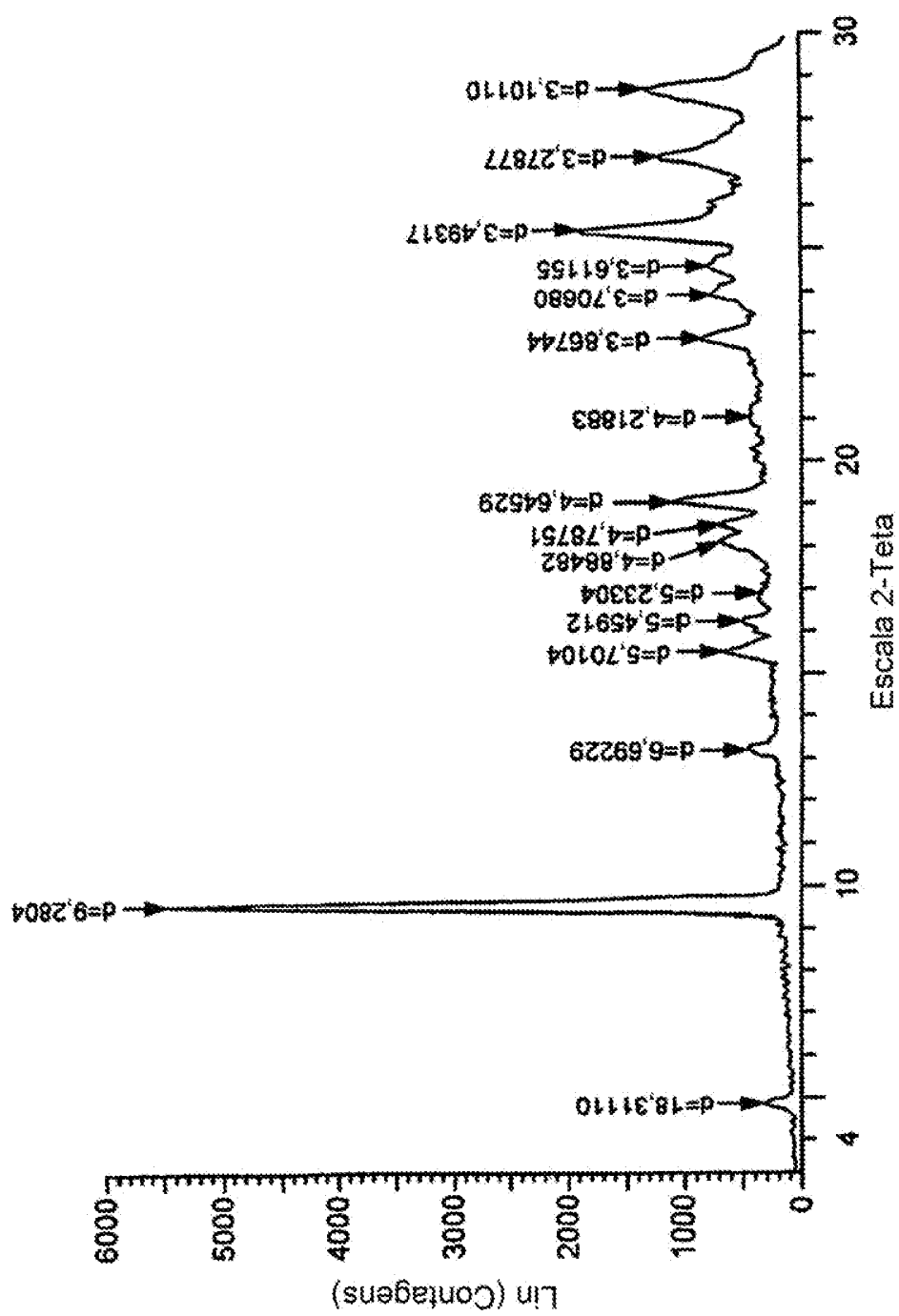
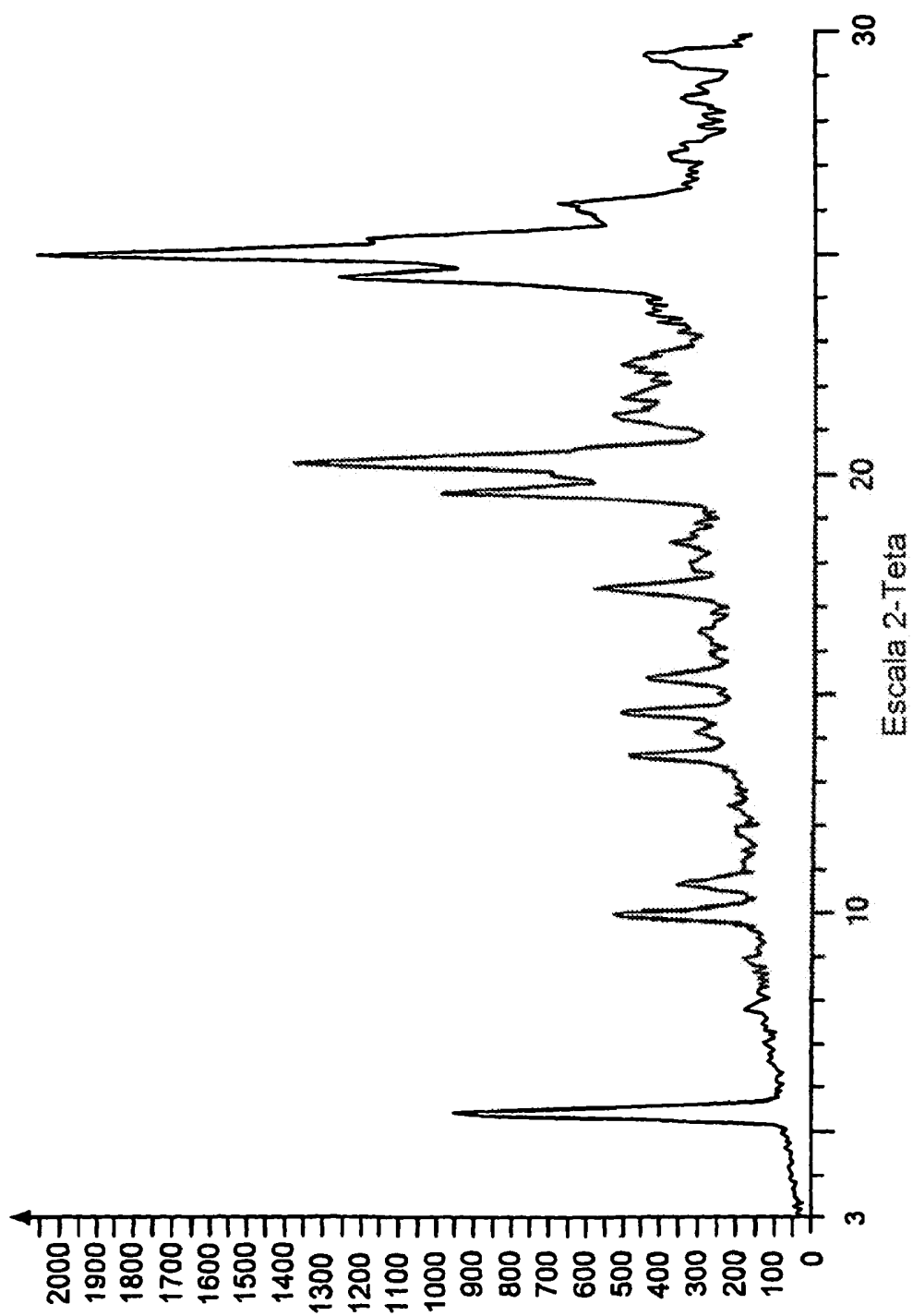
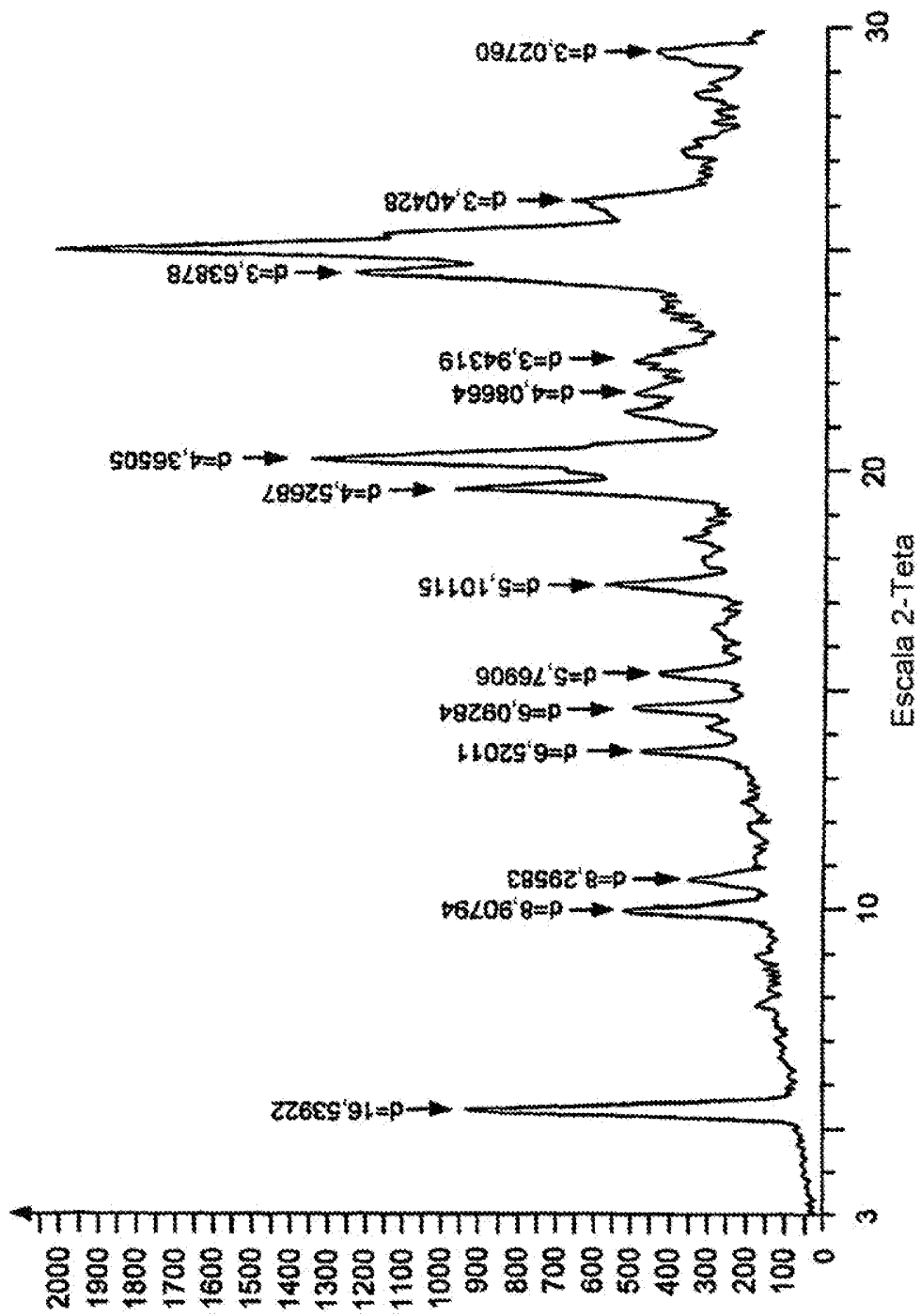


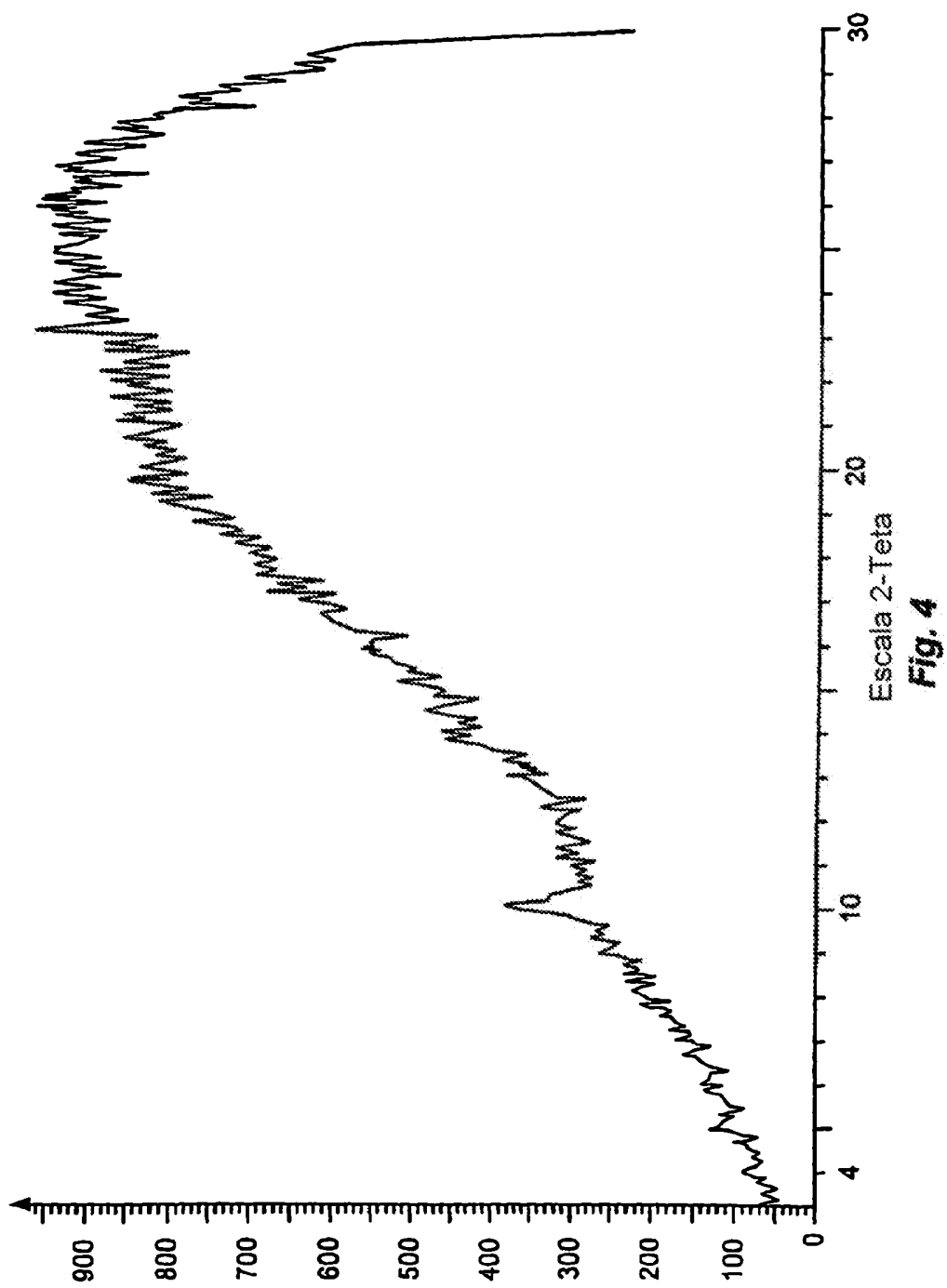
Fig. 2b



Escala 2-Teta

Fig. 3a

**Fig. 3b**



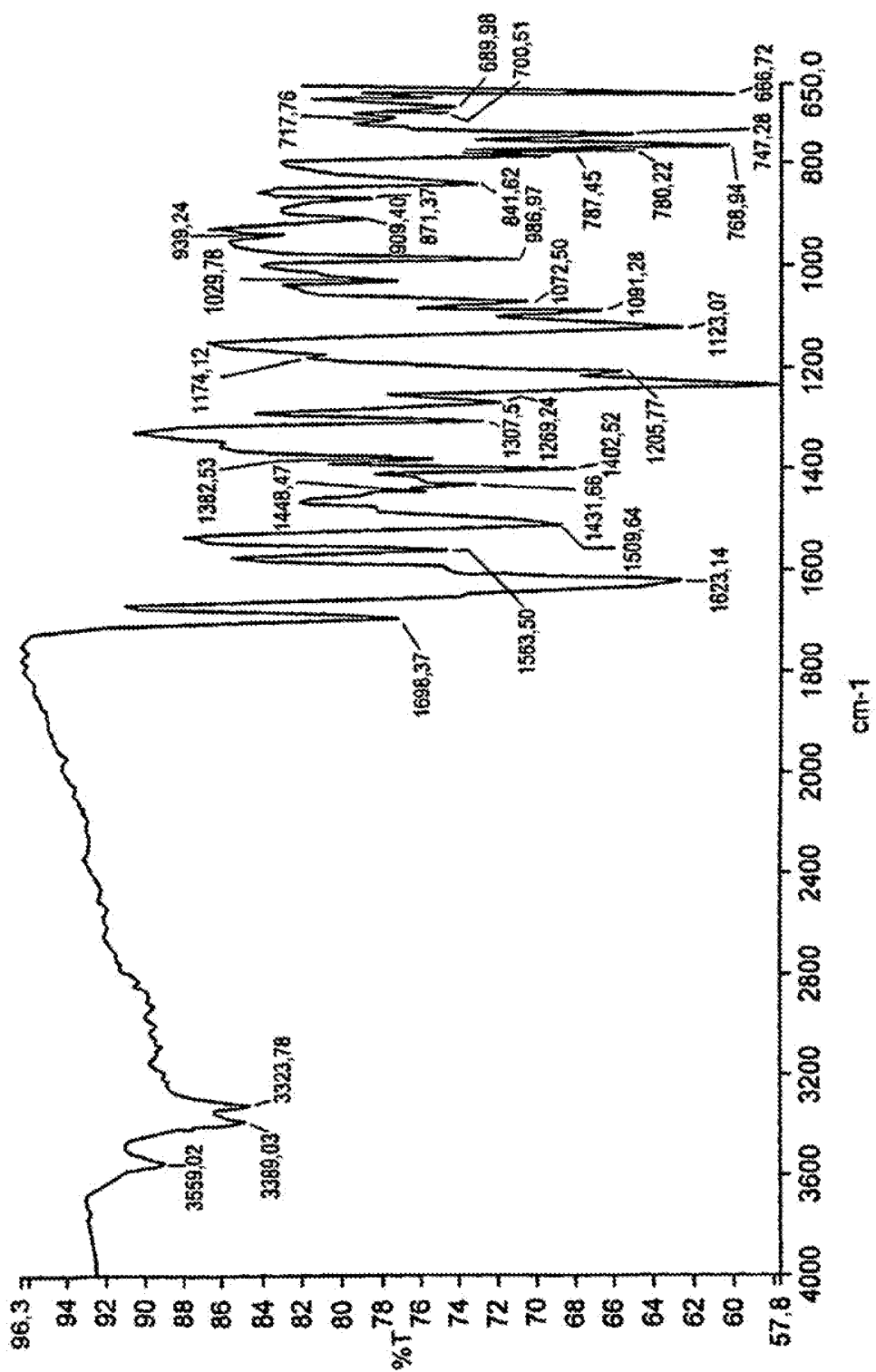


Fig. 5

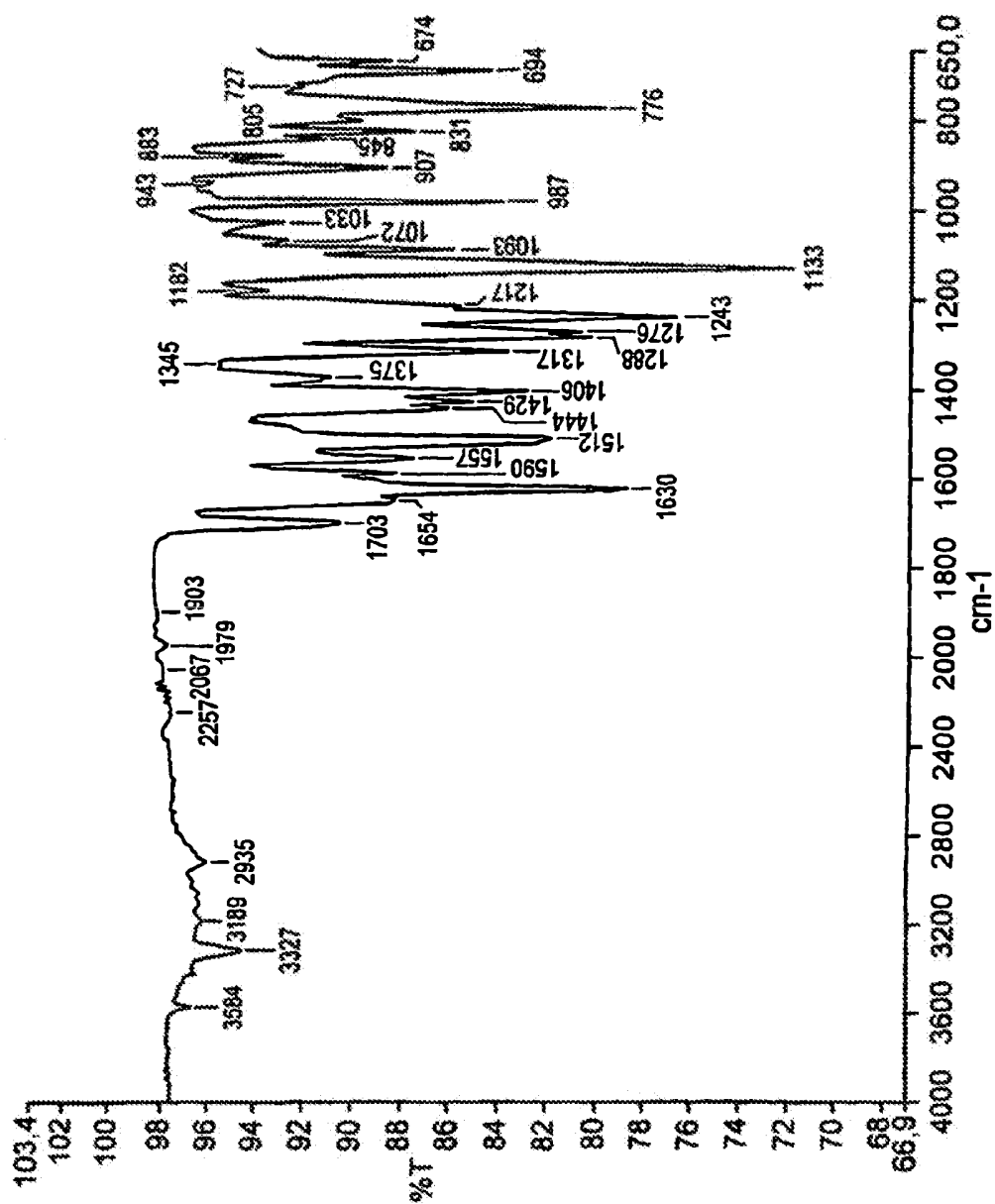


Fig. 6

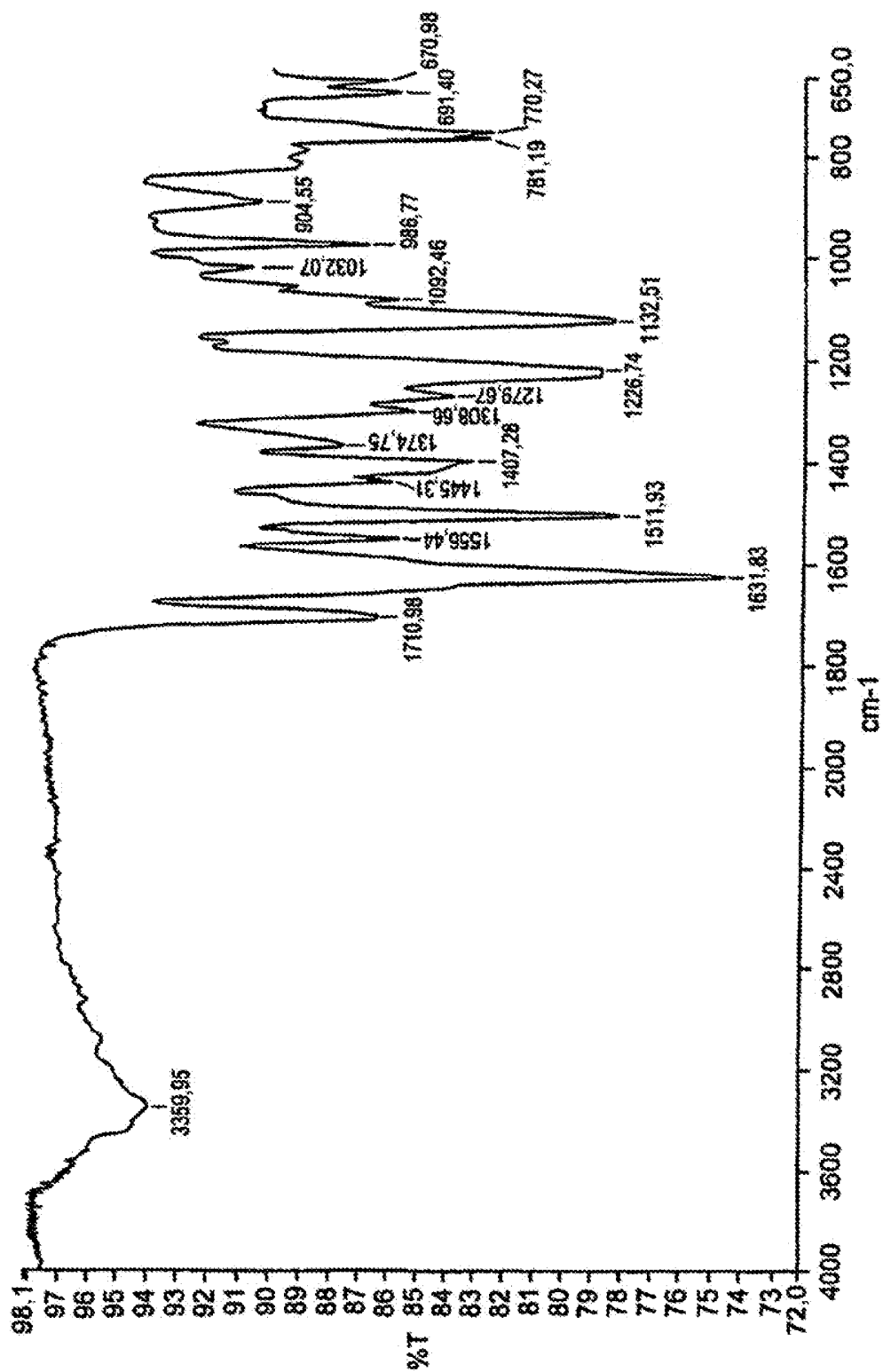
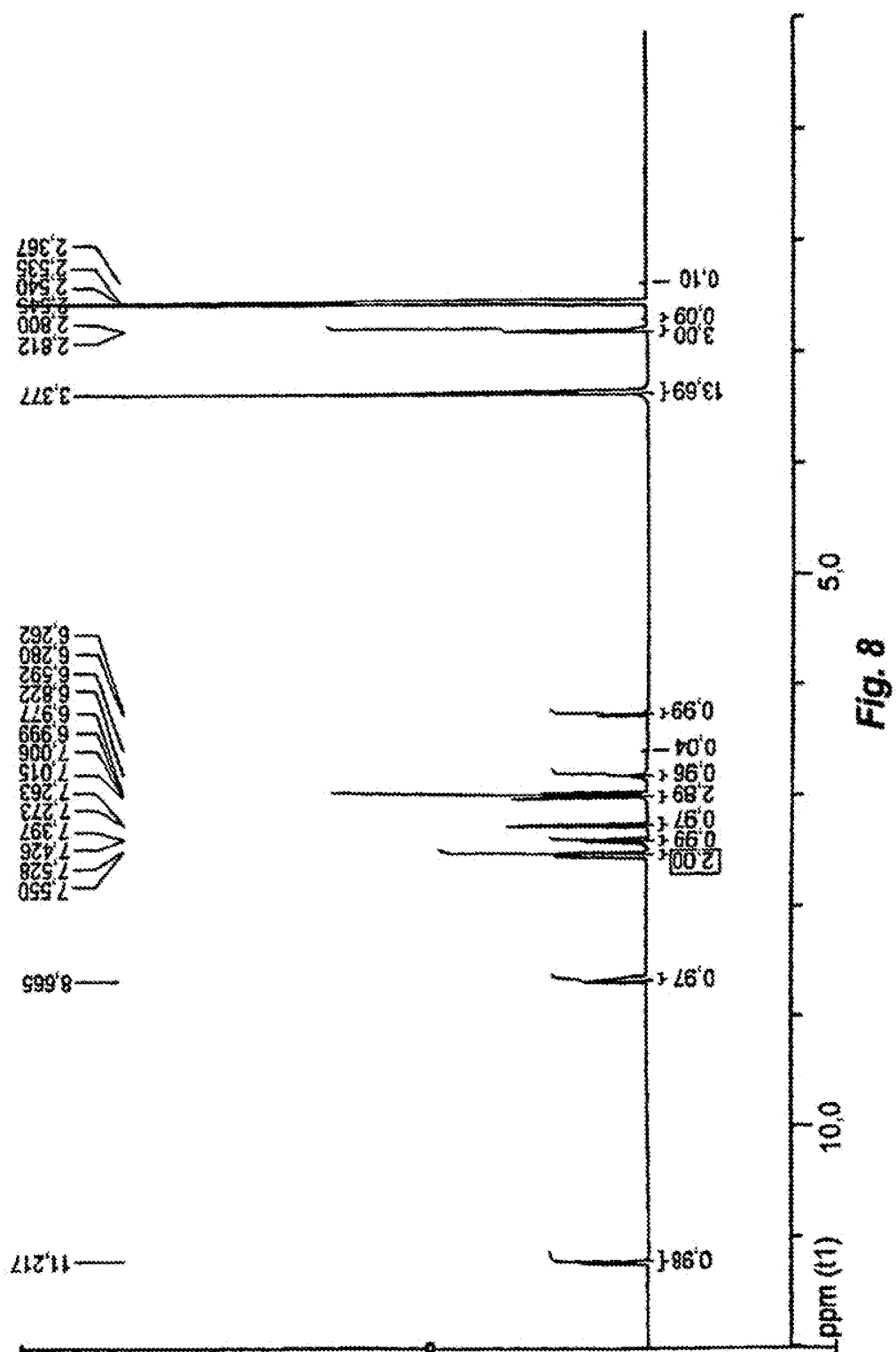
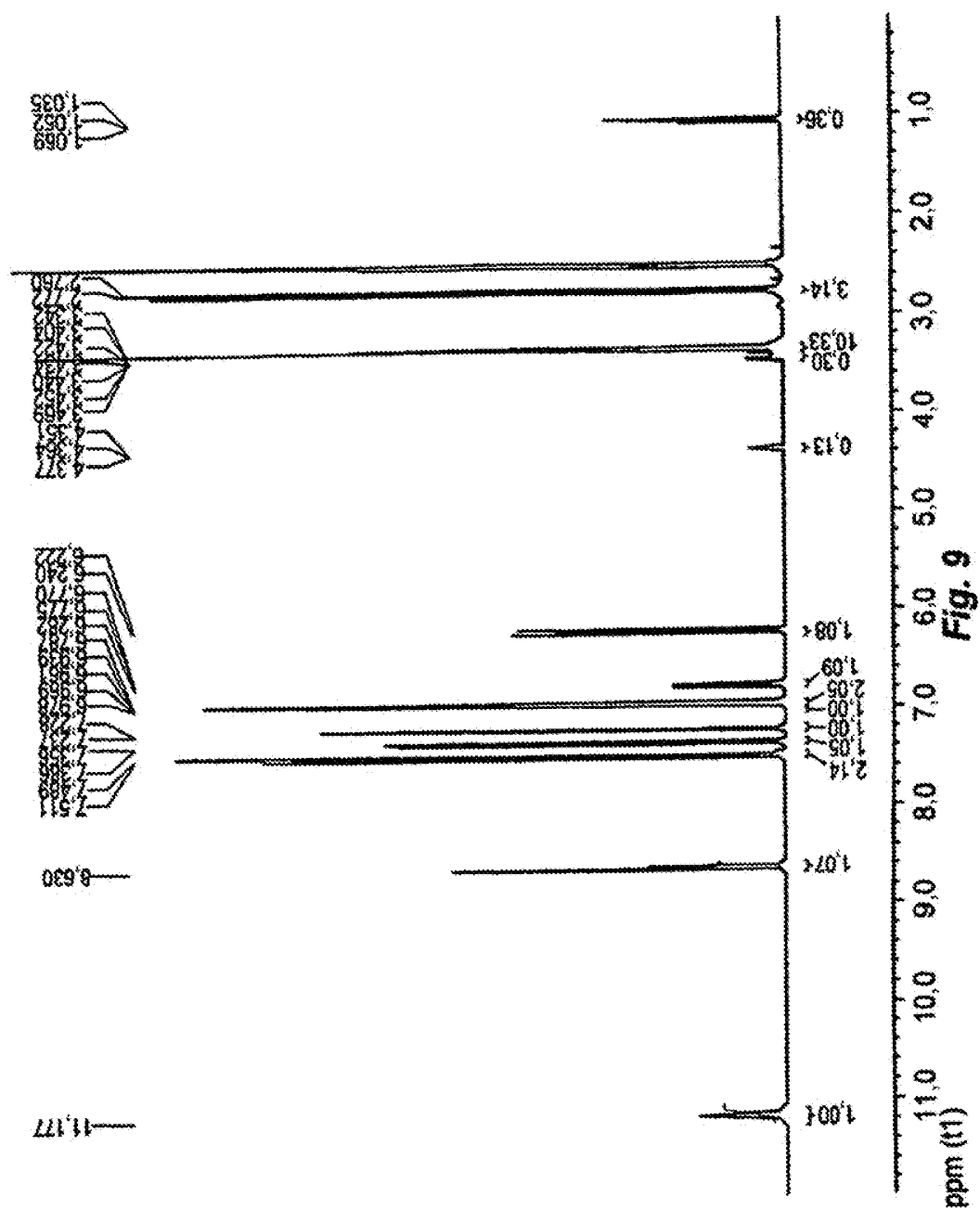
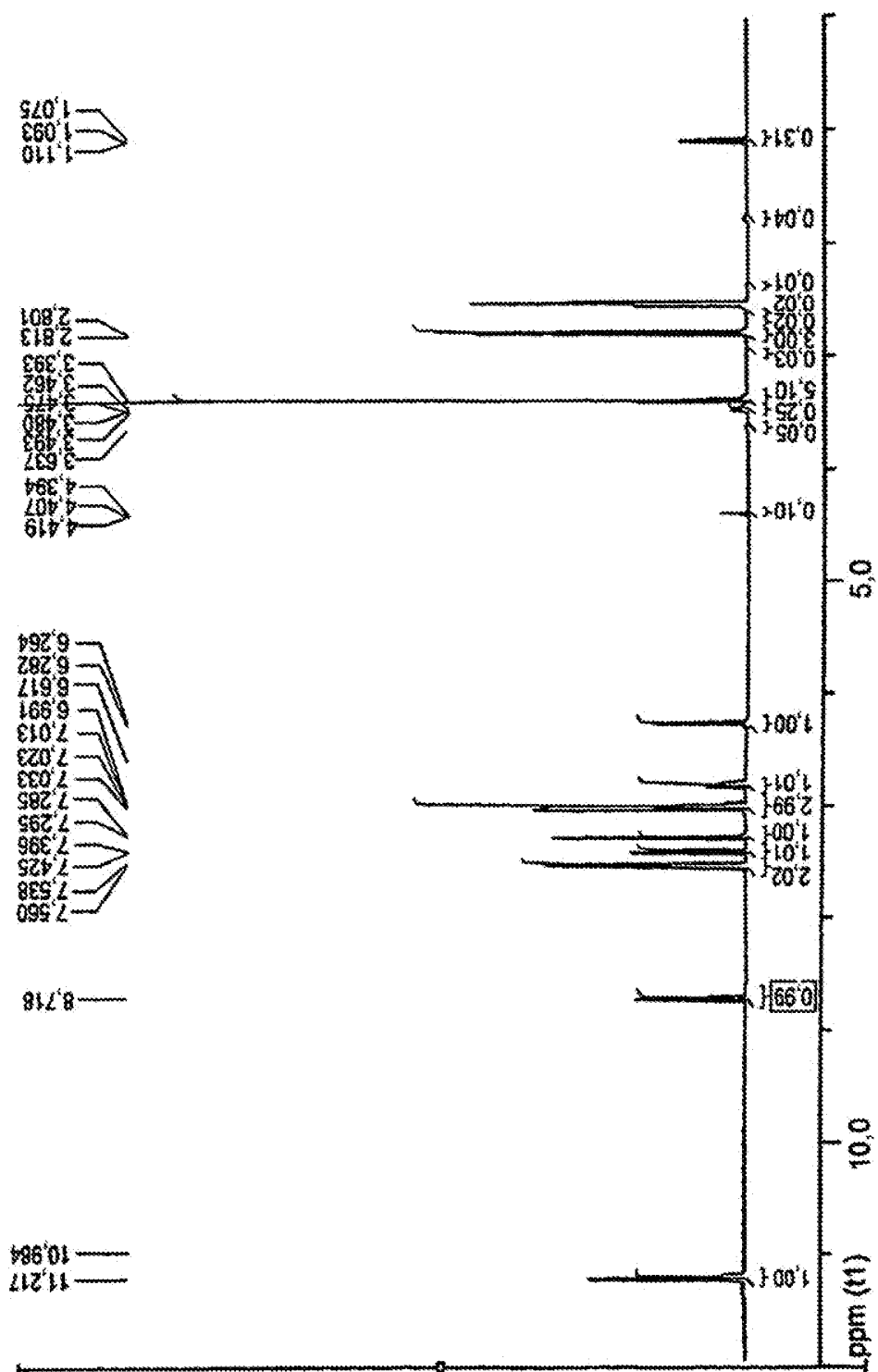
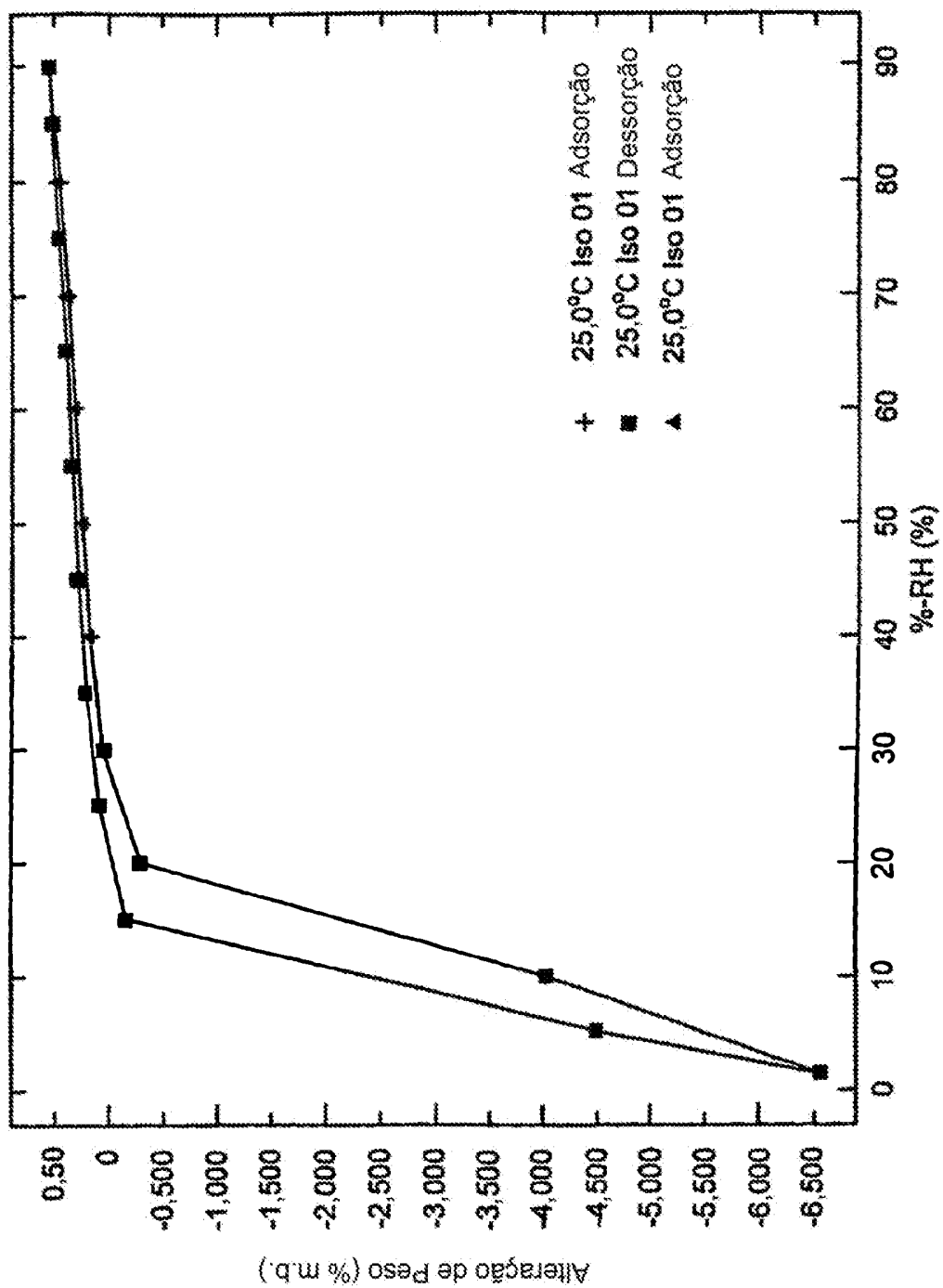


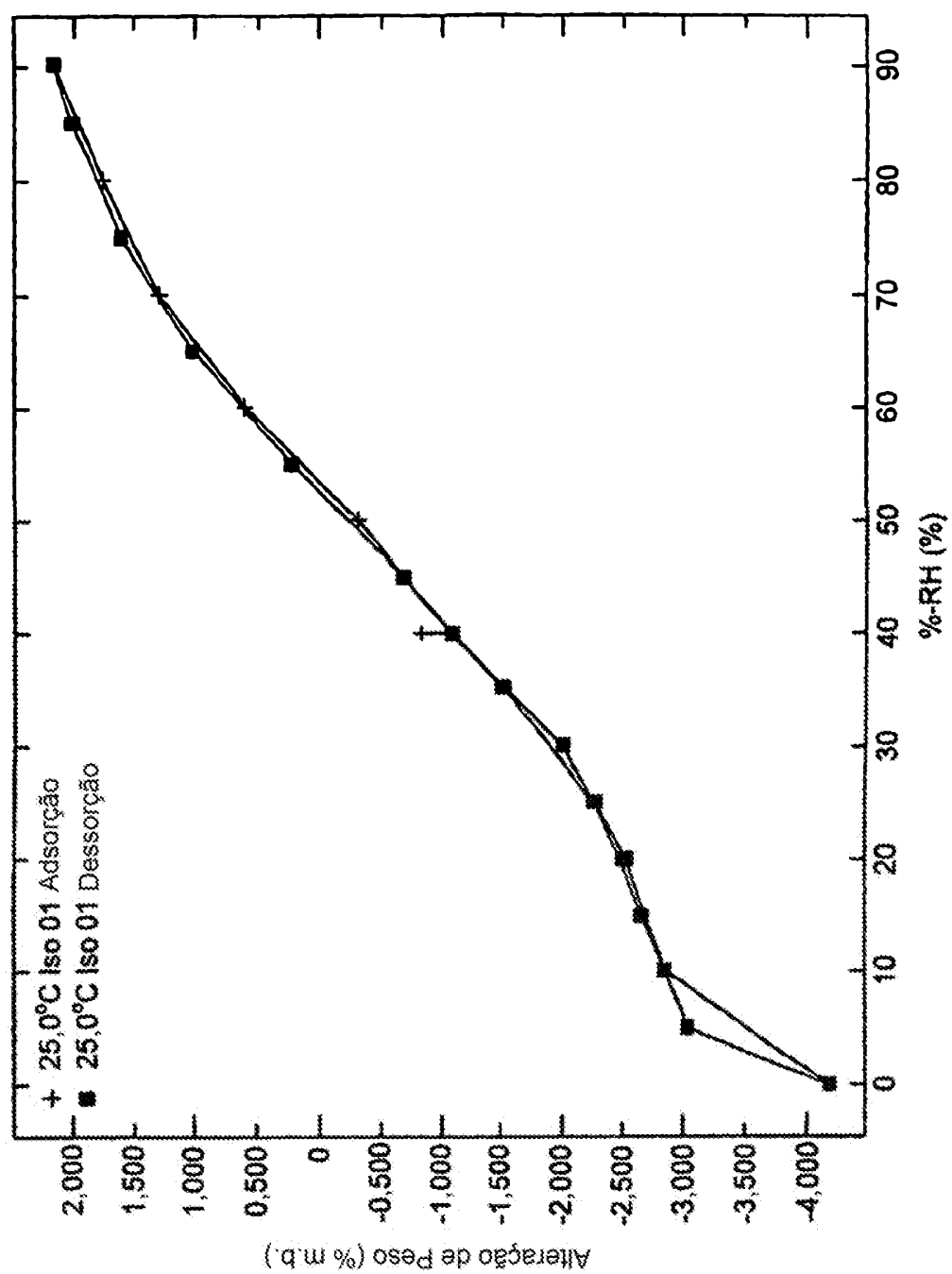
Fig. 7

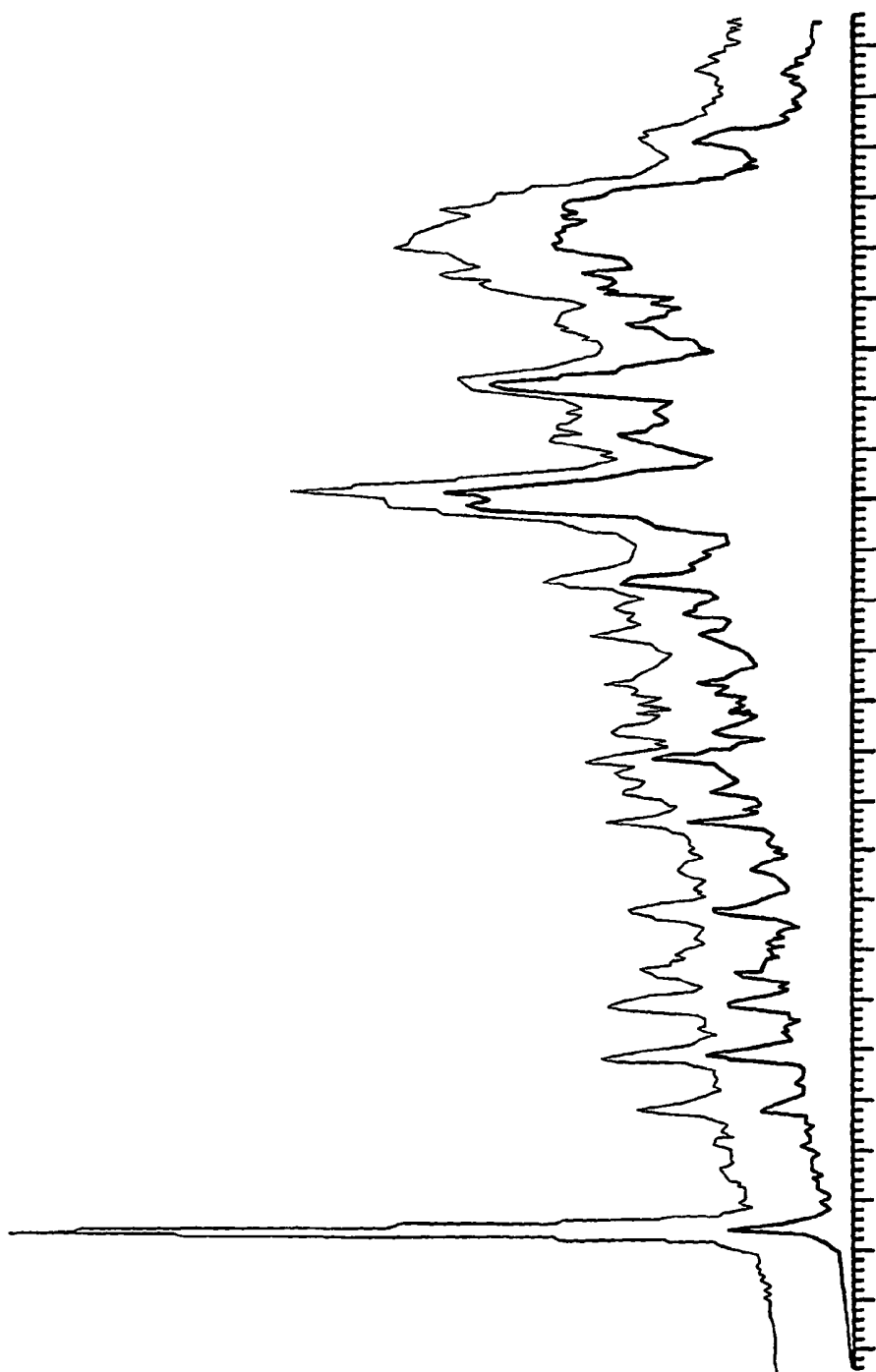






**Fig. 11**

**Fig. 12a**

**Fig. 12b**

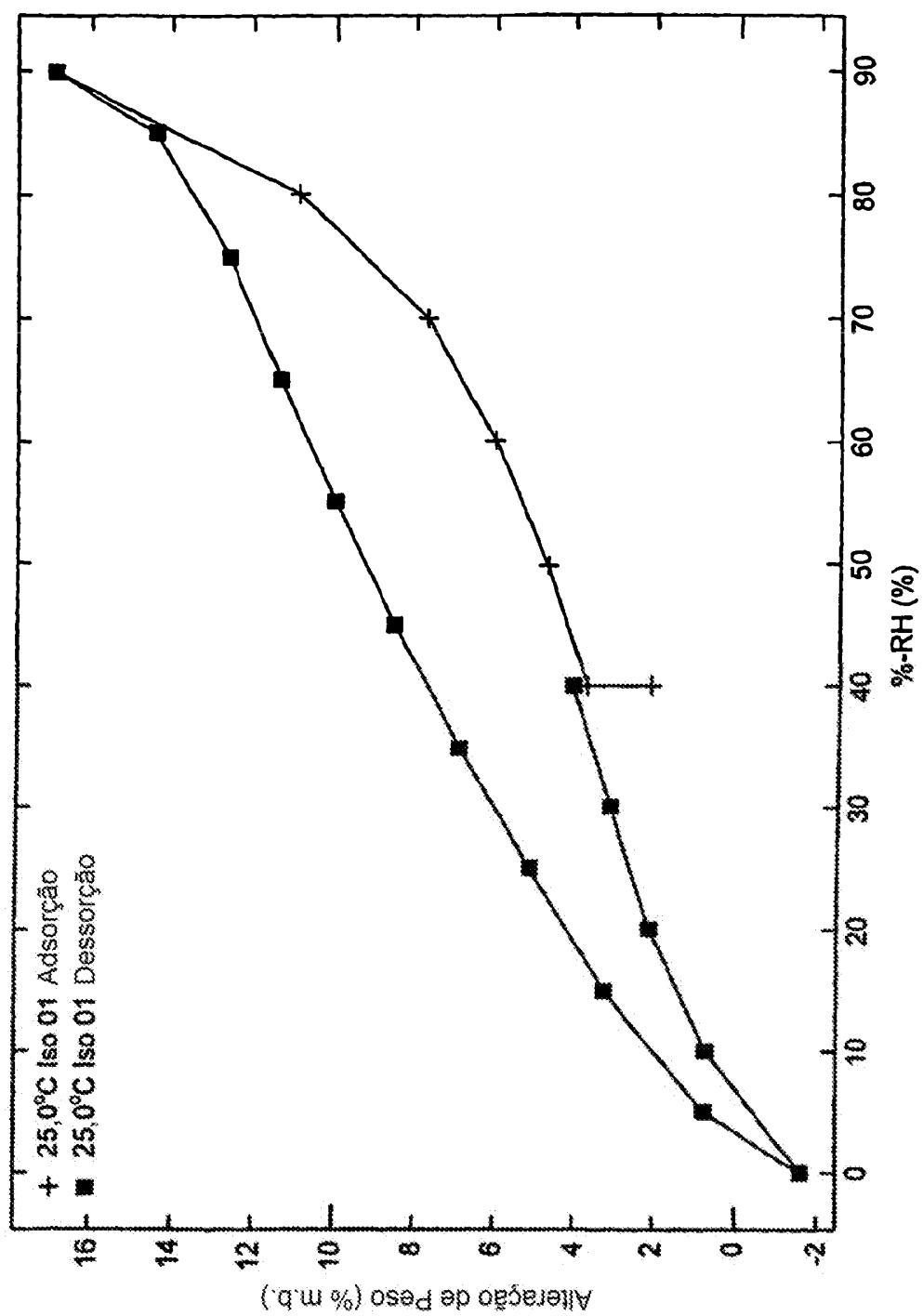
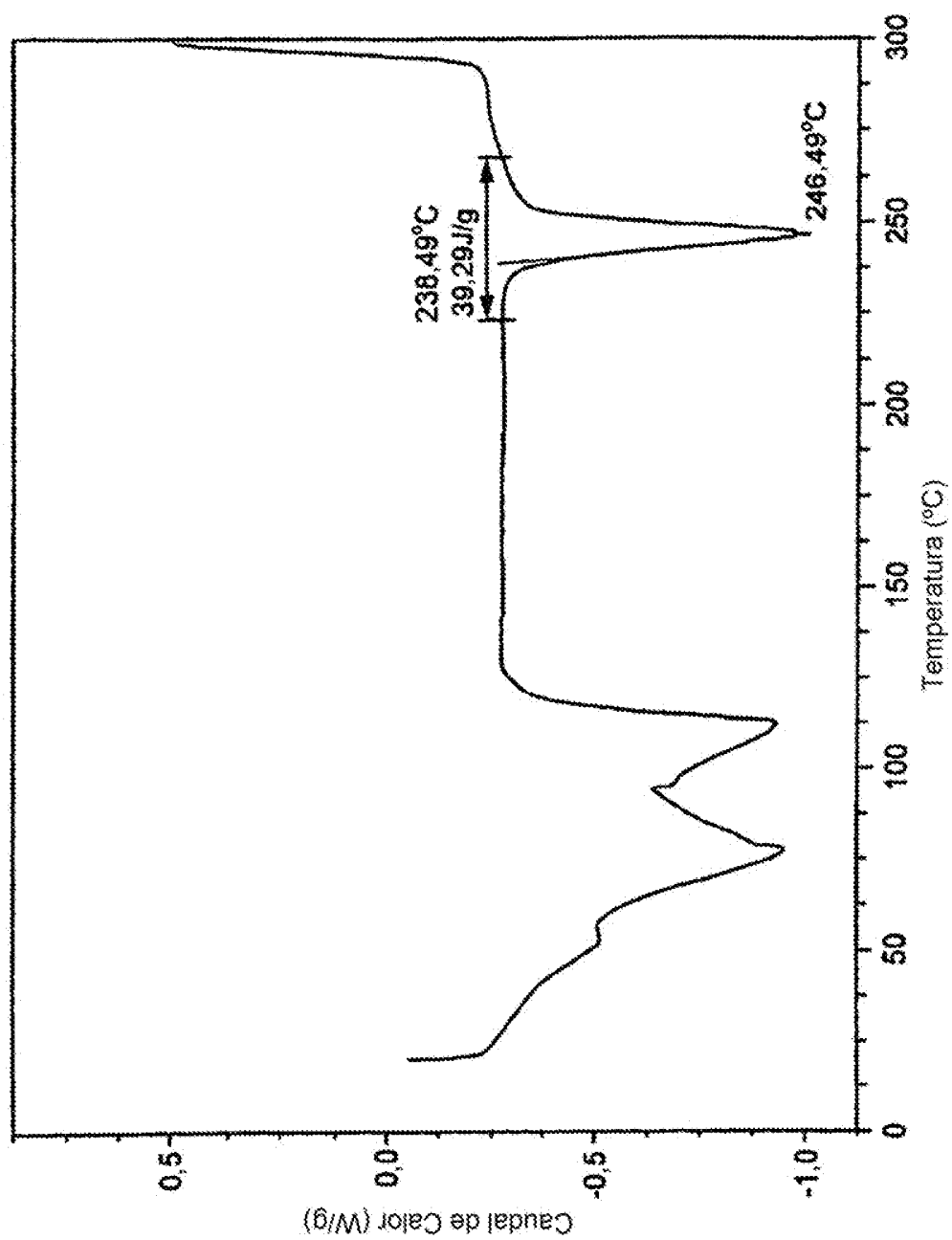
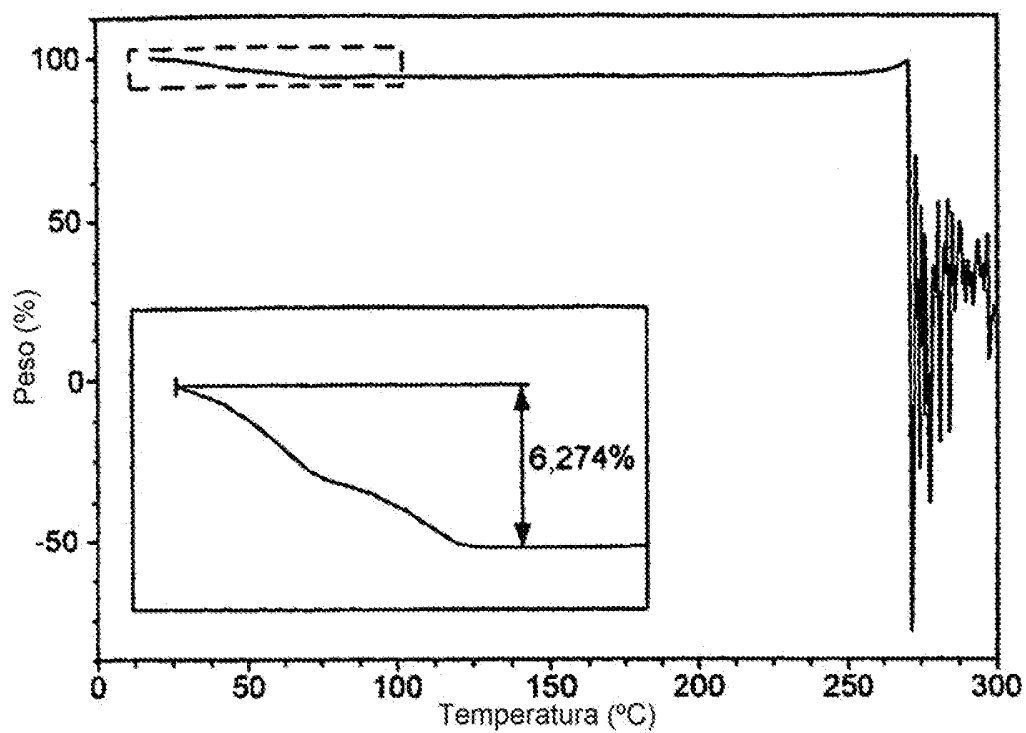
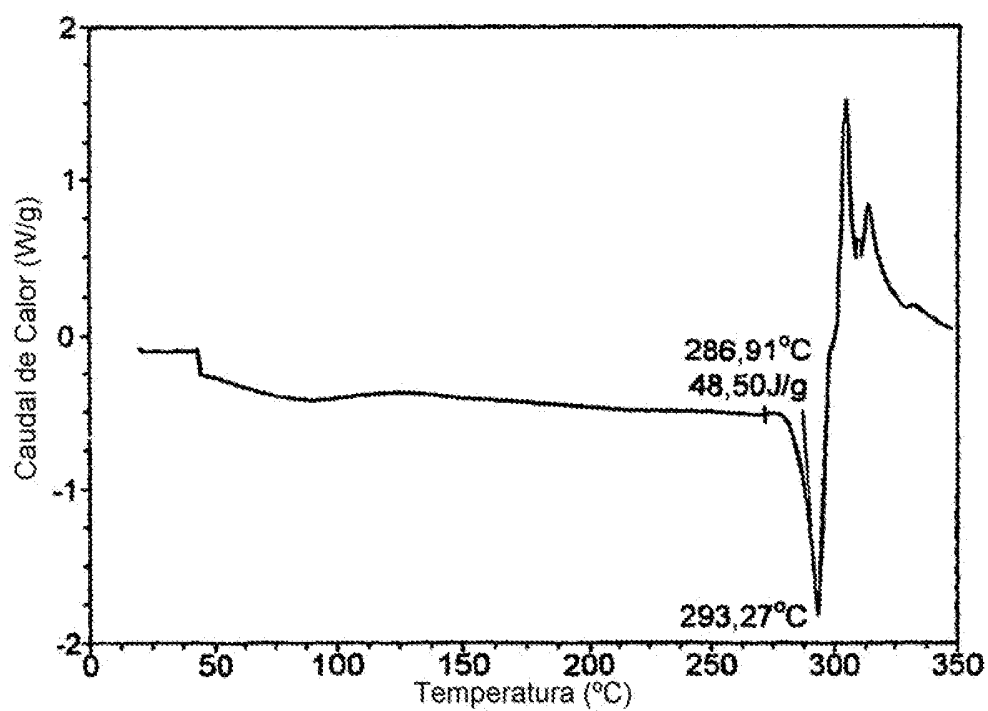
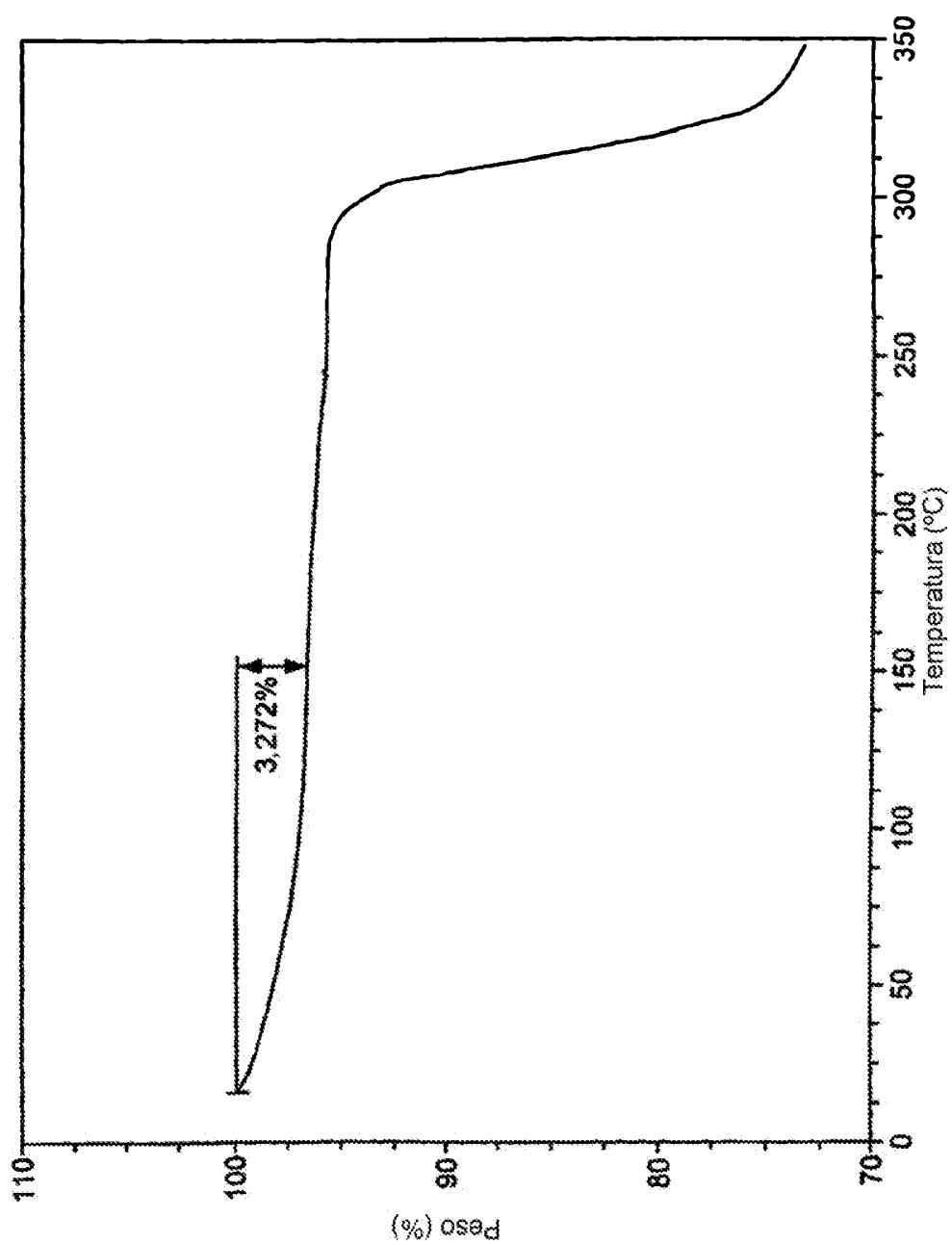
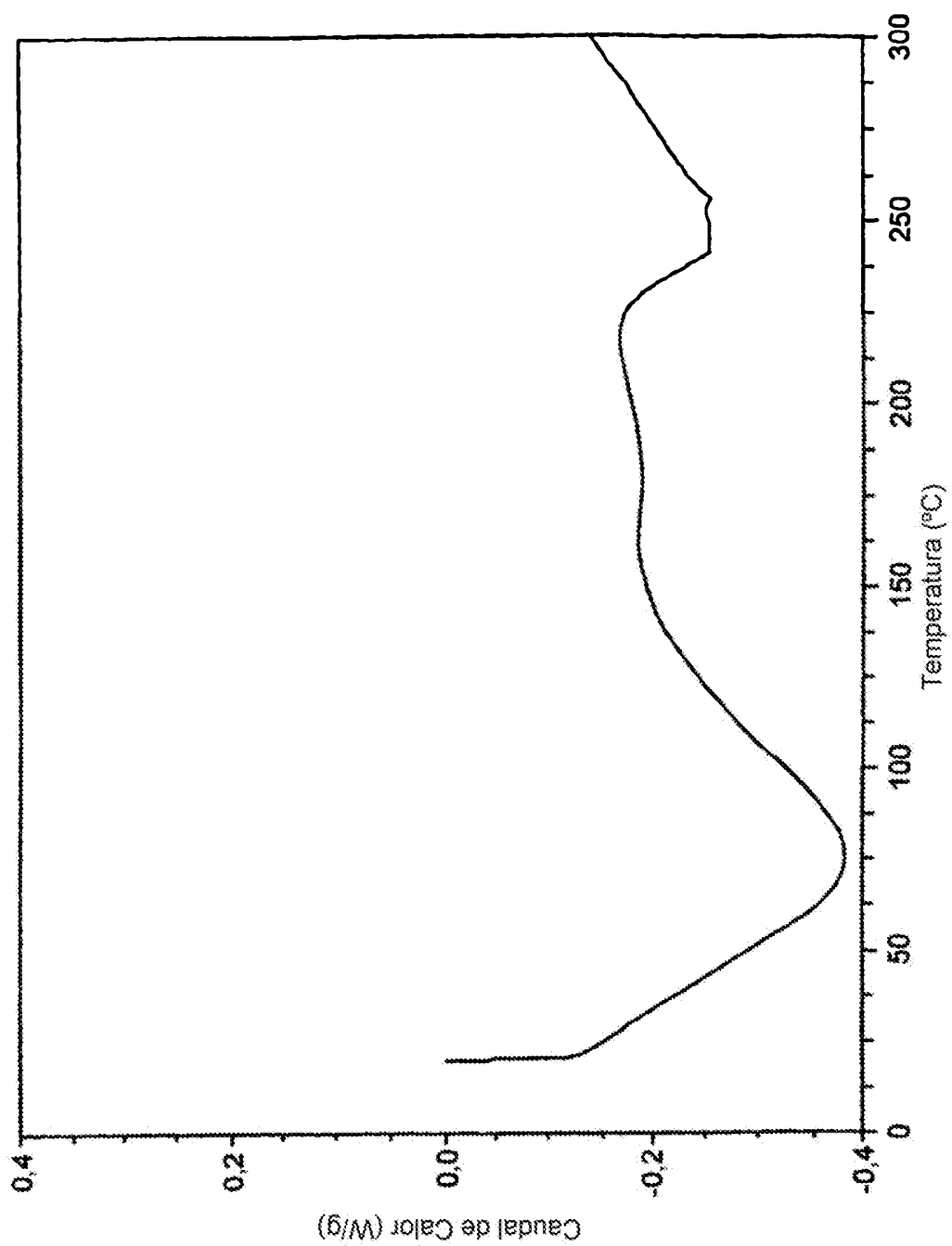


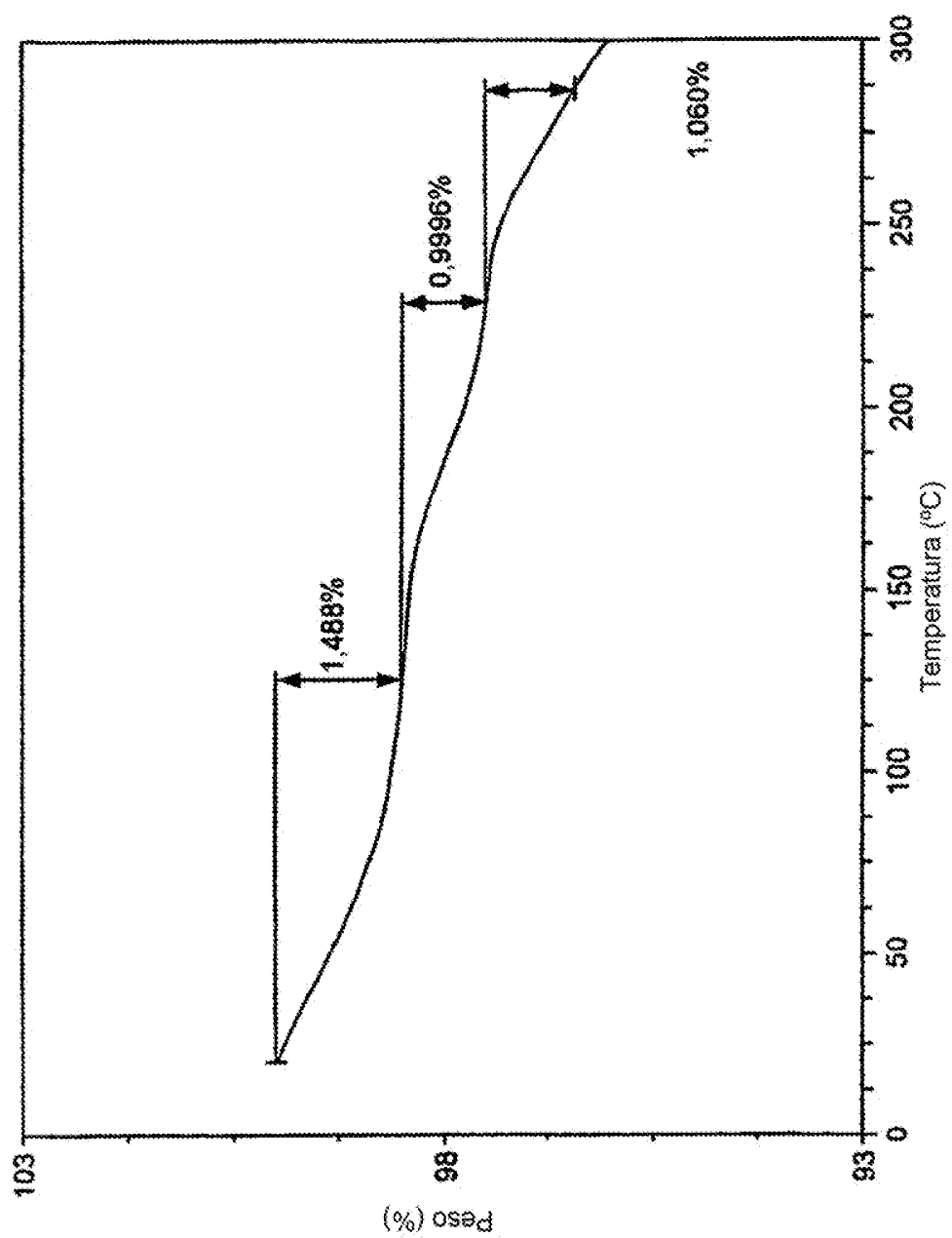
Fig. 13

**Fig. 14**

**Fig. 15****Fig. 16**

**Fig. 17**

**Fig. 18**

**Fig. 19**