



SEBASTIAN
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DIN.
OK

Organización CSA Ltda

PCT

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

09-137697

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO DOSIS INTRAVENOSA Y ORAL DE UN INHIBIDOR P2Y₁₂
DE ACCIÓN DIRECTA Y REVERSIBLE.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/216

71. SOLICITANTE PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO South San Francisco, California, Estados Unidos de América

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

12-7000



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137697- -00000-0000

Fecha: 2009-12-02 15:09:33

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 151

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC.

Dirección: 270 E. Grand Avenue, Suite 22, South San Francisco, California, 94080, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o domicilio: South San Francisco, California, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088

Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

41.654.882

TP

20824 CSJ

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER HOJA ANEXA

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/062518

Fecha 2 de mayo de 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/137753 A3

Fecha 13 de noviembre de 2008

6

TÍTULO (54) DOSIS INTRAVENOSA Y ORAL DE UN INHIBIDOR P2Y₁₂ DE ACCIÓN DIRECTA Y REVERSIBLE.

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/216

8

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

(32) Fecha

2 de mayo de 2007

3 de julio de 2007

(31) Número de Solicitud

60/915.649

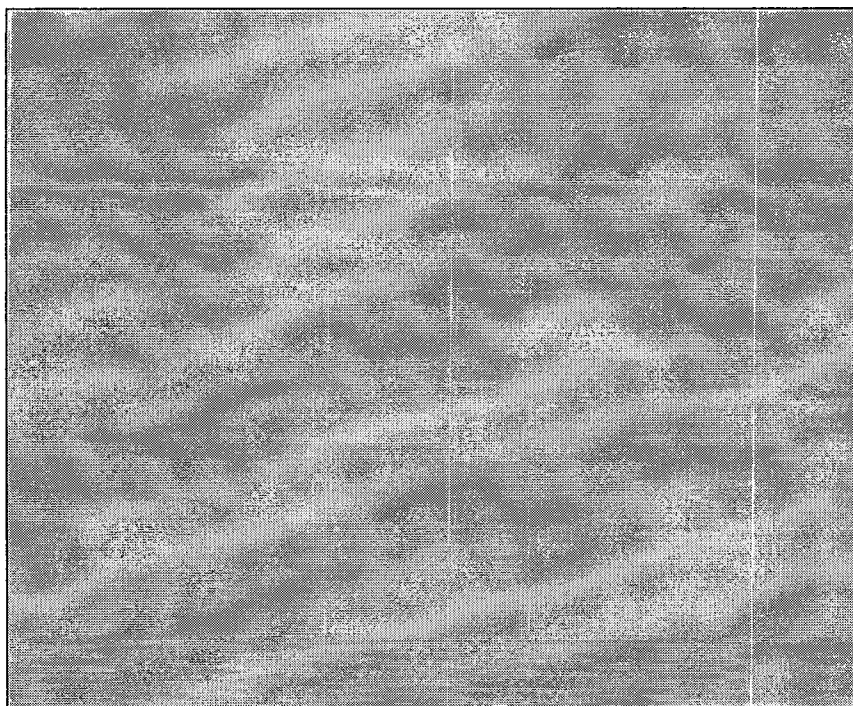
60/947.921

9 Comprobante de pago No. 09-76.231 // 09-76.232 // 09-76.233 // 9-65.690

Fecha 09/10/09 // 09/10/09 // 09/10/09 // 03/09/09

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros *Opinión escrita. Notificación de un cambio de domicilio del inventor WOLIN, Huang.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 76,231
FECHA : OCTUBRE 9 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137697- -00000-0000

Fecha: 2009-12-02 15:09:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 151

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEI Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130829171	08/10/2009	76,140,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 76,232
FECHA : OCTUBRE 9 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137697- -00000-0000

Fecha: 2009-12-02 15:09:33
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 151

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CD. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130829171	08/10/2009	76,140,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	500,000.00
		TOTAL :	\$ 500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 76,233

FECHA : OCTUBRE 9 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137697- -00000-0000

Fecha: 2009-12-02 15:09:33

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 151

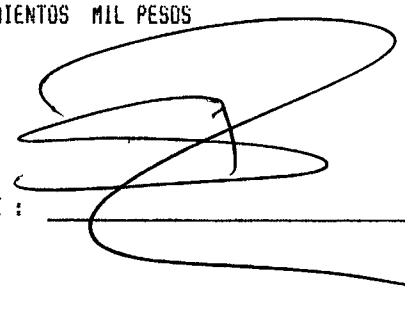
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130829171	08/10/2009	76,140,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	500,000.00
		TOTAL :	\$ 500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

NIT : 8001

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137697- -00000-0000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 9 - 65,690

FECHA : SEPTIEMBRE 3 DE 2009

Fecha: 2009-12-02 15:09:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 151

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	129129744	03/09/2009	80,800,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	170,000.00
16		INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TEC	170,000.00
TOTAL :			\$ 170,000.00

SON: CIENTO SETENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

COLOMBIA

Carrera 11 n° 93-43, Of. 404 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6350813-Fax: (57 1) 6350824 Email:clarkemodet@clarkemodet.com.co

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (~~nosotros~~), abajo firmante(s) **Charles J. Homey, M.D.**I (~~we~~), the undersigned **Charles J. Homey, M.D.**

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

legal representative(s) of **Portola Pharmaceuticals, Inc.****Portola Pharmaceuticals, Inc.**

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

an organization existing under the laws of **Delaware, United****Delaware, United States of America****States of America**

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

and in present execution of its business activity, domiciled at

270 E. Grand Avenue, Suite 22**270 E. Grand Avenue, Suite 22****South San Francisco, California, U.S.A.****South San Francisco, California 94080, U.S.A.**

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.

2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.

2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.

3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.

4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos reservados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia fiscal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).

4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.

5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.

5) To register domain names before the competent entity.

6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.

6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.

7) Ratificar o no la agencia oficiosa.

7) To ratify or not the officious agency.

8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieron.

8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke and substitute the same.

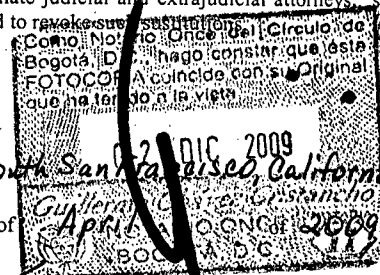
Dado y firmado en **South San Francisco, California**

Granted and signed at **South San Francisco, California**

a los **3rd** días de **April 2009**

on this **3rd** day of **April** 2009

Firma / signatura



State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Catherine C. Villegas*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Catherine C. Villegas, Notary Public, State of California*

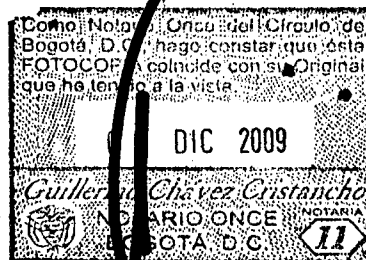
CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 14th day of April 2009*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 665966*
9. *Seal/Stamp:*



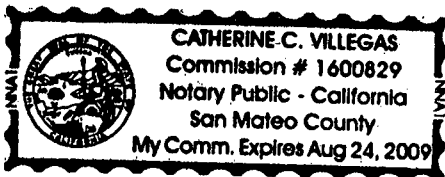
10. Signature

Jana Bowen
Secretary of State



BY

B.A.



CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los 3rd días del mes de April de 2009, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. Charles J. Homey, M.D.
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado San Francisco, California, U.S.A. firmó de su puño y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de President and Chief Executive Officer de la persona jurídica Charles J. Homey, M.D.

4. La citada persona jurídica con sede en South San Francisco, California, U.S.A. está legalmente constituida, que tiene actualmente

existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.

6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Catherine C. Villegas



CATHERINE C. VILLEGAS
Commission # 1600829
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Aug 24, 2009

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consol de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____ el Notario que suscribe DA FE de que:

(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____ firmó en su presencia

el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consol de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA O POR APOSTILLA



NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 3rd day of April, 2009, the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. Charles J. Homey, M.D.
(name of the person who signs the power of attorney)

of _____ legal _____ age and _____ domiciled in San Francisco, California, U.S.A. set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of President and Chief Executive Officer of the juridical person Charles J. Homey, M.D.

4. The mentioned juridical person with place of business in South San Francisco, California, U.S.A. is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5 on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

Catherine C. Villegas



CATHERINE C. VILLEGAS
Commission # 1600829
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Aug 24, 2009

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____ the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at _____

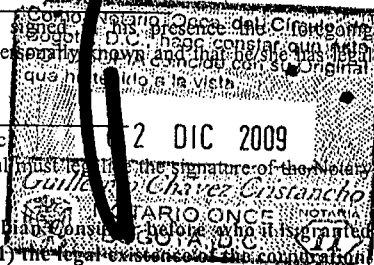
document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before whom it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE.



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante las **APOSTILLA** No. **665966** de 14 de abril DE 2009 expedida en Estados Unidos de América (Estado de California), correspondiente a un documento de poder y una certificación notarial en inglés con su correspondiente traducción al español (razón por la cual no se hace su traducción) otorgado por la sociedad **PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC.**, domiciliada en South San Francisco, California, Estados Unidos de América, firmado el 3 de abril de 2009.

Documento legalizado por firma y sello por Catherine C. Villegas, comisión No. 1600829, notario publico-California, Condado de San Mateo, cuya comisión termina el 24 de agosto de 2009.

Estado de California
Secretario de Estado

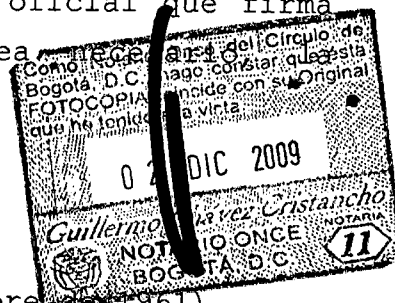
Requerido para uso en Colombia. No para ser usado en los Estados Unidos de América. El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del oficial que firma el documento, la capacidad en la cual el oficial que firma el documento ha actuado y, cuando sea necesario, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

5. En Sacramento, California

6. El 14 de abril de 2009

7. Por Diputado Secretario de Estado, Estado de California

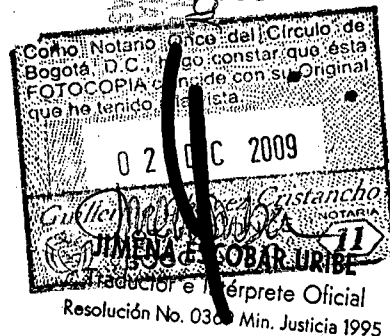
8. NO. 665966

9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de California

10. Firma: firmado, firma ilegible, Secretario de Estado

Por: Firma ilegible

Sello: Oficina del Secretario de Estado



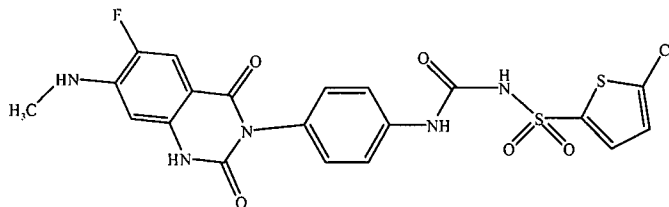
ANEXOS

INVENTORES

1.) **SCARBOROUGH, Carroll, Anna, Crew**
(Actúa en representación del inventor **SCARBOROUGH, Robert, M.** (fallecido) con domicilio en 22 Greenbrier Court, Half Moon Bay, California 94019, Estados Unidos de América);
2.) **GRETHER, Daniel, D.**
(230 27th Street, San Francisco, California 94131, Estados Unidos de América);
3.) **CONLEY, Pamela, B.**
(116 Lois Lane, Palo Alto, California 94303, Estados Unidos de América);
4.) **ANDRE, Patrick**
(950 N. Humboldt Street, San Mateo, California 94401, Estados Unidos de América);
5.) **HUTCHALEELAHA, Athiwat**
(234 Biarritz Court, Redwood City, California 94065, Estados Unidos de América);
6.) **PHILLIPS, David, R.**
(520 Harvard Road, San Mateo, California 94402, Estados Unidos de América);
7.) **PANDEY, Anjali**
(4506 Amiens Avenue, Fremont, California 94555, Estados Unidos de América);
8.) **WOLIN, Huang**
(872 Arcturus Circle, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América).

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Este invento brinda métodos y compuestos para una inhibición plaquetaria rápida y reversible en sujetos humanos que necesitan de la misma cuando se administran compuestos con la fórmula:



Ya sea sola o en combinación con un segundo agente que puede ser aspirina o un agente trombolítico.

61358224_1.DOC

DOSIS INTRAVENOSA Y ORAL DE UN INHIBIDOR P2Y₁₂ DE ACCIÓN DIRECTA Y REVERSIBLE

REFERENCIAS CRUZADAS PARA APLICACIONES RELACIONADAS

- [0001] Esta aplicación reclama el beneficio de prioridad bajo 35 U.S.C. 119(e) para la
5 Solicitud Provisional de E.E.U.U. No. 60/915,649 ingresada el 2 de mayo de 2007 y la
Solicitud Provisional de los E.E.U.U. No. 60/947,921 ingresada el 3 de julio de 2007 las
cuales se incorporan al presente de forma íntegra como referencia..

DECLARACIONES RESPECTO A LOS DERECHOS DE INVENCION HECHOS 10 BAJO INVESTIGACION Y DESARROLLO CON PATROCINIO FEDERAL

[0002] NO APLICA

REFERENCIA PARA UN "LISTADO DE SECUENCIA" SE ENTREGA UNA TABLA, O
UN APÉNDICE CON EL LISTADO DE PROGRAMAS DE COMPUTACIÓN EN UN
DISCO COMPACTO

- 15 [0003] NO APLICA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

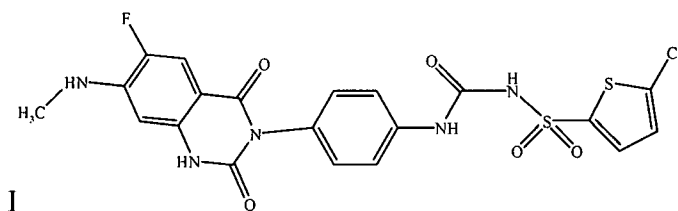
- [0004] La activación y la agregación de las plaquetas juegan un rol crítico en la patogénesis
de síndromes coronarios agudos (SCA). La estrategia antitrombótica óptima para el
20 tratamiento de estos síndromes sigue pendiente de ser definida (vea, Gluckman TJ,
Sachdev M, Schulman SP, Blumenthal RS. *A simplified approach to the Management of Non-
ST-segment elevation acute coronary syndromes. JAMA. 2005;293:349-357*)
- [0005] El ADP liberado de las plaquetas propaga el proceso trombótico, en tanto que conduce
a la activación de las plaquetas, la amplificación de los signos de agregación plaquetaria y la
25 secreción de moléculas protrombóticas. El receptor de ADP en las plaquetas que median este
proceso es el receptor P2Y₁₂, el cual es el objetivo del clopidogrel (vea, Dorsam RT et al., *J
Clin Invest. 2004 Feb;113(3):340-5 for a review of the P2Y₁₂ receptor in platelet activation*).
A pesar de su uso extendido el clopidogrel carece de la versatilidad necesaria para cubrir las
diferentes necesidades de los síndromes coronarios, debido a su lento inicio de acción, la
30 limitada inhibición de la agregación plaquetaria, irreversibilidad, un gran intervalo inter-
individual en pacientes debido al metabolismo inconsciente (ver Gurbel, P. A., Bliden, K. P.,

Hiatt, B. L. & O'Connor, C. M. (2003). Clopidogrel para colocar una endoprótesis vascular coronaria: variabilidad de respuesta, resistencia a medicamentos y el efecto de la reactividad pre-tratamiento de las plaquetas. *Circulation* 107, 2908-13; Serebruany, V. L., Steinhubl, S. R., Berger, P. B., Malinin, A. I., Bhatt, D. L. & Topol, E. J. (2005). Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 45, 246-51; and Matetzky, S., Shenkman, B., Guetta, V., Shechter, M., Bienart, R., Goldenberg, I., Novikov, I., Pres, H., Savion, N., Varon, D. & Hod, H. (2004). La Resistencia del Clopidogrel está asociada con el aumento en el riesgo de eventos arterotrombóticos recurrentes en pacientes con infarto agudo del miocardio. *Circulation* 109, 3171-5).

- 10 [0006] Existe una necesidad urgente de aproximaciones terapéuticas que se dirijan a las diferentes necesidades no abordadas en SCA. La presente invención atiende esas necesidades. Proporciona métodos y composiciones rápidos y reversibles para inhibir las agregación plaquetaria mediadas de ADP en SCA.

BREVE RESUMEN DEL INVENTO

- 15 [0007] El invento se refiere al descubrimiento de que los compuestos de la Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son inhibidores de acción reversible y rápida de la agregación plaquetaria inducida por ADP en humanos.



- 20 [0008] Consecuentemente, el invento provee composiciones que incluyen compuestos de la fórmula anterior y métodos que usan compuestos de la fórmula anterior para proporcionar una inhibición de inicio rápido y reversible de la agregación plaquetaria inducidas por el ADP en humanos que necesitan dicha inhibición. Los compuestos para usar en estos métodos y composiciones incluyen los sólidos cristalinos y las formas amorfas de los compuestos de la fórmula anterior, incluyendo las sales de potasio y de sodio de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-yl)-fenil]-5-chloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea.
- 25

[0009] En algunas representaciones de cualquiera de los anteriores, el sujeto tiene un síndrome coronario (SCA) seleccionado del grupo que consistía de: isquemia aguda del miocardio, infarto agudo del miocardio y angina. En otras representaciones, el sujeto tiene un desorden trombótico cardiovascular seleccionado del grupo que compuesto por una

oclusión arterial periférica o cerebral. En algunas representaciones el sujeto tiene un ataque trombótico u otro evento trombótico agudo.

[0010] En algunas de las representaciones anteriores, el sujeto es un paciente de SCA con STEMI –por sus siglas en inglés- (ST-Elevación de Infarto de Miocardio). En dichos
5 pacientes, la reperusión temprana del vaso infartado está relacionada con un resultado mejorado. En estas representaciones, el tratamiento resuelve la elevación del segmento ST y/o desestabiliza el trombo o inhibe la formación o la propagación de la trombosis.

[0011] En otros aspectos el invento se relaciona con el descubrimiento de que los compuestos para su uso de acuerdo con la invención pueden actuar en sinergia con la aspirina para inhibir y para revertir
10 la agregación de las plaquetas. De esta manera, en algunas representaciones el compuesto que se debe usar de acuerdo con el invento es administrado a sujetos que también reciben terapia con aspirina. En algunas representaciones, las composiciones destinadas para usarse de acuerdo con el invento están co-formuladas con aspirina.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS ILUSTRACIONES

15 [0012] **Ilustración 1** proporciona estructura de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-yl)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-potasio sulfonilurea y/o sal de sodio.

[0013] **Ilustración 2a** muestra una difracción de polvo de rayos-X (XRDP, por sus siglas en inglés) de sólido cristalino forma A de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea dihidrato de sal de potasio.

20 **Ilustración 2b** muestra una XRDP de sólido cristalino forma A de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea dihidrato de sal de potasio mostrando un máximo de información.

[0014] **Ilustración 3a** muestra un XRPD de sólido cristalino forma B de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-

25 sulfonilurea dihidrato de sal de potasio. **Ilustración 3b** muestra un XRPD de sólido cristalino forma B de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea dihidrato de sal de potasio mostrando un máximo de información.

[0015] **Ilustración 4** muestra un XRPD de forma amorfa de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de sodio.
30

[0016] **Ilustración 5** muestra un espectro infrarrojo transformado de Fourier (IR-FT) de sólido cristalino forma A de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea dihidrato de sal de potasio

5 [0017] **Ilustración 6** muestra un espectro infrarrojo transformado de Fourier (IR-FT) de sólido cristalino forma B de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenilo]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea dihidrato de sal de potasio.

[0018] **Ilustración 7** muestra el IR-FT de una forma amorfa de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenilo]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de sodio.

10 [0019] **Ilustración 8** muestra el ^1H -NMR de forma cristalina sólida A de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenilo]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea dihidrato de sal de potasio.

[0020] **Ilustración 9** muestra el ^1H -NMR de sólido cristalino forma de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenilo]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea dihidrato de sal de potasio.

[0021] **Ilustración 10** muestra el ^1H -NMR de forma amorfa de 4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenilo]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de sodio.

20 [0022] **Ilustración 11** proporciona los datos de la absorción de vapor gravimétrico (GVS) de sólido cristalino forma A de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenilo]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea dihidrato de sal de potasio.

[0023] **Ilustración 12a** proporciona los datos de absorción/adsorción de vapor gravimétrico (GVS) de forma sólida cristalina A de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenilo]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea dihidrato de sal de potasio. La muestra fue recuperada después de completar el experimento de GVS y de haberlo re-examinado por XRPD. Los resultados (**Ilustración 12b**) muestran que no ocurrió un cambio de fase durante el curso del experimento GVS. El cambio en intensidad del pico a ca. 5.4° 20 es un efecto preferido de orientación.

30 [0024] **Ilustración 13** proporciona los datos de absorción/adsorción gravimétrica de vapor (GVS) de forma amorfa de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de sodio.

[0025] **Ilustración 14** proporciona los datos de la calorimetría de exploración diferencial (DSC) de sólido cristalino forma A de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenilo]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea dihidrato de sal de potasio

5 [0026] **Ilustración 15** proporciona los datos de TGA de sólido cristalino forma A de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenilo]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea dihidrato de sal de potasio.

[0027] **Ilustración 16** proporciona los datos DSC de la sólido cristalino forma B de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenilo]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea de sal de potasio.

10 [0028] **Ilustración 17** proporciona los datos TGA de la sólido cristalino forma B de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenilo]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea de sal de potasio

15 [0029] **Ilustración 18** proporciona los datos DSC de la forma amorfa de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenilo]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea de sal de potasio.

[0030] **Ilustración 19** proporciona los datos TGA de la forma amorfa de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenilo]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea de sal de potasio.

20 [0031] **Ilustración 20.** Esta ilustración indica los objetivos del estudio y el diseño usado para evaluar la tolerancia y los efectos de la farmacocinética (FC) y farmacodinámica (FD) en dosis orales líquidas únicas de un compuesto de Fórmula I y la interacción farmacodinámica del compuesto con aspirina en humanos saludables.

[0032] **Ilustración 21.** Esta ilustración resume los resultados de tolerancia y seguridad en los sujetos.

25 [0033] **Ilustración 22.** Esta ilustración presenta el curso de tiempo de los niveles medios de plasma del compuesto de Formula I.

[0034] **Ilustración 23.** Esta ilustración muestra en cuatro paneles la inhibición de la agregación plaquetaria inducidas por ADP por un compuesto de Fórmula I. (A) Explicación de la agregación de máxima amplitud y agregación a los 6 minutos. (B) Datos *Ex vivo* (media +/- SEM) en la inhibición dependiente de la dosis de la inhibición de agregación plaquetaria inducidas de ADP medida cada 6

30

minutos. (C) Datos Ex vivo (media +/- SEM) en dosis dependiente de la inhibición de la amplitud máxima de agregación de plaqueta inducida de ADP. (D) Datos Ex vivo sobre la reversibilidad de la inhibición de la agregación plaquetaria inducidas de ADP a las 24 horas después de la dosis.

5 [0035] **Ilustración 24.** Esta ilustración muestra la relación FC –FD medida *ex vivo* para la agregación plaquetaria inducidas de ADP a los 6 minutos como una función de la concentración medida de plasma.

[0036] **Ilustración 25.** Esta ilustración describe el efecto de la aspirina y del compuesto de Formula I sobre la inhibición del colágeno inducido en la agregación plaquetaria

10 [0037] **Ilustración 26.** Esta ilustración indica (A) el Ajuste del Perfil del Tiempo Real de la trombosis (RTTP); (B) el resultado del ensayo con el transcurso del tiempo y (C) el proceso de la trombosis con el transcurso del tiempo.

[0038] **Ilustración 27.** Esta ilustración muestra los datos de trombosis ex vivo usando el RTTP como placebo, 10 mg, 30 mg o 100 mg de la sustancia de prueba de Fórmula I o 30 mg del compuesto con Aspirina (325 mg).

15 [0039] **Ilustración 28.** Esta ilustración indica los objetivos del estudio y el diseño utilizado para evaluar la tolerancia y los efectos de la farmacocinética (FC) y de la farmacodinámica (FD) de una infusión intravenosa del compuesto de Fórmula I.

20 [0040] **Ilustración 29.** Esta ilustración muestra la concentración del plasma de la Fórmula I estudiada a lo largo del tiempo siguiendo la infusión i.v. de 1, 3, 10, y 40 mg de dosis en humanos.

[0041] **Ilustración 30.** Esta ilustración muestra la inhibición de la agregación tardía de plaquetas inducidas por ADP a lo largo del tiempo seguida de la infusión i.v. de dosis de 1, 3, 10, 20 y 40 mg del compuesto en humanos.

25 [0042] **Ilustración 31.** Esta ilustración describe la concentración-respuesta para la inhibición de agregación plaquetaria inducidas por ADP por el compuesto.

[0043] **Ilustración 32.** Esta ilustración muestra la inhibición de la trombosis dependiente de la dosis por el compuesto de Formula I en humanos inyectados i.v. con el compuesto en dosis de 1, 3, 10, 20 y 40 mg.

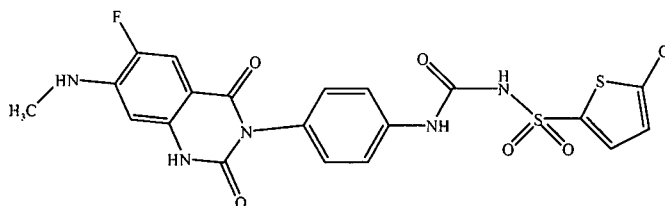
30 [0044] **Ilustración 33.** Esta ilustración muestra que los efectos del compuesto de Fórmula I en el tiempo de sangrado son fácilmente reversibles.

[0045] Ilustración 34. Se muestran los efectos del compuesto de Fórmula I sobre la trombosis y el tiempo de sangrado a las 8 horas para la dosis de 40 mg inyectada de forma intravenosa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

5 **[0046]** El invento trata del descubrimiento de los solicitantes que los compuestos si son usados de acuerdo a la invención son inhibidores reversibles de acción rápida de la agregación plaquetaria inducidas por ADP en humanos. Estas propiedades hacen al compuesto especialmente útil en el tratamiento de síndromes coronarios agudos y/o en el tratamiento de pacientes que necesitan una inhibición temporal de la formación de trombosis antes de una cirugía y otro tratamiento asociado con
10 la posibilidad de sangrado o su ocurrencia real (e.g., Cirugía PCI, inserción de tubos, reemplazo de articulaciones). El invento también se relaciona con el descubrimiento de que los componentes pueden actuar con sinergia con la aspirina para inhibir o revertir la agregación plaquetaria. Los compuestos para usar de acuerdo con el invento también se revelan en la Solicitud de Patente PCT No. PCT/US06/43093 la cual está incorporada íntegramente aquí como referencia.

15 **[0047]** Como un primer aspecto, el invento provee métodos de inhibición de la agregación plaquetaria inducidos por ADP en humanos que tienen necesidad del mismo por medio de la administración por vía intravenosa de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la formula:



20 Y por lo menos un excipiente aceptable farmacéuticamente o portador y en el cual la composición sea formulada para su administración intravenosa. En algunas representaciones, la composición se formula como una unidad de dosis conteniendo de 1 a 50 mg del compuesto. En otras representaciones, la unidad de dosis contiene de 5 a 40 mg, 10 a 30 mg, 15 a 25 mg, 25 a 45 mg o alrededor de 20 mg, 30, 40 o 50 mg del compuesto. En algunas representaciones, el invento
25 proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de Fórmula I. En otras representaciones, la unidad de dosis contiene de 5 a 40 mg, 10 a 30 mg, 15 a 25 mg, 25 a 45 mg, o cerca de 20 mg, 30, 40 o 50 mg del compuesto como un derivado.

[0048] En algunas representaciones preferentes, el sujeto tiene un síndrome coronario agudo. En otras representaciones, el sujeto tiene una necesidad individual de una inhibición de

agregación plaquetaria inducida por ADP. Por ejemplo, el sujeto puede necesitar o se preparará para cirugía u otro procedimiento médico asociado con el sangrado dentro de uno, dos, tres, cuatro o cinco días a partir de la administración.

5 [0049] En algunas representaciones, la composición puede ser administrada por infusión intravenosa o por medio de un bolo. Por ejemplo, cuando la composición se administra como un bolo puede ser administrada por un período de menos de 1, 2, 3, 4 o 5 minutos.

10 [0050] En algunas representaciones, el sujeto es tratado con una dosis i.v. la cual induce a una reducción prolongada en el efecto antitrombótico (e.g. mayor que 30, 40, 50, 60% o de 30 a 70% de inhibición) a las ocho horas después de la dosis y la cual no tiene un efecto clínicamente significativo sobre los tiempos de sangrado a las ocho horas post –dosis. En algunas representaciones, la dosis de de 15 a 60 mg (e.g. 15, 20, 25 30, 35, 40, 45 o 50 mg). En representaciones adicionales, la dosis puede ser aguda o repetida. En algunas representaciones, las dosis proporcionan un efecto antitrombótico sin causar cambios clínicamente significativos en el tiempo de sangrado de las 4 hasta las 8 horas después de la dosis.

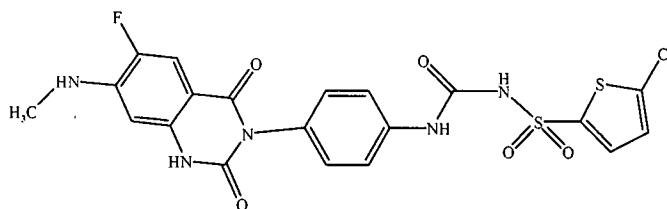
15 [0051] En algunas representaciones, el tratamiento intravenoso inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP o formación de trombosis y /o propagación en el sujeto y/o desestabiliza un trombi existente en el sujeto. En algunas representaciones, el sujeto tiene Elevación ST del infarto del miocardio y el tratamiento resuelve la elevación de ST.

20 [0052] En algunas representaciones, el sujeto también es tratado con una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo agente para tratar la trombosis o SCA. El segundo agente puede ser aspirina o un agente trombolítico tal como estreptoquinasa, activador plasminógeno de tejido (TPA) o TKN. La aspirina puede ser administrada oralmente. Cuando se administra en combinación con un segundo agente, la dosis del compuesto de acuerdo a uso del invento puede reducirse opcionalmente. La aspirina se puede administrar antes o después del compuesto para su uso de acuerdo con el invento.

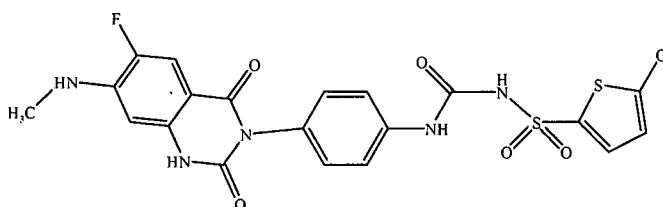
25 [0053] En representaciones preferentes se desarrolla en el sujeto un grado sustancial de inhibición de agregación plaquetaria inducida por ADP dentro de los 0.5, 1, 2 o 5 minutos después de administrar la composición. El grado de inhibición el cual es sustancial el por lo menos un 50%, 70% o 90% como haya sido determinado de acuerdo al promedio de las mediciones *in vivo* de la inhibición de agregación inducida por ADP que se espera para la dosis administrada, para la vía de administración y para la formulación en un sujeto de la misma especie, edad y género. En algunas representaciones, el porcentaje de inhibición es acorde al grado de agregación plaquetaria medida a los seis minutos o de acuerdo a la agregación máxima como se enseña adelante y se muestra en la Ilustración 23A

30

[0054] En otro aspecto el invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula:



Y al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable y en el cual la composición
5 está formulada para administración intravenosa. En algunas representaciones, la composición comprende una unidad de dosis que contiene de 1 a 50 mg, 5 a 40 mg, 10 a 30 mg o 15 a 25 mg del compuesto. En algunas representaciones, la composición comprende una unidad de dosis que contiene alrededor de 10, 20, 30, 40 o 50 mg del compuesto. En algunas representaciones, el invento proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el
10 compuesto de Fórmula I o un derivado del compuesto de Fórmula I farmacéuticamente aceptable. En otras representaciones, la unidad de dosis contiene de 5 a 40 mg, 10 a 30 mg, 15 a 25 mg, 25 a 45 mg o alrededor de 20, 30, 40 o 59 mg del compuesto como el derivado.
[0055] En otro aspecto el invento provee un método de para la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en un sujeto humano que lo necesite, dicho método comprende
15 la administración oral de una composición farmacéutica de un compuesto de la fórmula:



Y al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable y en el cual la composición
es formulada para la administración oral. En algunas representaciones, el invento provee composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de Fórmula I o un derivado
20 farmacéuticamente aceptable o el compuesto de Formula I. En algunas representaciones, la composición es formulada como una unidad de dosis que contiene de 1 a 800 mg, 20 a 200 mg, 50 a 150 mg, 10 a 50 mg, o 20 a 40 mg del compuesto o derivado. En algunas

representaciones, la composición es un formato de dosis unitaria y contiene alrededor de 30, 50, 75, 100, 125, 150, 175 o 200 mg del compuesto o del compuesto como derivado.

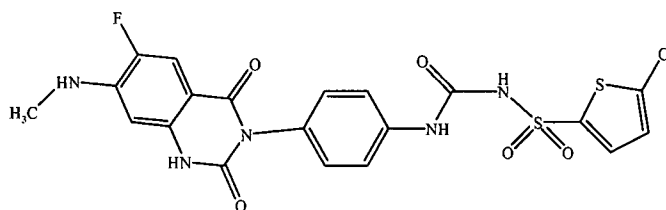
[0056] En algunas representaciones, el sujeto tiene un síndrome coronario agudo. En algunas representaciones, el paciente ha recibido una dosis intravenosa del compuesto usado de acuerdo al invento y ha habido una transición hacia un régimen de dosis oral después de haber recibido o de haber estado en un régimen de dosis intravenosa. En algunas representaciones, el sujeto tiene necesidad de una inhibición reversible de agregación plaquetaria inducida por ADP. Por ejemplo, el sujeto está programado para una cirugía y otro procedimiento médico asociado con hemorragia dentro de los días 1, 2, 3, 4 o 5 de la administración. En algunas representaciones, la composición es formulada como un sólido, gel, semi-líquida o líquida. En algunas representaciones, la composición es formulada como tableta, cápsula o polvo. En algunas representaciones, el sujeto es tratado también con un segundo agente usado para prevenir o tratar la trombosis. El segundo agente puede ser la aspirina o TPA, SK o TKN. La aspirina puede ser administrada oralmente. El sujeto fue previamente dosificado con aspirina.

[0057] En algunas representaciones, se desarrolla en el sujeto un grado sustancial de inhibición de agregación plaquetaria inducida por ADP dentro de 1 o 2 horas después de que la composición fuera administrada oralmente. El grado de inhibición sustancial es por lo menos de un 30%. En otras representaciones, el grado de inhibición sustancial es de 50%, 70% o 90% como haya sido determinado de acuerdo al promedio de las mediciones *ex vivo* de la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP que se espera para la dosis administrada, vía de administración y formulación en un sujeto de la misma especie, edad y género. En algunas representaciones, el porcentaje de inhibición está de acuerdo a la magnitud de la agregación plaquetaria medida a los seis minutos o de acuerdo con el máximo de agregación como se muestra en la Ilustración 23 A.

[0058] En algunas representaciones, la administración oral de las composiciones provee un nivel promedio de plasma del compuesto en el rango de 400 a 4000 ng/ml, o de 700 a 2000 ng/ml, o alrededor de 1000 ng/ml por al menos 6 horas. En algunas representaciones, el régimen de dosis oral es crónico y se administra una, dos o tres veces al día. En algunas representaciones, el régimen de dosis oral proporciona un promedio de 24 horas de concentración del droga en el plasma el cual es de al menos 200, 400, 600, 800 o 1000 ng/ml y menor que 3000 ng/ml.

[0059] En algunas representaciones, el tratamiento oral inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP o formación de trombosis y/o propagación en el sujeto y/o desestabilización de un trombo existente en el sujeto.

[0060] En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula:



Y por lo menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable y en el cual la composición es formulada para la administración oral. En algunas representaciones, la composición está formulada como una unidad de dosis que contiene de 1 a 800 mg, 20 a 200 mg, 50 a 150 mg, 10 a 50, or de 20 a 40 mg del compuesto. En algunas representaciones, el invento provee composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de Fórmula I o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula I. En algunas representaciones, la composición es formulada como una unidad de dosis que contiene de 1 a 800 mg, 20 a 200 mg, 50 a 150 mg, 10 a 50 mg o 20 a 40 mg del compuesto como derivado.

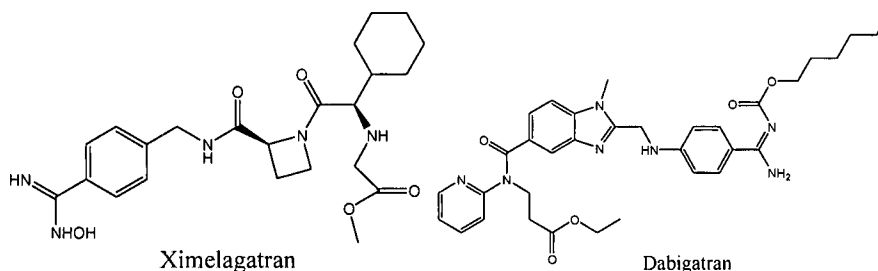
[0061] I. Definiciones

[0062] De acuerdo con el presente invento y de la manera que se usa aquí, se definen los siguientes términos con los siguientes significados a menos que se indiquen de manera diferente.

[0063] Se hace la observación que como se usa en la especificación y el las solicitudes adjuntas, las formas singulares “un/una/uno” y “el/la” incluyen referencias plurales a menos que el contexto claramente indique de otra manera. Así lo términos “un/una/uno”, “uno o más”, y “por lo menos” se pueden usar indistintamente en el presente documento.

[0064] “Agentes anticoagulantes” o “anticuoagulantes” son agentes que provienen la formación de coágulos sanguíneos. Ejemplos de agentes anticoagulantes incluyen, pero no se limitan, a los inhibidores específicos de trombina, factor IXa, factor Xa, factor XI, factor XII o factor VIIa, heparina y derivados, antagonistas de vitamina K, y anticuerpos de anti-factor tisular, así como inhibidores de P-selectina y PSGL-1. Los ejemplos de inhibidores específicos de trombina incluyen hirudinaria, bivalirudina (Angiomax®), argatroban, ximelagatran (Exanta®, vea estructura más adelante), dabigatran (vea estructura adelante), AZD0837 (está siendo estudiado en la clínica de prueba A controlada, al azar, paralela, Estudio de Factibilidad Multi-Centro del Inhibidor Oral Directo de la Trombina, AZD0837, dado como formulación ER, en la prevención de ataques y eventos embólicos sistólicos en

pacientes con fibrilación auricular, que son apropiados pero no pueden/no quieren tomar terapia VKA con ClinicalTrials.gov Identificador: NCT00623779) , y lepidurin (Refludan®). Ejemplos de heparina y derivados incluyen heparina sin partir (UFH), heparina de bajo peso molecular (LMWH), tal como enoxaparina (Lovenox®), dalteparina (Fragmin®) y danaparoide (Orgaran®); y pentasacarida, tal como fondaparinux (Arixtra®). Ejemplos de antagonistas de vitamina K incluyen wafarina (Coumadin®), fenocoumarol, acenocoumarol (Sintrom®), clorindione, dicumarol, difenadiona, etilo biscoumacetato, fenoprocoumon, fenindione y tiocloamarol.

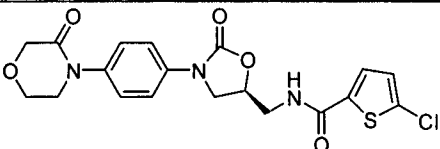
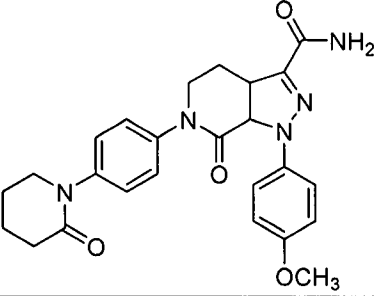
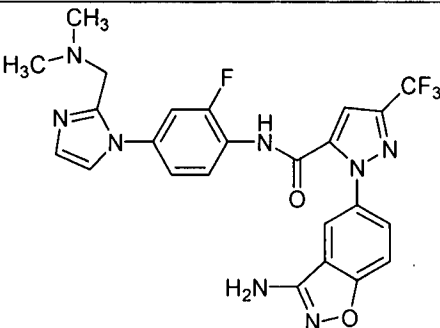


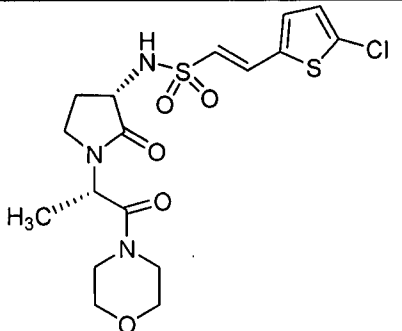
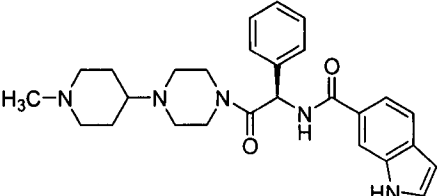
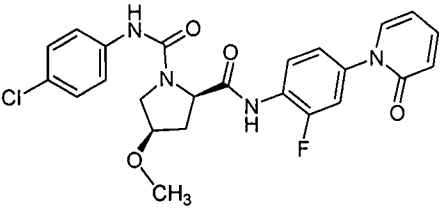
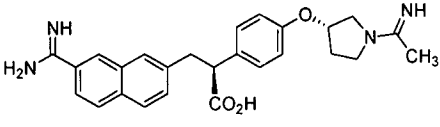
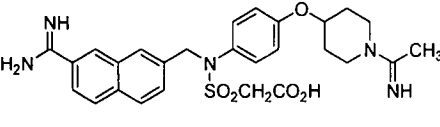
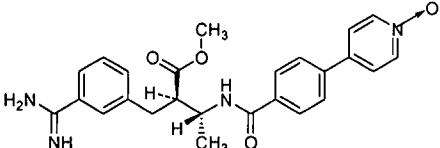
- 10 [0065] El término “inhibidores factor Xa” o “inhibidores del factor Xa se refiere a los compuestos que pueden inhibir la actividad del factor Xa de coagulación de la conversión catalizadora de protrombina a trombina. La trombina es responsable de convertir fibrinógeno a fibrin, y conduce a la formación de coágulos sanguíneos. Así, la inhibición del factor Xa se considera como una estrategia efectiva para tratar y prevenir una enfermedad trombótica.
- 15 Un factor preferido, el inhibidor Xa inhibe la formación de trombina en *in vitro* e *in vivo*. Un factor aún más preferente, el inhibidor Xa muestra eficacia anticoagulante *in vivo*. El término “inhibidor específico del factor Xa” o “inhibidor de factor Xa específico” quiere indicar que los inhibidores del factor Xa que exhiben actividades inhibitorias sustancialmente más elevadas contra el factor Xa que en contra de otras enzimas o receptores del mismo mamífero. Preferentemente, un inhibidor Xa de factor específico no tiene una actividad inhibitoria conocida significativa en contra de otras enzimas o receptores en el mismo sistema mamífero. Preferentemente, un inhibidor Xa de factor específico no tiene una actividad inhibitoria conocida significativa en contra de otras enzimas o receptores en el mismo sistema mamífero en sus concentraciones terapéuticamente efectivas.
- 20
- 25 [0066] Ejemplos de un factor Xa conocido incluyen, pero no se limitan a fondaparinux, idraparin, idraparin biotinilado, enoxaparin, fragmin, NAP-5, rNAPc2, Inhibidor de la vía del factor tisular, YM-150 (como se describe en e.g., Eriksson, B.I. et al, *J. Thromb. Haemost.* 2007, 5:1660-65, y estudiado en ensayos clínicos, tales como Inhibidor Xa de

Factor Directo YM150 para la Prevención del Tromboembolismo Venoso en Pacientes que Sufren Reemplazo Total de Cadera Electivo. Un estudio doble ciego, paralelo, para determinar la dosis en comparación con Enoxaprin etiqueta abierta con ClinicalTrials.gov Identificador: NCT00353678), Daiichi DU-176b (como se describe en, e.g., E. Hylek, DU-

- 5 176b, un Factor Xa Antagonista, oral, directo, A Oral, Direct Factor Xa Antagonist, *Current Opinion in Investigational Drugs* 2007 8:778-783 y estudiado en pruebas clínicas, tales como Ensayo Clínico, Aleatorizado, Grupo Paralelo, Doble ciego, Doble simulación, Multi Centro, Multi Nasconal, Multi dosis, Estudio de DU-176b Comparado con Dalteparin en Pacientes que Sufren Reemplazo Total de Cadera Electivo Unilateral con ClinicalTrials.gov
- 10 Identificador: NCT00398216), betrixaban, y compuestos listados en la Tabla 1 y los derivados de los mismos.

Tabla 1

Estructura	Nombre Químico	
	(5S)-5-chloro-N-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metil)tiofeno-2-carboxamida	Rivaroxaban, Como se describe en, e.g., Turpie, A.G., et al, <i>J. Thromb. Haemost.</i> 2005, 3(11):2479-86
	1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridine-3-carboxamida	Apixaban
	1-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-yl)-N-(4-(2-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-1-yl)-2-flúorfenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazole-5-carboxamida	Razaxaban

	(E)-2-(5-clorotiofeno-2-il)-N-((S)-1-((S)-1-morfolino-1-oxopropan-2-yl)-2-oxopirrolidin-3-yl)etenosulfonamida	
	(R)-N-(2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxo-1-feniletil)-1H-indole-6-carboxamida	as described in, e.g., Agnelli, G., et al, <i>J. Thromb. Haemost.</i> 2007 5(4):746-53
	(2R,4R)-N1-(4-chlorofenil)-N2-(2-flúor-4-(2-oxopiridin-1(2H)-yl)fenil)-4-metoxipirrolidina-1,2-dicarboxamida	como lo describe, e.g., Pipeline Insight: Antithrombotics - Reaching the Untreated Prophylaxis Market, 2007
	(S)-3-(7-carbamimidoilnaftalen-2-il)-2-(4-((S)-1-(1-iminoetil)pirrolidin-3-ilox)fenil)propanoic acid	como lo describe, e.g., Herbert, J.M., et al, <i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 1996 276(3):1030-8
	2-(N-((7-carbamimidoilnaftalen-2-yl)metil)-N-(4-(1-(1-iminoetil)piperidin-4-iloxi)fenil)sulfamoil)ácido acético	como lo describe, e.g., Taniuchi, Y., et al, <i>Thromb Haemost.</i> 1998 79(3):543-8
	metil (2R, 3R)-2-(3-carbamimidoilbenzil)-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino]butanoate	Otamixaban

[0067] El término “inhibidores factor XI” o “inhibidores del factor XI” son compuestos que pueden inhibir el factor XI de coagulación. Sobre la activación proteolítica, el factor XI se convierte a la enzima activa factor Xia, el cual divide el factor IX en el factor IXa. El factor Xia a su vez se hidroliza de factor X a factor Xa, el cual inicia las reacciones de coagulación que conducen a la formación de coágulos sanguíneos como se describió con anterioridad.

El anticuerpo anti-factor XI es una proteína producida por una respuesta inmune que específicamente liga el factor XI, y de esa manera inhibe su actividad. Algunos anticuerpos anti-factor XI están disponibles comercialmente en Hemetech, Inc, Ohio, USA.

[0068] “Anticoagulantes inyectables” son agentes anticoagulantes que son administrados a mamíferos por medio de inyecciones. Como ejemplo de los anticoagulantes inyectables esta la heparina sin fraccionar, heparinas de bajo peso molecular y pentasacáridos sintéticos

[0069] “Agentes antiplaqueta” o “inhibidores de plaqueta” son agentes que bloquean la formación de coágulos en la sangre previniendo la agregación de plaquetas. Existen varias clases de agentes antiplaquetas con base en sus actividades, incluyendo antagonistas GP

IIB/IIIa, tales como abciximab (ReoPro®), eptifibatide (Integrilin®) y tirofiban

(Aggrastat®); receptores antagonistas P2Y₁₂ tales como clopidogrel (Plavix®), ticlopidine (Ticlid®), cangrelor, ticagrelor, y prasugrel; phosphodiesterase III (PDE III) inhibidores, tales como cilostazol (Pletal®), dipyridamole (Persantine®) y Aggrenox® (aspirina/ dipyridamole de liberación prolongada); inhibidores de tromboxano sintetasa, tales como

furegrelate, ozagrel, ridogrel e isbogrel; antagonistas de receptores del tromboxano A2

(Antagonista A2) tales como el ifetroban, ramatroban, terbogrel, (3-{6-[(4-clorofenilsulfonil)amino]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il}ácido propiónico (también conocido como Servier S 18886, por *de Recherches Internationales Servier, Courbevoie, France*);

antagonistas receptores de trombina, tales como SCH530348 (que tienen el nombre químico de etilo (1R,3aR,4aR,6R, 8aR, 9S, 9aS)-9-((E)-2-(5-(3-flúorfenil)piridin-2-yl)vinil)-1-metil-3-oxododecahidronafto[2,3-C] furan-6-ilcarbamato, por Schering Plough Corp.,

New Jersey, USA, descritos en US20040192753A1 y US2004/0176418A1 y estudiados en ensayos clínicos, tales como un Multicentro, Aleatorizado, Doble Ciego, Estudio de Placebo Controlado para Evaluar la Seguridad de SCH 530348 en Sujetos que se Someten a una

Intervención Coronaria Percutánea No Emergente con ClinicalTrials.gov Identificador:

NCT00132912); Inhibidores de P-seletinas, tales como 2-(4-clorobenzol)-3-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[H]quinolina-4-ácido carboxílico (también conocido como PSI-697,

por Wyeth, New Jersey, USA); y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS), tales como el ácido acetilsalicílico (Aspirin®), resveratrol, ibuprofen (Advil®, Motrin®),

naproxen (Aleve®, Naprosyn®), sulindac (Clinoril®), indometacina (Indocin®),

mefenamate, droxicam, diclofenaco (Cataflam®, Voltaren®), sulfipirazona (Anturane®), y piroxicam (Feldene®). Entre los NSAIDS, el ácido acetilsalicílico (ASA), el resveratrol y el piroxicam son los preferidos. Algunos NSAIDS inhiben ambos la ciclooxigenasa-1 (cox-1) y

la ciclooxigenasa-2 (cox-2), tales como la aspirina y el ibuprofeno. Algunos inhiben selectivamente cox-1, tal como el resveratrol, el cual es un inhibidor reversible de cox-1 que solo inhibe débilmente a cox-2. El bloqueador beta y el bloqueador de canal de calcio, los cuales se describen adelante, también tienen un efecto inhibidor de plaquetas.

5 [0070] El término “solvatar” como se usa aquí significa que un compuesto del invento o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un solvente ligado por fuerzas intermoleculares no-covalentes en una cantidad mayor que alrededor de 0.3% cuando se prepara de acuerdo con el invento.

10 [0071] El término “hidrato” como se usa aquí significa un compuesto del invento o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no-covalentes. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las cuales el agua retiene su estado molecular como H_2O , y tal combinación es capaz de formar uno o más hidratos.

15 [0072] El término “anhidro” como se usa aquí significa un compuesto del invento o una sal del mismo que contiene menos de 3% por peso de agua o solvente cuando se prepara de acuerdo con el invento.

20 [0073] El término “secado” como se usa aquí significa un método de remoción de solvente y/o agua de un compuesto del invento el cual, a menos que se especifique de otra manera, puede hacerse por presión atmosférica o bajo presión reducida y con o sin calentamiento hasta que el nivel de solvente y/o agua contenido alcance un nivel aceptable.

25 [0074] El término “polimorfo” como se usa aquí significa estructuras de cristal en las cuales un compuesto puede cristalizar en diferentes arreglos de compactación de cristales, todo lo cual tiene la misma composición elemental. Las diferentes formas de los cristales usualmente tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectro infrarrojo, puntos de fusión/ máximos endotérmicos, dureza de la densidad, forma del cristal, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. El solvente de recristalización, la tasa de cristalización, la temperatura de almacenaje y otros factores pueden causar que domine la forma de un cristal.

30 [0075] El término “forma sólida” como se usa aquí indica que las estructuras de cristal en las cuales se pueden cristalizar los compuestos en diferentes arreglos de compactación. Las formas sólidas incluyen polimorfor, hidratos y solvatos en vista que esos términos se usan en este invento. Las diferentes formas sólidas, incluyendo diferentes polimorfos del mismo compuesto exhiben diferentes patrones de difracción en polvo de rayos X y diferentes espectros incluyendo infrarrojo,

Raman y estado sólido de NMR. Sus propiedades ópticas, eléctricas, su estabilidad y solubilidad también pueden diferir.

5 [0076] El término “caracterizar” como se usa aquí significa seleccionar datos de una medida analítica tal como difracción de polvo con rayos X, espectroscopía infrarroja, espectroscopía Raman y/o NMR en estado sólido para distinguir una forma sólida de un compuesto de otras formas sólidas de un compuesto.

10 [0077] Como se usa aquí, el término “prevenir” se refiere al tratamiento profiláctico de un paciente que lo necesite. El tratamiento profiláctico se puede alcanzar por medio de proveer una dosis apropiada de un agente terapéutico a un sujeto en riesgo de sufrir de un padecimiento, previniendo de esa manera el inicio del padecimiento.

[0078] Como se usa aquí, el término “tratando” se refiere a proveer una dosis apropiada de un agente terapéutico a un sujeto que sufre de un padecimiento.

[0079] El término “aspirina” o “ASA” se refiere al ácido orto-acetilsalicílico y las fórmulas farmacéuticamente aceptables para el mismo.

15 [0080] Como se usa aquí, el término “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad de agente terapéutico que sea suficiente para afectar el tratamiento de un sujeto que sufra de un padecimiento. Cuando se usa un segundo agente con los compuestos para su uso de acuerdo con el invento el segundo compuesto también es usado en una cantidad terapéuticamente efectiva. La cantidad de uno o ambos agentes usados juntos puede ser ajustada de manera descendente cuando los
20 dos agentes administrados juntos actúen adictivamente o de forma sinérgica.

[0081] El síndrome coronario agudo cubre el espectro de condiciones clínicas que comprenden desde una angina inestable hasta un infarto del miocardio sin onda Q e infarto del miocardio con onda Q. Angina inestable e infartos de miocardio sin elevación del segmento ST son manifestaciones comunes de esta afección. Los pacientes que tienen un segmento ST elevado tienen un alto riesgo de
25 desarrollar un infarto de miocardio agudo con onda Q o un ataque al corazón. Los pacientes que tienen malestar isquémico sin elevación del segmento ST sufren de angina inestable o un infarto del miocardio sin elevación del segmento ST que usualmente conduce a un infarto del miocardio sin onda Q. en algunas representaciones, el sujeto es un paciente que tiene uno de los signos anteriores de SCA. De esta manera, los sujetos con SCA incluyen aquellos cuyas presentaciones clínicas abarcan
30 los siguientes diagnósticos: angina inestable, infarto del miocardio sin elevación ST (NSTEMI) e infarto del miocardio con elevación ST (STEMI).

[0082] En algunas representaciones, el sujeto es un paciente que tiene isquemia aguda del miocardio. La isquemia del miocardio usualmente se debe a placas arterioscleróticas, las

cuales reducen el abastecimiento de sangre a una parte del miocardio. Inicialmente, las placas no evitan que el fluido sanguíneo satisfaga la demanda del miocardio. Sin embargo cuando aumenta la demanda del miocardio, las áreas que se han estrechado pueden precipitar la angina. Por ejemplo, esta angina la puede provocar el ejercicio, comer, y/o estrés y se puede aliviar posteriormente con descanso. Cuando estos síntomas permanecen estables en cuanto a su severidad la condición se llama angina estable crónica. Sin embargo, con el tiempo las placas puede engrosarse y agrietarse, exponiendo una superficie trombogénica sobre la cual se pueden agregar las plaquetas y formarse un trombo para causar una angina inestable en el cual los síntomas de la isquemia cardíaca cambian en severidad y/o duración.

- 10 [0083] El término “derivados farmacéuticamente aceptables” quiere decir que incluye sales del compuesto activo que son preparadas con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustitutos particulares encontrados en los compuestos que aquí se describen. Cuando los compuestos para ser usados de acuerdo con el presente invento contiene funcionalidades relativamente ácidas, sales de adición de base se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutral de dichos
- 15 compuestos con suficiente cantidad de la base deseada, ya sea limpia o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas tales como sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, sales de aluminio, etc. Las sales particularmente preferentes son las sales de potasio y de sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables
- 20 incluyen las sales de aminos primarios, secundarios y terciarios, aminos sustituidos incluyendo los aminos naturalmente sustituidos, aminos cíclicos y resinas de intercambio iónico básicas, tales como el isopropilamine, trimetilamine, dietilamine, trietilamine, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetarnine, dicitclohexilamine, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaina, etilenediamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas,
- 25 piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliaminas, etc. Las bases orgánicas no tóxicas particularmente preferentes son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetamina, dicitclohexilamina, colina, y cafeína. Cuando los compuestos para usarlos de acuerdo con el siguiente invento contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición ácida se pueden obtener poniéndolas en contacto con una forma neutral de dichos compuestos con una cantidad suficiente del
- 30 ácido deseado, ya sea limpio o con un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos orgánicos tales como ácidos hidroclórico, hidrobromico, nítrico, carbónico, monohidrógeno carbónico, fosforico, monohidrógeno fosforico, dihidrógeno fosfórico, sulfúrico, monohidrógeno sulfúrico, hidriódico, o ácidos fosfóricos, etc. Así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como ácidos acéticos,
- 35 proiónico, isobutírico, malato de ácido málico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico,

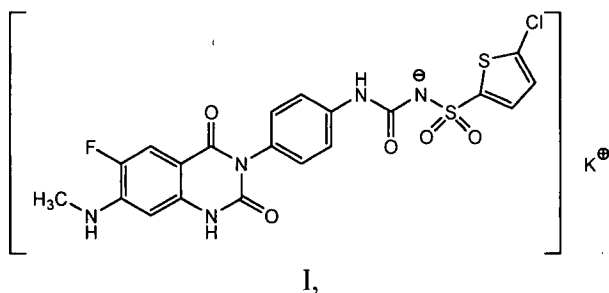
ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanesulfónico, etc. También están incluidas las sales de amino ácidos tales como alginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos como glucurónico o galatunórico y similares (vea, por ejemplo, Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19; Bundgaard, H., ed.,
5 *Design of Prodrugs* (Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1985)). Algunos compuestos específicos para ser usados de acuerdo con el invento contienen funcionalidades básicas y ácidas que permiten a los compuestos convertirse ya sea en sales de adición de base o de ácido.

[0084] Las formas neutrales de los compuestos puede ser regeneradas por el contacto de la sal con una base o ácido y aislando el compuesto principal de la manera convencional. La
10 forma principal del compuesto difiere de las diversas formas de de las sales en algunas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares, pero por el contrario las sales son equivalentes a la forma principal del compuesto para los propósitos del presente invento.

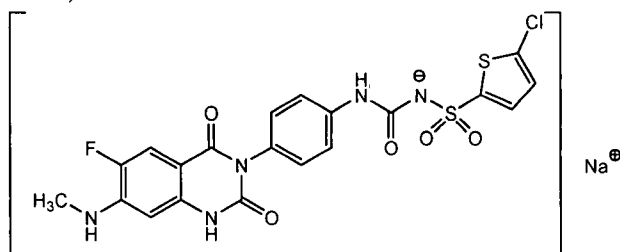
[0085] Algunas formas de sales preferentes para el compuesto de Fórmula I se describen en
15 *U.S. Patent Application Publication US 2007/0123547*, titulado "[4-(6-Halo-7-substituted-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-yl)-fenil]-5-chloro-tiofeno-2-yl-sulfonilureas And Forms And Methods Related Thereto," y presentada el 3 de noviembre de 2006, y reclama prioridad en la Solicitud Provisional

60/733,650, presentada el 3 de noviembre, 2005, ambas se incorporan al presente documento
20 por referencia y en su integridad.

Preferentemente, las formas del compuesto de una sal de potasio (Formula I):



O sal de sodio (Formula II):



[0086] Varios sólidos cristalinos o formas amorfas de la sal de potasio Fórmula I y sal de sodio Fórmula II también se describen en *U.S. Patent Application Publication US 2007/0123547*. Algunas formas de sólidos cristalinos preferentes de la sal de potasio Fórmula I tienen al menos una de las siguientes características: (1) un espectro infrarrojo que comprende picos de alrededor 3389 cm^{-1} y 1698 cm^{-1} ; (2) un patrón de difracción de polvo con rayos X que comprende picos de alrededor de 9.5 y 25.5 $^{\circ}2\theta$; y (3) un DSC máximo endotérmico de cerca de 246 $^{\circ}\text{C}$. Entre estas formas, algunas tienen un espectro infrarrojo que comprende picos de absorción de 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 y 667 cm^{-1} . Otras formas de sólidos cristalinos preferentes de la sal de potasio Formula I tienen al menos una de las siguientes características: (1) un espectro infrarrojo que comprende picos de alrededor de 3327 cm^{-1} y cerca de 1630 cm^{-1} ; (2) un patrón de difracción de polvo con rayos X que comprende picos de cerca de 20.3 y 25.1 $^{\circ}2\theta$; y (3) un DSC máximo endotérmico de cerca de 293 $^{\circ}\text{C}$. Entre estas formas, algunos tiene un espectro infrarrojo que comprende picos de absorción de 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 y 674 cm^{-1} . Algunas formas amorfas preferentes de la sal de sodio Fórmula II tienen al menos una de las siguientes características: (1) un espectro infrarrojo que comprende picos de cerca de 3360, 1711, 1632, 1512, 1227, 1133 y 770 cm^{-1} ; y (2) un patrón de difracción de polvo con rayos X que comprende un amplio pico de cerca de 3360, 1711, 1632, 1512, 1227, 1133 y 770 cm^{-1} ; y (2) y patrón de difracción de polvo con rayos X que comprende un sustancialmente amplio pico entre cerca de 15 y 30 $^{\circ}2\theta$. Entre estas formas, algunas tienen un espectro infrarrojo que comprende picos de absorción de cerca de 3360, 1711, 1632, 1556, 1512, 1445, 1407, 1375, 1309, 1280, 1227, 1133, 1092, 1032, 987, 905, 781, 770 y 691 cm^{-1} .

[0087] Adicionalmente a las formas de sales, el término “derivados farmacéuticamente aceptable” significa que incluye prodrogas de los compuestos para usarlos de acuerdo con el invento. . Las “Prodrogas” de los compuestos que se describen aquí son aquellos compuestos que sufren fácilmente cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para proporcionar a los compuestos el uso debido de acuerdo con el presente invento. Adicionalmente, prodrogas se pueden convertir en los compuestos para su uso de acuerdo al presente invento por métodos químicos o bioquímicos en un ambiente *ex vivo*. Por ejemplo, las prodrogas se pueden convertir lentamente en los compuestos para usarlos en el presente invento cuando sean colocados en una reserva de parche transdérmico con una enzima adecuada o un reactivo

químico (vea *Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs (Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1985)*).

[0088] “Éster farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellos ésteres que retiene, bajo hidrólisis de la unión de éster, la efectividad biológica y propiedades del ácido carboxílico o alcohol y no son biológicamente o de cualquier manera indeseables. Para una descripción de los ésteres farmacéuticamente aceptables como prodrogas, vea *Bundgaard, H., supra*. Estos ésteres están formados típicamente de los correspondientes ácidos carboxílicos y alcohol. Generalmente, la formación de éster se puede alcanzar por medio de técnicas sintéticas convencionales. (Vea, e.g., *March Advanced Organic Chemistry, 3rd Ed., p. 1157 (John Wiley & Sons, New York 1985)* y las referencias que allí se citan, y Mark et al., *Encyclopedia of Chemical Technology*, (1980) John Wiley & Sons, New York). El componente del alcohol del ester generalmente comprenderá: (i) un C₂-C₁₂ alcohol alifático que puede o no contener una o más uniones dobles y pueden o no contener carbonos ramificados; o (ii) un C₇-C₁₂ alcoholes aromáticos o heteroaromáticos. El presente invento también contempla el uso de aquellas composiciones que son ambas éster como se describe aquí y al mismo tiempo son farmacéuticamente aceptables sales de adición ácidas del mismo.

[0089] “Amida farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas amidas que retienen, bajo hidrólisis de la unión de amida, la efectividad biológica y propiedades del ácido carboxílico o amino y no son indeseables biológicamente o de otra cualquier otra manera. Para una descripción farmacéuticamente aceptable de los amidas como prodrogas, vea *Bundgaard, H., ed., supra*. Estos amidas están típicamente formados a partir de los ácidos y aminos carboxílicos correspondientes. Generalmente, la formación del amida puede se puede lograr a través de las técnicas sintéticas convencionales. Vea, e.g., *March et al., Advanced Organic Chemistry, 3rd Ed., p. 1152 (John Wiley & Sons, New York 1985)*, y *Mark et al., Encyclopedia of Chemical Technology*, (John Wiley & Sons, New York 1980). El presente invento también contempla el uso de aquellas composiciones que son a la vez amidas y se describen aquí y al mismo tiempo son las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo.

[0090] El término “derivados farmacéuticamente aceptables” también quiere significar que incluye los compuestos para usarlos de acuerdo con el presente invento el cual puede existir en formas solvatadas o no solvatadas, incluyendo las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y tienen el propósito de estar

comprendidas dentro del ámbito del presente invento. Algunos compuestos para ser usados de acuerdo al presente invento pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por el presente invento y tienen el propósito de estar dentro del ámbito del presente invento.

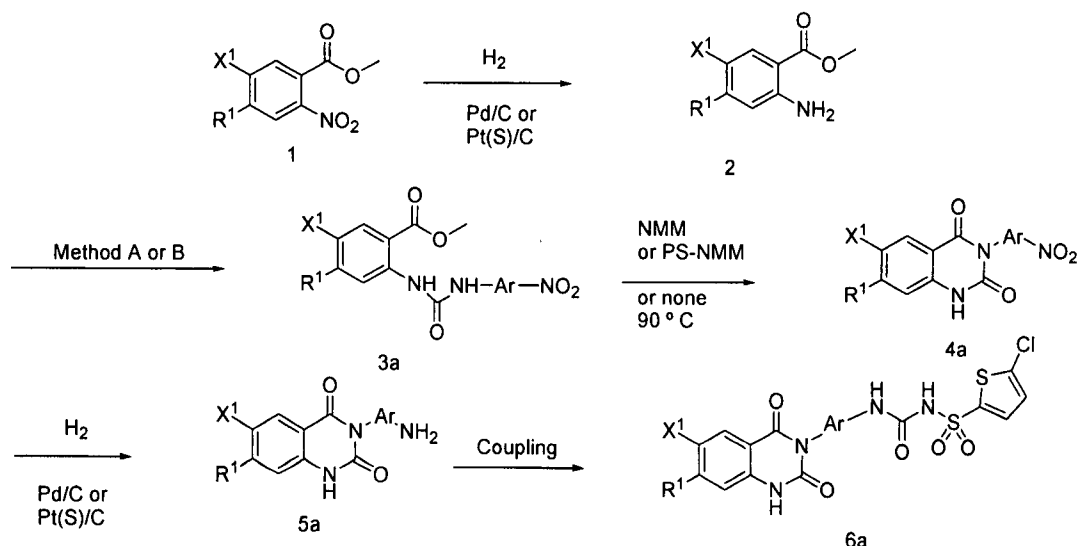
5 [0091] Cualquier compuesto que se use de acuerdo al presente invento que posea átomos de carbono (centros ópticos) o dobles uniones, los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales (e.g. enantiómeros separados), todos tienen el propósito de estar comprendidos dentro del ámbito del presente invento.

10 [0092] Los compuestos para usarse de acuerdo al presente invento también puede contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radioetiquetados con isótopos radioactivos, tales como el tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) or carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos para usarse de acuerdo con el presente invento, ya sea radioactivas o no, tienen el propósito de estar comprendidos dentro del ámbito del
15 presente invento.

III. Preparación de los Compuestos para usarse de Acuerdo al Invento

[0093] El esquema 1 ilustra un método para preparar ciertos compuestos de Fórmula I en donde Ar es fenileno y R^1 es metilamino y X^1 es flúor:.

ESQUEMA 1



[0094] Un compuesto de Formula I se puede preparar reduciendo el compuesto éster 2-nitro-ácido metílico benzoico, **1** por el procedimiento conocido para aquellos que conocen el arte de producir anilina. **2** (Vea también las aplicaciones publicadas de la patente US

2002/077486). Por ejemplo, un método de reducción del grupo nitro puede llevarse a cabo por hidrogenación. La hidrogenación se lleva a cabo con un catalizador adecuado (e.g., 10% Pd/C or Pt(s)/C) bajo hidrógeno y un solvente adecuado, típicamente en un alcohol, preferiblemente etanol a temperatura ambiente. Al tratar el compuesto **2** con isocianato

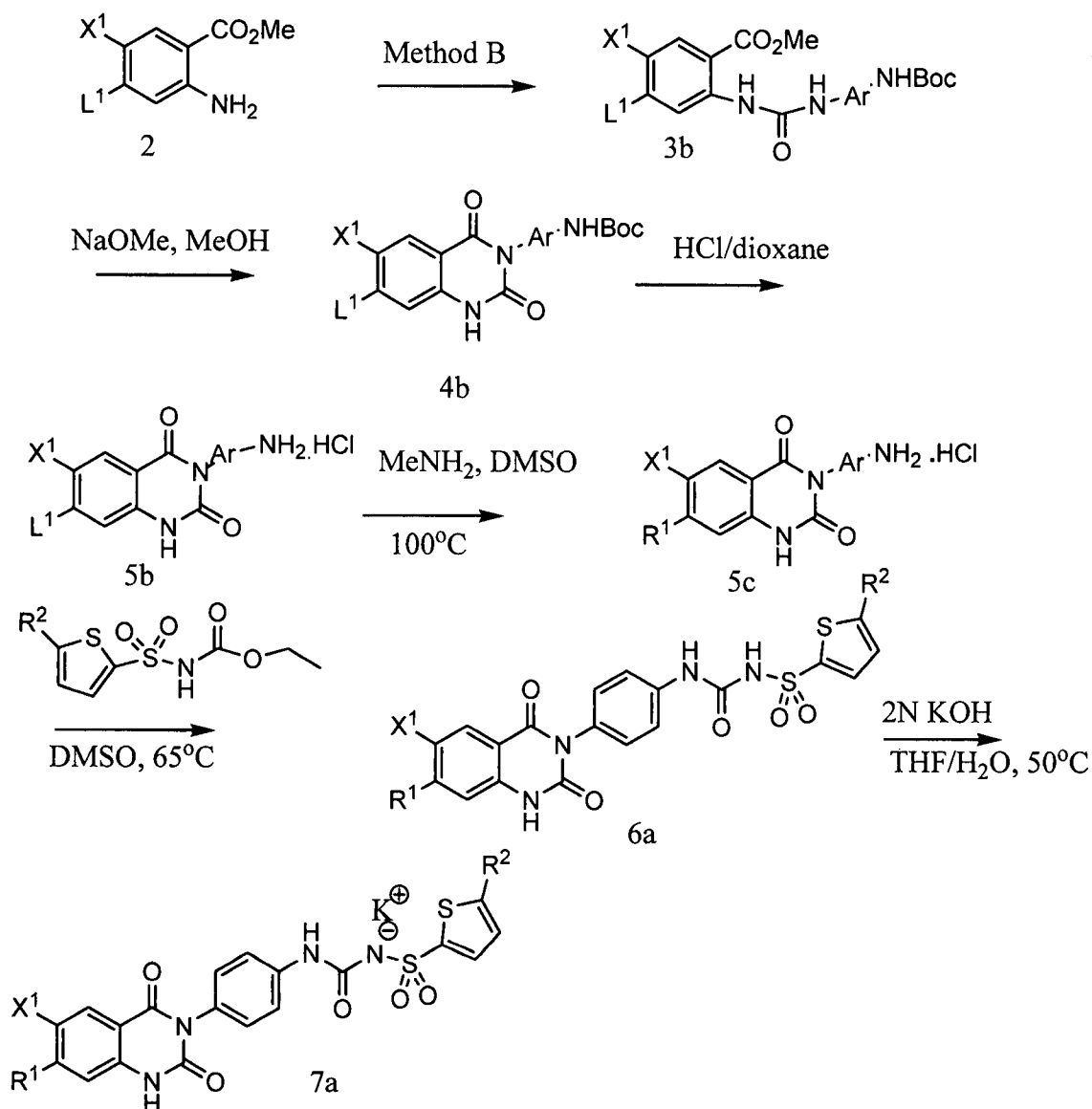
5 arílico adecuadamente sustituido (Método A) proporciona urea intermedia **3a**

Alternativamente, urea **3 a** se puede formar tratando el compuesto **2** con trifosgeno en presencia de una base como trietilamina o diisopropiletilamina en un solvente inerte como el THF, diclorometano y MeCN a una temperatura adecuada, preferiblemente a 20°C, seguido de anilina sustituida (Método B) Urea **3a**, preparada por el Método A o Método B

10 típicamente sin mayor purificación puede estar sujeto a térmico o base (tal como N-metil morfolina (NMM) o poliestireno-NMM (PS-NMM) inducción del cierre de anillo para proporcionar quinazolinedione **4^a**. El grupo nitro del compuesto **4^a** puede ser reducido por procedimientos conocidos para la persona que conozca el oficio de producir un grupo amino libre. Por ejemplo, se puede llevar a cabo un método de reducción por hidrogenación, con un
15 catalizador adecuado (e.g., 10% paladio o carbono) en un solvente apropiado, típicamente un alcohol. La formación de un enlace de sulfonilurea puede lograrse tratando el producto reducido de anilina **5 a** con una solución pre-mezclada de tiofeno-2-sulfonamida, N, N'-disuccimidil carbonato sustituido y tetrametilguanidina en diclorometano, seguido por el tratamiento con TFA en diclorometano a temperatura ambiente para proveer el sulfonilurea
20 de Fórmula I. Alternativamente, el enlace de sulfonilurea se puede formar haciendo reaccionar la anilina **5 a** y 5-Chloro-tiofeno-2-sulfonil etilcarbamato en los solventes adecuados, los cuales incluyen, pero no se limitan al tolueno, acetonitrilo, 1,4-dioxano y DMSO.

25 [0095] Esquema 2 ilustra un método alternative de preparar compuestos para Fórmula I en donde R¹ es por ejemplo, metilamino y L¹ es flúor.

ESQUEMA 2



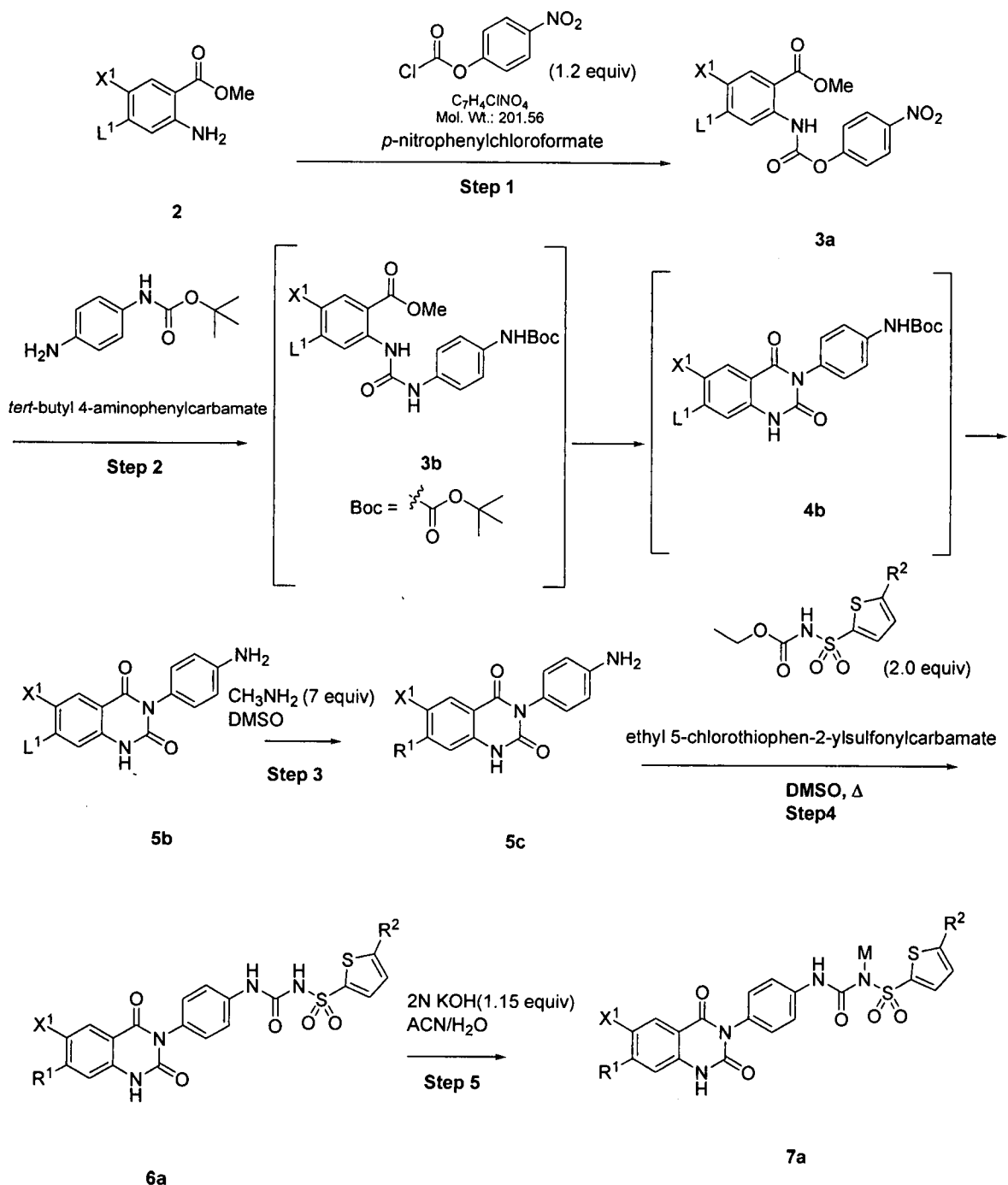
[0096] La urea **3 b** se puede preparar tratando el compuesto **2** con trifosgene o p-nitrofenilo cloroformato en la presencia de una base, como trietilamina y/o diisopropiletilamina, en un solvente inerte, tal como THF, diclorometano y/o MeCN, a una temperatura apropiada, típicamente a alrededor de $20^\circ C$, seguido por un tratamiento con una anilina adecuadamente protegida (Método B). Urea **3 b**, típicamente sin purificación adicional, puede someterse a una inducción de cierre de la base del anillo para proporcionar quinazolinodiona intermedia **4b**. el grupo protector del compuesto **4b** se puede remover usando técnicas estándar adecuadas para el grupo protector usado. Por ejemplo un grupo BOC protector puede ser removido tratando el compuesto **4b** con $4N HCl$ en dioxano. El flúor C-7 del compuesto **5b** es entonces desplazado por el tratamiento con metilamina en DMSO a alrededor de $120^\circ C$ para proveer la anilina **6a**. La preparación de la sulfonilurea objetivo **7a** puede lograrse

tratando la anilina con **6a** con etilcarbamato 5-cloro-tiofeno-2-sulfonil en un solvente apropiado, tal como un dulfóxido dimetilo, dioxanos y/o acetonitrilo con calor.

[0097] Esquema 3 ilustra un método alternative de preparación de los compuestos de Fórmula I en donde R^1 es, por ejemplo, metilamino y L^1 es flúor y M es K.

5

ESQUEMA 3



[0098] La urea **3a** se puede preparar tratando el compuesto **2a** con *p*-nitrofenilcloroformato, en un solvente inerte, tal como THF, diclorometano y/o MeCN a una temperatura adecuada, típicamente cerca de 20°C, seguido de una anilina adecuadamente protegida. (Método B). The

acuerdo al invento, los compuestos de la Fórmula (I) puede también ser usado como sales farmacéuticamente aceptables e.g. 7a. El tratamiento de un compuesto para su uso de acuerdo al invento con un ácido o base puede formar, respectivamente, una sal de adición ácida aceptable y una sal de adición base aceptable farmacéuticamente, como se definió anteriormente. Varios ácidos y bases orgánicos e inorgánicos conocidos en el oficio incluyendo aquellos definidos aquí se pueden usar para efectuar la conversión a sal.

[0099] Los compuestos de formula (I) pueden ser aislados usando técnicas típicas de aislamiento y purificación conocidas en el arte, incluyendo, por ejemplo, métodos cromatográficos y de recristalización.

[0100] De acuerdo con el invento, los compuestos de fórmula (I) pueden ser tratados además para formar sales farmacéuticamente aceptables. El tratamiento de un compuesto que se use de acuerdo al invento con un ácido o base puede formar, respectivamente, una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable y una sal de adición base farmacéuticamente aceptable, cada una como se definió con anterioridad. Diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos conocidos en el incluyendo aquellos aquí definidos pueden usarse para el efecto de la conversión en sal.

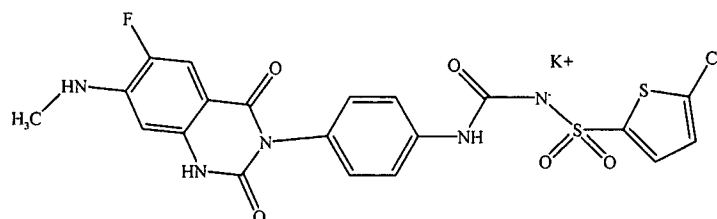
[0101] El invento además proporciona para el uso de isómeros, hidratos y solvatos de compuestos farmacéuticamente aceptables de formula (I). Los compuestos de fórmula (I) también puede existir en diversas formas isoméricas y tautoméricas incluyendo sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos isómeros y tautómeros. Por ejemplo, en tanto algunos compuestos se proporcionan aquí como hidratos que tienen dos moléculas de agua por molécula del compuesto de fórmula (I), el presente invento además provee de compuestos que son anhídridos, monohidratos, trihidratos, sesquihidratos y similares.

[0102] Este invento además comprende el uso de los derivados de la prodroga de los compuestos de fórmula (I). El término “prodroga” se refiere a los derivados inactivos farmacológicamente de una molécula de droga progenitora que requiere la biotransformación, ya sea espontánea o enzimática, dentro del organismo para liberar la droga activa. Las prodrogas son variaciones o derivados de los compuestos de fórmula (I) para s de acuerdo al invento, los cuales tienen grupos divisibles bajo condiciones metabólicas. Prodrogas se convierten en los compuestos para ser usados de acuerdo con el invento, los cuales son farmacéuticamente activos *in vivo* cuando sufren solubilidad bajo condiciones fisiológicas o sufren degradación enzimática. Las prodrogas son compuestos para su uso de acuerdo con este invento pueden llamarse únicas, dobles, triples, etc., dependiendo del número de pasos

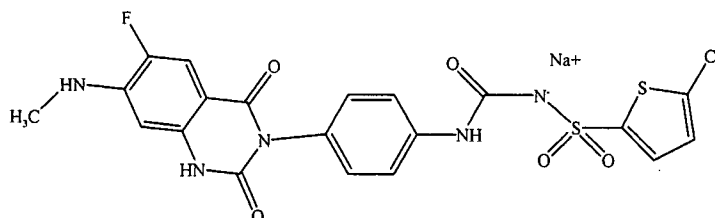
de biotransformación que requieran para liberar la droga activa dentro del organismo, e indicando el número de funcionalidades presentes en una forma tipo precursora. Las formas de Prodroga a menudo ofrecen ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejido, o liberación retardada en los organismos mamíferos (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)). Las Prodrogas comunmente conocidas en el oficio incluyen derivados de ácidos bien conocidos para los que ejercen la profesión, como por ejemplo ésteres preparados por reacción de los ácidos progenitores con un alcohol adecuado, o aminos preparados por reacción del compuesto ácido progenitor con un amino, o grupos básicos que reaccionan para formar un derivado de base acilada. Más aún, los derivados de prodrogas para el uso de este invento pueden ser combinados con otras características que se enseñan aquí para mejorar la biodisponibilidad.

IV. Representaciones de sólidos cristalinos y amorfos de los compuestos para el uso de acuerdo con el invento y su preparación

[0103] El presente invento provee lo necesario para el uso de sólidos cristalinos y/o formas amorfas de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea y procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas que comprenden estas formas. La sal de potasio tiene la siguiente fórmula general:



Y la sal de sodio tiene la siguiente formula general:



[0104] Al desarrollar un proceso para la producción de un ingrediente farmacéutico activo (IFA), dos factores son de gran importancia: la impureza del perfil y la morfología del cristal del compuesto. Los resultados del trabajo del aislamiento inicial y la cristalización mostraron un perfil de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-

cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea de 99.6%. Preferentemente el IFA tiene niveles de impureza por debajo de 0.2% y es está en la forma sólida cristalina más termodinámicamente estable. El trabajo de aislamiento y cristalización indicó que hubo al menos dos formas sólidas cristalinas de la sal de potasio de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-chloro-
5 tiofeno-2-il-sulfonilurea (designados como Forma A y B) y una forma amorfa de la sal de sodio de [4-(6-flúor-7-methylamino-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-phenyl]-5-chloro-thiophen-2-yl-sulfonylurea

[0105] Las formas sólidad para su uso de acuerdo con el invento pueden ser descritas por una o más técnicas incluyendo difracciones de polvo con rayos X, espectroscopía Raman, espectroscopía IR y
10 métodos térmicos. Además, pueden usarse combinaciones de dichas técnicas para describir el invento. Por ejemplo, uno o más picos de difracción de polvo con rayos X combinado con uno o más picos Ramán se pueden usar para describir una o más formas sólidas de los compuestos para usarlos de acuerdo con el invento en una manera que se diferencie de otras formas sólidas.

[0106] A pesar que caracteriza una forma, no es necesario no es necesario depender de un patrón de difracción completo o un espectro para caracterizar la forma sólida. Aquellos con una capacitación
15 normal en el oficio farmacéutico reconocen que un patrón o espectro de difracción de subconjunto puede usarse para caracterizar una forma sólida siempre y cuando ese subconjunto distinga la forma sólida de otras formas caracterizadas. De esa manera, uno o más picos de difracción de polvo con rayos X aisladamente pueden usarse para caracterizar una forma sólida. De igual manera, uno o más
20 picos de IR aisladamente o picos Ramas pueden usarse para caracterizar una forma sólida. Dichas caracterizaciones se hacen comparando los datos de los rayos X, de Raman e IR entre las formas para determinar los picos característicos.

[0107] One may also combine data from other techniques in such a characterization. Thus, one may rely upon one or more peaks from an x-ray powder diffraction and for example, Raman or IR data, to
25 characterize a form. For example, if one or more x-ray peaks characterize a form, one could also consider Raman or IR data to characterize the form. It is sometimes helpful to consider Raman data, for example, in pharmaceutical formulations.

[0108] Los polimorfos fueron identificados usando dos diferentes condiciones de cristalización

- (1) La forma cristalina A fue aislada después de la cristalización del pastel húmedo crudo de metanol
30 al secamiento del pastel húmedo crudo para efectuar la remoción del solvente, y (2) forma sólida cristalina B se formó a partir de la cristalización de EtOH/H₂O o por trituración con metanol.

[0109] La sal de potasio fue suspendida en methanol y luego calentada hasta que se observó una solución limpia. Esto fue seguido por el enfriamiento y el sólido cristalino resultante fue aislado y secado a temperatura ambiente bajo presión reducida para dar una distinta sal de

potasio sólida cristalina/forma A. Las ilustraciones 14 y 2 muestran respectivamente el trazo DSC y el patrón de polvo de rayos X para el sólido cristalino. Una calorimetría de exploración diferencial (DSC) de Forma A de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de potasio definió el desolvato se fundió a 238°C. Se registró un pico grande de descomposición, con temperatura de inicio de aproximadamente 300°C. En el trazo DSC, la nitidez de la fusión alrededor de 246°C es característica.

[0110] En el patrón de difracción de polvo con rayos X, los picos de cerca de 9.5 y 25.5 son las principales características del patrón (para una discusión de la teoría de los patrones de difracción de polvo con rayos X vea "*X-ray diffraction procedures*" by H. P. Klug and L. E. Alexander, J. Wiley, New York (1974)). Los picos de cerca de 9.5° 2θ y 25.5° 2θ caracterizan la Forma A con respecto a la Forma B porque la Forma B no tiene picos dentro de 0.2° 2θ, el doble de la precisión aproximada de los picos de difracción de polvo por rayos X, de los dos picos de Forma A. Debido a que la variación típica en cualquier pico de difracción de polvo con rayos X está en el orden de 0.2°2θ, cuando se seleccionan los picos para caracterizar un polimorfo, uno selecciona picos que son al menos el doble del valor (i.e., 0.4° θ) desde un pico de otro polimorfo. Así, en un patrón particular de rayos X polimorfo, un pico que es al menos 0.4° θ de un pico en otro polimorfo es apto para ser considerado como un pico que puede ser usado para caracterizar ese polimorfo ya sea solo o junto con otro pico. Las Tablas 1 y 2 identifican los picos principales de Formas A y B. De esa lista, uno ve que el pico de cerca de 25.5° 2θ (en la tabla listado como 25.478 °2θ), cuando se toma un punto decimal, es mayor que 0.2° 2θ alejado de cualquier pico en Formas B. Así, el pico de 25.5°2θ puede usarse para distinguir la Forma A de la Forma B. El pico de cerca de 9.5° 2θ (9.522 °2θ en Tabla 1) es el pico más intenso en el patrón de difracción de polvo con rayos X de la ilustración 2 y es más que 0.2 °2θ lejos de cualquier pico en la Forma B. Así, los picos de Forma A de cerca 9.5° 2θ y 25.5°2θ caracterizan la Forma A con respecto de la Forma B. La forma sólida aislada en esta etapa en el proceso contenía alrededor de 2 moléculas de agua por una molécula de sal.

Tabla 1 Sal de Potasio Forma A XRPD Pico (°2θ) y % Lista de Datos de Intensidad Tabulado de la Ilustración 2b.

Intensidad (%)	Angulo (°2-Theta)	d value (Å)
100.0	9.522	9.28049
35.0	25.478	3.49317

24.2	28.764	3.10110
22.5	27.175	3.27877
20.1	19.090	4.64529
15.2	22.977	3.86744
14.4	24.630	3.61155
13.8	23.987	3.70680
12.3	15.530	5.70104
12.3	18.518	4.78751
12.1	18.146	4.88482
9.5	16.223	5.45912
8.9	13.219	6.69229
8.7	21.040	4.21883
6.8	16.929	5.23304
5.6	4.822	18.31110

Tabla 2 Sal de Potasio Forma B XRPD Pico ($^{\circ}2\theta$) y % Lista de Datos de Intensidad Tabulados de la Ilustración 3b.

Intensidad (%)	Angulo ($^{\circ}2\text{-Theta}$)	d value (Å)
100.0	25.087	3.54667
70.4	20.328	4.36505
63.9	24.442	3.63878
52.9	5.339	16.53922
50.9	19.594	4.52687
34.7	26.155	3.40428
30.6	17.37	5.10115
28.6	21.373	4.15387
28.1	14.526	6.09284
27.6	22.53	3.94319
26.5	9.921	8.90794
26.5	21.729	4.08664
24.9	13.569	6.52011
23.6	15.346	5.76906
22.9	29.478	3.02760
18.9	10.655	8.29583

- 5 **[0111]** La orientación preferente puede afectar las intensidades de los picos, pero no las posiciones de los picos, en los patrones XRPD. En el caso de las sales de potasio, la orientación preferente tiene el mayor efecto sobre la región con ángulos inferiores. La orientación preferente causa que algunos picos en esta región se vean disminuidos (o aumentados) El hábito del cristal no está claramente diferenciado entre las formas sólidas;
- 10 una variedad de hábitos se han observado para cada forma, incluyendo agujas, aspas, platos y partículas de forma irregular.

[0112] Así en una representación, el presente invento proporciona el uso de

[4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenilo]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonylurea sal de potasio en nuevas formas cristalinas designadas como Forma A y Forma B

5 [0113] Así en una representación, el invento proporciona el uso [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenilo]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonylurea sal de potasio en una forma sólida cristalina, incluyendo una forma pura, la cual proporciona al menos uno de los siguientes:

(i) un espectro infra rojo sustancialmente de acuerdo con la Ilustración 5;

10 (ii) un patrón de difracción de polvo con rayos X de acuerdo con la Ilustración 2; y

(iii) una exploración DSC sustancialmente de acuerdo con la Ilustración 14;

Designada aquí como Forma A.

[0114] En otra representación, el invento provee el uso de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenilo]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonylurea sal de potasio
15 en una forma sólida cristalina, incluyendo una forma sustancialmente pura, la cual provee al menos uno de los siguientes:

(i) un espectro infrarrojo que comprende los picos de absorción de alrededor 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 y 667 cm^{-1} ;

20 (ii) un patrón de difracción de polvo con rayos X que comprende picos de alrededor de 9.5 y de alrededor de 25.5 $^{\circ}2\theta$; y

(iii) un DSC máximo endotérmico de 246 $^{\circ}\text{C}$;

Designado aquí como Forma A

[0115] En otra representación, el invento provee el uso de un polimorfo cristalino de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de potasio que provee un espectro infrarrojo que contiene picos de absorción de 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 y 667 cm^{-1} ; aquí es designado como Forma A.

[0116] En otra representación, el invento proporciona el uso de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de potasio en una forma sólida, incluyendo una forma sustancialmente pura, la cual provee un patrón de difracción de polvo con rayos X que comprende picos de cerca de 9.5 y cerca de 25.5 °2θ designada aquí como la Forma A.

[0117] En otra representación, el invento proporciona el uso de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de potasio en una forma sólida cristalina, incluyendo una forma sustancialmente pura, la cual provee un DSC máximo endotérmico de cerca de 246°C; designado aquí como Forma A.

[0118] En otra representación, el invento proporciona el uso de un polimorfo cristalino de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de potasio el cual provee un espectro que contiene al menos uno pero menos que los picos enumerados anteriormente, designado aquí como Forma A.

[0119] Las ilustraciones 16 y 3 respectivamente muestran el trazo DSC y el patrón de polvo con rayos X para otro sólido cristalino. Estos resultados se observaron cuando se retiró el agua restante. En el trazo DSC, una transición de cerca de 293°C es digno de mención, porque la Forma A se funde a 246°C. Los picos de cerca de 20.3°2θ and 25.1 °2θ en el patrón de difracción de polvo con rayos X también caracteriza la Forma B con respecto de la Forma A, porque la Forma A no tiene picos dentro de

0.2° 2θ, la precision aproximada de picos de difracción de polvo de rayos X, de los dos picos característicos de la Forma B (vea las Tablas 1 y 2). De esa lista, uno ve que los picos de cerca de 20.3°2θ y 25.1 °2θ (en la Tabla 2 enumerada como 20.328 °2θ y 25.087 °2θ, respectivamente), cuando se toma a un punto decimal, el mayor que 0.2° 2θ lejos de cualquier pico en la Forma A. De esa manera, los picos a 20.3°2θ y 25.1 °2θ se pueden usar para distinguir la Forma B de la Forma A.

[0120] Así en una representación, el invento proporciona el uso de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de potasio en una forma sólida cristalina, incluyendo una forma sustancialmente pura, la cual provee al menos uno de los siguientes:

(i) un espectro infrarrojo sustancialmente de acuerdo con la Ilustración 6.

(ii) un patrón de difracción de polvo con rayos X sustancialmente de acuerdo con la Ilustración 3; y
(iii) una exploración DSC sustancialmente de acuerdo con la Ilustración 16, aquí designado como Forma B.

[0121] En otra representación, el invento proporciona el uso de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de potasio en una forma sólida cristalina, incluyendo una forma sustancialmente pura, la cual (i) en un espectro infrarrojo que comprende picos de absorción de 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 and 674 cm^{-1} ; (ii) un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos de $20.3^\circ 2\theta$ and about $25.1^\circ 2\theta$; y (iii) un DSC máximo endotérmico de 293°C , designado aquí como Forma B.

[0122] En otra representación, el invento proporciona el uso de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de potasio en una forma sólida cristalina, incluyendo una forma sustancialmente pura, en donde el compuesto provee un patrón de difracción de polvo con rayos X que comprenden picos de cerca de $20.3^\circ 2\theta$ y $25.1^\circ 2\theta$; Aquí designado como Forma B.

[0123] En otra representación, el invento proporciona el uso de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de sodio en una forma amorfa.

[0124] En otra representación, el invento proporciona el uso de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de sodio la cual proporciona al menos uno de los siguientes:

(i) un espectro infrarrojo en una dispersión de aceite mineral sustancialmente de acuerdo con la Ilustración /:

(ii) un patrón de difracción de polvo con rayos X sustancialmente de acuerdo con la Ilustración 4: y
(iii) una exploración DSC sustancialmente de acuerdo con la Ilustración 18, designada aquí como forma amorfa.

a DSC scan substantially in accordance with FIG. 18; herein designated as amorphous form.

[0125] En otra representación, el invento proporciona el uso de una forma de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de sodio, la cual provee un espectro que contiene picos de absorción de 3560, 1711, 1632, 1556, 1512,

1445, 1407, 1375, 1309, 1280, 1227, 1133, 1092, 1032, 987, 905, 781, 770 y 691 cm^{-1} ; Designado aquí como forma amorfa.

[0126] En otra representación, el invento proporciona el uso de un polimorfo cristalino de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sales que proporciona el espectro que contiene al menos uno, pero menos que los listados de picos para las formas designadas.

[0127] Cristalina forma A de [4-(6-flúor-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de potasio como un dihidrato que es estable a un 15% de humedad relativa (HR) a 25°C pero el cual se rehidrata a 20% HR a 25°C. El polimorfo A de la sal de potasio se ha encontrado que es igualmente estable que la forma amorfa de la sal de sodio. No se observó cambio en la pureza química de cualquiera de las sales después de una semana con pruebas de estabilidad acelerada a alta temperatura (40°C) y a alta humedad relativa (75%HR). Una ventaja de la forma cristalina A es que es menos higroscópica que la forma amorfa de la sal de sodio la cual recoge hasta >15% p/p de agua a 40% HR. Ambas Formas A y B son estables. La forma B de la sal de potasio es anhidrica y no higroscópica (difícil de crear una forma rehidratada) Forma B de la sal de potasio retiene una mejor apariencia física y manejo de las propiedades por un período más largo de tiempo. An improvement in the physical appearance of a dosage form of a drug enhances both physician and patient acceptance and increases the likelihood of success of the treatment.

[0128] Otras representaciones del invento incluían el uso de mezclas de diferentes formas sólidas y de forma amorfa, de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea and its salts. Dichas mezclas incluyen las composiciones que comprenden al menos una forma sólida o al menos dos formas sólidas seleccionadas de la Forma A, Forma B y forma amorfa. Cualquier técnica analítica descrita aquí puede usarse para detectar la presencia de las formas sólidas en dichas composiciones. La detección se hará cualitativamente, cuantitativamente o semi-cuantitativamente usando esos términos como lo usan y entienden aquellas personas capacitadas en el estado de las artes analíticas.

[0129] Para éstos análisis, puede darse el uso de las técnicas de estándar analítico que involucran los estándares de referencia. Además, dichos métodos pueden incluir el uso de técnicas tales como cuadros arrendados parcialmente en conjunto con una técnica analítica difractiva o espectroscópica. Estas técnicas pueden usarse también en las composiciones farmacéuticas del invento.

V. Preparación de Sólidos Cristalinos y Formas Amorfas para usarlas de acuerdo con el invento

[0130] Además, el presente invento está dirigido para el uso de sólido cristalino y formas amorfas de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sales de potasio y sodio.

5 [0131] Sólido cristalino y formas amorfas de los compuestos para el uso de acuerdo al invento, se pueden preparar por varios métodos como se resume más abajo. Pueden utilizarse otros procedimientos conocidos, así como la modificación de los procedimientos del esquema anterior.

10 [0132] En otra representación del presente invento, se utiliza [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de potasio en un sólido cristalino de forma A, la cual puede obtenerse de por lo menos una de:

(i) Cristalización [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de potasio de al menos un solvente seleccionado del grupo consistente en etanol, metanol, y las combinaciones del mismo y secado hasta que los cristales contengan un poco de solvente; y

15 (ii) Calentamiento [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de potasio en por lo menos un solvente seleccionado del grupo consistente en etanol, metanol y las combinaciones del mismo; cristalización a una temperatura de por lo menos 50 °C a -10 °C y secado hasta que los cristales contengan cerca de 0.05% de solvente.

20 [0133] En otra representación del presente invento se proporciona el uso de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de potasio en un sólido cristalino de forma B, la cual puede obtenerse de por lo menos una de:

25 (i) Calentamiento [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de potasio en una combinación de solvente de etanol y agua; cristalización a una temperatura de casi 50 °C a -10 °C y secado hasta que los cristales contengan menos de 0.05% de solvente; y

30 (ii) cristalización [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de potasio de una combinación de solvente de etanol y agua y secado hasta que el cristal contenga menos de 0.05% de solvente.

[0134] En otra representación del presente invento se proporciona para el uso de un cristalino amorfo la fórmula de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de potasio la cual puede prepararse por tritución en isopropanol y secado.

- 5 [0135] En otra representación del presente invento se proporciona la fórmula de un cristalino amorfo de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de sodio, la cual puede obtenerse de por lo menos una de:
- 10 (i) calentamiento [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de sodio en al menos un solvente seleccionado del grupo consistente de isopropanol, acetonitrilo, etanol y combinaciones del mismo; y cristalización a una temperatura de casi 50 °C a -10 °C;
- (ii) cristalización [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de sodio en al menos un solvente seleccionado del grupo consistente de isopropanol, acetonitrilo, etanol y las combinaciones del mismo; y
- 15 (iii) calentamiento [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sal de sodio con humedad alta.

[0136] Además, el presente invento está dirigido para el proceso anterior descrito para la preparación de sólido cristalino y formas amorfas de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea sales de sodio y

20 potasio.

[0137] [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea en un sólido cristalino o forma amorfa puede prepararse por varios métodos como se describe más adelante en los ejemplos. Los ejemplos ilustran, pero no limitan el ámbito del presente invento. [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea en sólido cristalino o formas amorfas

25 pueden aislarse utilizando aislamiento típico y técnicas de purificación ya conocidas en la rama, incluyendo, por ejemplo, cromatografía, recristalización y otros procedimientos de cristalización, así como la modificación de los procedimientos descritos anteriormente.

VI. Composiciones Farmacéuticas

- 30 [0138] Un compuesto de la formula (I) para su uso de acuerdo al invento se formula en composiciones farmacéuticas. Por consiguiente, el invento también proporciona una

composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de trombosis en un mamífero, particularmente aquellas condiciones patológicas que involucran agregación plaquetaria, conteniendo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno como se describe anteriormente y un portador o agente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica del invento contiene un compuesto de fórmula (I), o sal de la misma, en una cantidad efectiva para la inhibición de agregación plaquetaria, preferentemente, agregación dependiente de ADP (difosfato de adenosina) en mamíferos, en particular un humano. Los portadores farmacéuticamente aceptables o agentes, incluyen aquellos conocidos en la rama y están descritos más adelante.

[0139] Las composiciones farmacéuticas del invento pueden prepararse mezclando el compuesto de la fórmula (I) con un portador o agente fisiológicamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas del invento pueden incluir además excipientes, estabilizadores, diluyentes y parecidos, y pueden ser provistas en formulaciones de acción prolongada o controlada. Los portadores aceptables, agentes, excipientes, estabilizadores, diluyentes y similares para uso terapéutico son bien conocidos en el campo farmacéutico y están descritos por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., ed. A. R. Gennaro (1985). Tales materiales no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas e incluyen soluciones neutralizantes tales como fosfato, citrato, acetato y otras sales de ácidos orgánicos, antioxidantes tales como ácido ascorbico, bajo peso molecular (menos de diez residuos), péptidos tales como poliarginina, proteínas, tales como suero de albumina, gelatina o inmunoglobulinas, polímeros hidrofílicos tales como polivinilpirrolidona, aminoácidos tales como, glicina, ácido glutámico, ácido aspártico o arginina, monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluyendo celulosa o sus derivados, glucosa, manosa o dextrinas, agentes quelados tales como EDTA(ácido etileno-diaminotetraacético), alcoholes azucarados tales como manitol o sorbitol, contraiones tales como sodio y/o surfactantes no iónicos tales como TWEEN o polietilenglicol.

[0140] Representaciones adicionales del invento incluyen composiciones farmacéuticas de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea, sus sales y formas, incluyendo cantidades terapéuticamente efectivas de Forma A, Forma B y forma amorfa. Dichas cantidades de al menos una de dichas formas pueden o no estar en las cantidades terapéuticamente efectivas. Tales composiciones

farmacéuticas pueden estar en la forma de composición oral sólida, bien sea una tableta o cápsula, o como polvo seco para inhalación.

[0141] Las composiciones farmacéuticas de este invento pueden estar en cualquier forma de dosificación oral aceptable, incluyendo cápsulas, tabletas, suspensiones o soluciones acuosas.

5 En el caso de las tabletas para uso oral, los portadores que son comúnmente utilizados incluyen lactosa y fécula de maíz. También se agregan típicamente agentes lubricantes, tales como esterato de magnesio. Para la cápsula, se incluyen la lactosa y fécula de maíz seco como diluyentes útiles. Cuando se requiere de suspensiones acuosas para uso oral, se combina el ingrediente activo con agentes emulsificantes y de suspensión. Si se desea pueden
10 agregarse ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

[0142] En algunas representaciones las composiciones farmacéuticas se formulan como preparaciones directas intravenosas de bolo para la administración a sujetos humanos. Las composiciones pueden ser provistas como bajo volumen, listo para su uso, bolo inyectable, composición farmacéutica acuosa. El volumen puede estar de 1 a 5 ml, o preferentemente de
15 0.5 ml a 2 ml. Las composiciones también pueden formularse por infusión intravenosa. La composición farmacéutica puede comprender de 1 to 50 mg inclusive, del compuesto en una formulación acuosa estéril. En algunas representaciones, se utiliza un agente(s) neutralizante para proporcionar un pH fisiológico. Tales agentes pueden ser cualquiera o más de citrato, maleato, formato, succinato, acetato, propionato, histidina, carbonato, fosfato o MES. La
20 composición es por consiguiente preferentemente isotónica con sangre y puede comprender solutos para ajustar la tonicidad. Los co-solventes incluyen glicol propileno, etanol o glycol polietileno.

VII. Métodos de Administración/Tratamiento

**A. Condiciones de prevención y tratamiento de la enfermedad caracterizada
25 por trombosis indeseable.**

[0143] Métodos que abarca el invento para la prevención o tratamiento de la trombosis en un mamífero al que se le administró una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I) individual o como parte de una composición farmacéutica del invento como se describió anteriormente para un mamífero, en particular un humano. Los compuestos de
30 fórmula (I) y las composiciones farmacéuticas para su utilización de acuerdo al invento conteniendo un compuesto de fórmula (I) son apropiados para utilizarse solos o como parte de un régimen de tratamiento de multi-componentes para la prevención o tratamiento de

enfermedades cardiovasculares, particularmente aquellas relacionadas a la trombosis. Por ejemplo, un compuesto o composición farmacéutica del invento puede utilizarse como droga o agente terapéutico para cualquier trombosis, particularmente una indicación trombótica dependiente de plaquetas, incluyendo pero no limitándose a infarto agudo al miocardio,

- 5 angina inestable, angina crónica estable, ataques isquémicos transitorios, derrame cerebral, enfermedad vascular periférica, preclampsia/eclampsia, trombosis venosa profunda, embolia, coagulación intravascular diseminada y púrpura trombocitopénica, complicaciones trombóticas y restenóticas subsecuentes de procedimientos invasivos, e.g., angioplastia, endarterectomía carotídea, posterior a cirugía IBAC (bypass de arteria coronaria), cirugía de
- 10 injerto vascular, colocaciones de stent e inserción de dispositivos endovasculares y prótesis y estados hipercoagulables relacionados a predisposiciones genéticas o cánceres. En otro grupo de representaciones, la indicación se selecciona del grupo que consiste de intervención coronaria percutánea (PCI por sus siglas en inglés) incluyendo angioplastia y/o endoprótesis vascular (stent), infarto agudo al miocardio (IAM), angina inestable (AI), enfermedad arterial
- 15 coronaria (EAC), ataques isquémicos transitorios (AIT), derrame cerebral, enfermedad vascular periférica (EVP), cirugías de bypass coronario, endarterectomía carotídea.

- [0144] Los compuestos y composiciones farmacéuticas del invento pueden utilizarse como parte de un régimen de tratamiento de multi-componentes en combinación con otros agentes terapéuticos o de diagnóstico en prevención o tratamiento de trombosis en mamíferos. En
- 20 algunas representaciones preferentes, los compuestos o composiciones farmacéuticas del invento pueden administrarse conjuntamente con otros compuestos prescritos para estas condiciones de acuerdo con prácticas médicas generalmente aceptadas tales como, agentes anticoagulantes, agentes trombolíticos u otros antitrombóticos, incluyendo inhibidores de agregación plaquetaria, activadores tisulares del plasminógeno, uroquinasa, prouroquinasa,
- 25 estreptoquinasa, heparina, aspirina o warfarina o anti inflamatorios (anti inflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa II), inhibidores de trombos o inhibidores del Factor Xa. La administración conjunta también permite la aplicación de dosis reducidas de anti plaquetarios y los agentes trombolíticos y por lo tanto reduce los potenciales efectos secundarios hemorrágicos. Los compuestos y composiciones farmacéuticas del invento
- 30 pueden también actuar en una manera sinérgica para prevenir reoclusión siguiendo una terapia trombolítica exitosa y/o reduce el tiempo para reperfusión.

[0145] Los compuestos y composiciones farmacéuticas del invento pueden estar en forma de soluciones o suspensiones. En el manejo de desordenes trombóticos los compuestos o

composiciones farmacéuticas del invento pueden estar en formas como por ejemplo, tabletas, cápsulas o elixires para administración oral, soluciones estériles o suspensiones o administración inyectable y similares o incorporarse dentro de artículos con forma.

VIII. Ejemplos

- 5 Los ejemplos intentan ejemplificar y no limitar el invento.

Métodos químicos generales

- 10 [0146] Los materiales iniciales y reagentes utilizados en la preparación de estos componentes están generalmente disponibles por proveedores comerciales tales como, *Aldrich Chemical Co.*, o son preparados por métodos conocidos por los más hábiles en la rama, siguiendo los procedimientos establecidos para ello según referencias tales como: *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1967-2004, Volúmenes 1-22; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, Volúmenes 1-5 y suplementos; and *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 2005, Volúmenes 1-65.

- 15 Los siguientes esquemas de reacción sintética son meramente ilustrativos de algunos métodos por los cuales puede sintetizarse el uso de los compuestos de acuerdo al presente invento y pueden hacerse varias modificaciones a estos esquemas de reacción sintética y se sugerirán a alguien calificado en la rama teniendo como referencia la información contenida en esta solicitud.

- 20 [0147] Los materiales iniciales y los intermedios de los esquemas de reacción sintética pueden aislarse y purificarse si se desea, utilizando técnicas convencionales, incluyendo pero no limitándose a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

- 25 [0148] A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas aquí son conducidas preferentemente bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica con un rango de reacción de temperatura de casi -78 °C a casi 150 °C, con mayor preferencia cerca de 0 °C a casi 125 °C, y la más preferible y conveniente a temperatura ambiente, e.g., cerca de 20 °C a casi 75 °C.

- 30 [0149] Con referencia a los ejemplos siguientes, los compuestos utilizables según el presente invento, se sintetizaron utilizando los métodos descritos aquí u otros métodos bien conocidos en la rama.

[0150] Los compuestos y/o intermediarios se caracterizaron por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) utilizando un sistema cromatográfico Waters Alliance con un módulo de separación 2695 (Milford, Mass.). Las columnas analíticas fueron C-18 SpeedROD RP-18E de Merck KGaA (Darmstadt, Germany). Alternativamente se desarrollo la caracterización
5 utilizando el sistema Waters Unity (UPLC) con columnas Waters Acquity UPLC BEH C-18 2.1 mm x 15 mm. Se utilizó una elución de gradiente, comenzando típicamente con 5% de acetonitrilo/95% de agua y progresando a 95% de acetonitrilo por un período de 5 minutos para el sistema Alliance y 1 minuto para el sistema Acquity. Todos los solventes contenían 0.1% de ácido trifluoroacético (ATF). Se detectaron los compuestos por absorción de luz
10 ultravioleta a 220 ó 254 nm. Los solvente HPLC eran de *EMD Chemicals, Inc. (Gibbstown, NJ)*. En algunos casos, se evaluó la pureza por cromatografía de capa fina (TLC) utilizando placas de gel de sílice con respaldo de vidrio, tales como, placas de gel de sílice EMD 60 2.5 cm x 7.5 cm. Los resultados de la cromatografía de capa fin (TLC) fueron detectados fácilmente de manera visual bajo luz ultravioleta o empleando el ya conocido vapor de yodo
15 y otras técnicas varias de colocación de stent.

[0151] Se llevaron a cabo análisis de masa espectrométrica en uno de los dos Instrumentos LCMS Agilent 1100 series con acetonitrilo / agua como fase móvil. Un sistema utilizando TFA como el modificador y medidor en modo positivo de iones [reportado como MH^+ , $(M+1)$ ó $(M+H)^+$] y los otros usos como ácido fórmico o acetato de amonio y medidas en
20 modo positivo de ión [reportado como MH^+ , $(M+1)$ ó $(M+H)^+$] y negativo [reportado como un M^- , $(M-1)$ ó $(M-H)^-$].

[0152] Se desarrollaron análisis de resonancia magnética nuclear (NMR) en algunos de los componentes con un Varian 400 MHz NMR (Palo Alto, Calif.). La referencia espectral fue TMS o el cambio químico conocido del solvente.

[0153] La pureza de algunos de los compuestos del invento se calcula por análisis elemental (Robertson Microlit, Madison NJ.).

[0154] Los puntos de fusion se determinan en dispositivos de laboratorio Mel-Temp (Holliston, Mass.).

[0155] Se llevaron a cabo separaciones de preparativos utilizando un sistema de
30 cromatografía Sq16x or an Sg100c y columnas de gel de sílice previamente empacadas, todas compradas a Teledyne Isco, (Lincoln, NE). Alternativamente, se purificaron los compuestos e intermediarios por cromatografía en columna rápida utilizando gel de sílice (malla 230-400)

material de empaque o por HPLC utilizando una columna en fase inversa C-18. Los solventes típicos utilizados para los sistemas Isco y cromatografía de columna rápida fueron diclorometano, metanol, acetato de etilo, hexano, acetona, hidroxilamina acuosa y amino trimetil. Los solventes típicos empleados para la fase inversa de HPLC fueron

5 concentraciones variables de acetonitrilo y agua con 0.1% de ácido trifluoroacético.

Instrumental para formas sólidas

1. **Espectroscopía Infrarroja FT (FTIR)**

[0156] Samples were studied on a Perkin-Elmer Spectrum One fitted with a Universal ATR sampling accessory and running Spectrum V5.0.1 software. The resolution was set to 4cm⁻¹ and 16 scans were collected over the range 4000cm⁻¹ to 400cm⁻¹. Control and Analysis software: Spectrum v 5.0.1.

10

2. **Calorímetro de Barrido Diferencial (DSC)**

[0157] Los datos del DSC (termogramas) se recolectaron en instrumentos TA Q1000 equipados con auto-muestreo de 50 posiciones. La calibración estándar de energía y

15 temperatura fue indio. Las muestras se calentaron a razón de 10°C / min de 10 °C a 250 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 30ml/min durante la muestra.

[0158] Se utilizó entre 1 y 3 mg de muestra, a menos que se estableciera de otra manera, y se sellaron todas las muestras en un molde de aluminio con un agujero diminuto en la cubierta. Programas informáticos de control: *Advantage for Q series v 2.2.0.248, Thermal Advantage Release 4.2.1*. Programas informáticos de análisis: *Universal Analysis 2000 v 4.1D Build 4.1.0.16*.

20

3. **Análisis Termogravimétrico (TGA)**

[0159] Los datos de TGA (termogramas) se recolectaron en un instrumento TA Q500 TGA con auto-muestreo de 16 posiciones. Se calentaron las muestras a razón de 10°C/minuto. Se

25 mantuvo una purga de 100ml/min de nitrógeno durante la muestra.

[0160] Se cargó normalmente de 5-20 mg de muestra dentro de un molde abierto calibrado de aluminio. Programas informáticos de control: *Advantage for Q series v 2.2.0.248, Thermal Advantage Release 4.2.1*. Programas informáticos de análisis: *Universal Analysis 2000 v 4.1D Build 4.1.0.16*.

4. **DPRX (Difracción de polvo con rayos X)**

Bruker AXS C2 GADDS Diffractometer

[0161] Los patrones de difracción de polvo con rayos X para las muestras, se adquirieron de un difractómetro *Bruker AXS C2 GADDS* utilizando radiación Cu K α (40kV, 40mA), escenario XYZ automatizado, microscopio de video láser para posicionamiento de auto-muestreo y un detector de área dimensional HiStar 2. La óptica de rayos X consiste en un espejo individual multicapas Göbel acoplado con un colimador de agujero diminuto de 3mm.

[0162] La divergencia del haz, i.e. el tamaño efectivo del haz de rayos X en la muestra fue aproximadamente de 4 mm. Se empleo un modo de exploración continuo θ - θ con una distancia de la muestra al detector de 20 cm, la cual otorga un rango efectivo 2θ de 3.2° – 29.8° . El tiempo de exposición normal de una muestra fue 120s.

[0163] Las muestras manejadas bajo condiciones ambiente se prepararon como especímenes en placas planas utilizando polvo como receptor sin moler. Se presionó ligeramente de 1-2 mg de la muestra aproximadamente sobre un portaobjetos de vidrio para obtener una superficie plana. Programas informáticos de control: *GADDS for WNT v 4.1.16*. Programas informáticos de análisis: *Diffrac Plus Release 3 EVA v 9.0.0.2*

5. Estudios Gravimétricos de Sorción de Vapor (GVS)

[0164] Se recolectaron isoterms en un analizador de sorción de humedad Hiden IGASorp manejando el programa informático *CFRSorp*. El tamaño de las muestra fueron normalmente ca. 10 mg. Se desarrolló un isoterma de absorción/disorción de humedad como se resume más adelante. Se cargaron y descargaron las muestras a temperatura y humedad ambiente (ca. 40% RH, 25°C). El isoterma estándar que se manejó fue un ciclo sencillo comenzando a 40% RH. Se graduó la humedad como sigue: 40, 50, 60, 70, 80, 90, 85, 75, 65, 55, 45, 35, 25, 15, 5, 0, 10, 20, 30, 40. Programa informático de control y análisis: *IGASorp Controller v 1.10, IGASorp Systems Software v 3.00.23*.

6. ^1H NMR

[0165] Se recolectaron espectros en un Bruker 400MHz equipado con auto muestrario. Se prepararon las muestras en d_6 -DMSO.

7. Análisis de Pureza

[0166] Se desarrollaron análisis de pureza en un sistema Agilent HP1100 equipado con un detector arreglo de diodos.

Método: Gradiente

Detalles Columna: Beta básico C18, 5µm, 150 x 4.6mm

Temperatura de Columna: 25°C

Inyección de volumen: 5µl

5 Tasa de Flujo ml/min: 0.8ml/min

Detección de longitud de onda: 325nm

Fase A: 0.1% v/v ácido fórmico acuoso

Fase B: Acetonitrilo: agua 90:10 con 0.1% v/v ácido fórmico

10 **Tabla 3: Horario de fase móvil.**

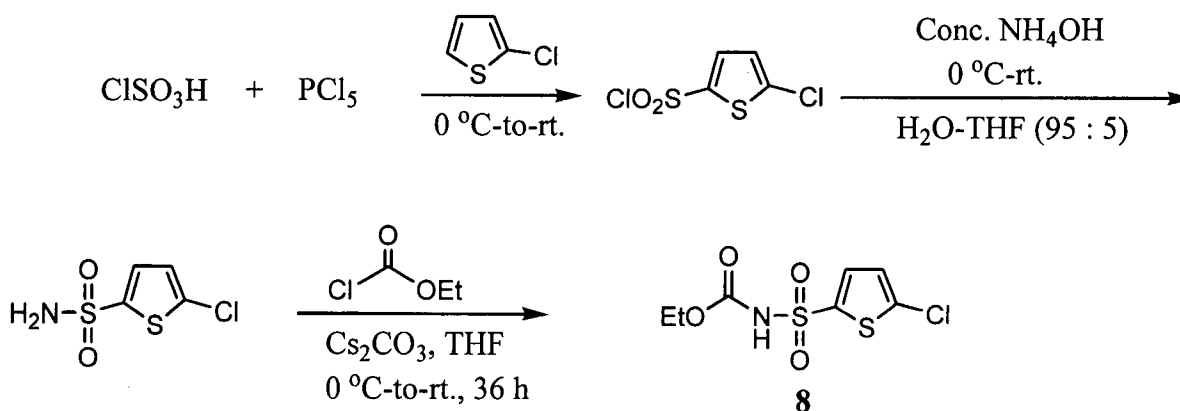
Tiempo/Min	%A	%B
0	90	10
2	90	10
17	10	90
21	10	90
21.3	90	10
25	90	10

Tabla 4:

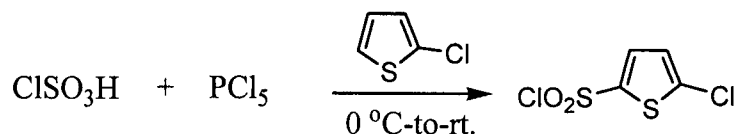
	Sal de potasio	Sal de sodio
Pureza	99.4% (a/a)	99.4% (a/a)
Impurezas		
Nivel máximo individual $\geq$ 0.1% (a/a)	% (a/a)	% (a/a)
RRT = 0.57	0.14	0.11
RRT = 1.08	0.15	0.18
Total de picos <0.1% (a/a)	0.3	0.3

15

Ejemplo 1: Síntesis de intermediario de carbamato de sulfonilurea (8)



Paso 1 - Preparación 5-clorotiofeno-2-sulfonyl cloruro:

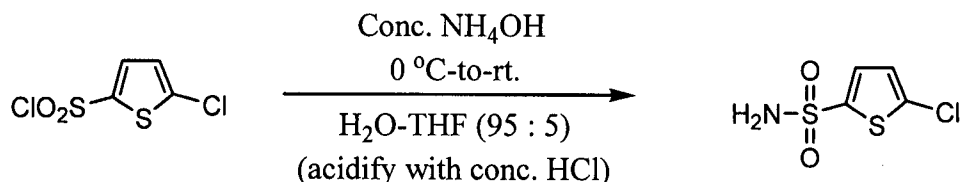


[0167] El siguiente procedimiento se adaptó de C. A. Hunt, *et al. J. Med. Chem.* **1994**, 37, 240-247. En un matraz de tres bocas, equipado con un agitador mecánico, un condensador de aire, embudo de goteo y un tubo de guarda de humedad, se colocó ácido clorosulfónico (240 mL, 3.594 mol). Bajo agitación se agregaron porciones de PCl₅ (300 g, 1.44 mol, 0.40 equiv) por ca. 45 mins. Durante la adición, se desarrolló vigorosamente una gran cantidad de volumen de gas HCl, aunque la temperatura de la mezcla no se elevó significativamente (<40 °C). Para cuando todo el PCl₅ se había agregado, y estaba casi limpio, resultó una solución amarillo pálido con sólo pocas piezas sólidas de PCl₅ flotando en la suspensión. Se revolvió hasta que la evolución del gas desapareció (0.5 h).

[0168] Después se enfriaron en hielo los recipientes de reacción y se agregó 2-cloro-tiofeno (66.0 mL, 0.715 mol) por medio del embudo de goteo por 1.0 h. Con la adición de las primeras pocas gotas de 2-Cl-tiofeno, la mezcla se volvió púrpura oscuro y para cuando terminó de agregarse todo el tiofeno resultó una solución púrpura oscuro. Durante la adición el gas HCl evolucionó continuamente a una tasa baja. La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante toda la noche.

[0169] Después la solución limpia de púrpura oscuro se agregó gota a gota en hielo molido (3 L), por 0.5 h. Cuando se adicionó al hielo, el color púrpura desapareció instantáneamente; la emulsión poco espesa sin color se agitó mecánicamente a temperatura ambiente por ca. 15h. Después se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (3 x 300 mL). La combinación de extracto CH₂Cl₂-se lavó con agua (1x 200 mL), NaHCO₃ (1x 250 mL) saturada, (1 x 100 mL) salmuera, (Na₂SO₄) seco y se concentraron en un evaporador rotatorio para producir los productos crudos en forma de una goma pálida amarilla, la cual mostraba una tendencia a solidificarse, produciendo una masa semi-sólida. Esta se purificó después por destilación de alta aspiración (bp 110-112°/12mm) para producir 135.20 g (88%) de los compuestos titulares como semi-sólido sin color/amarillo pálido.

Paso 2 - 5-clorotiofeno-2-sulfonamida:



[0170] El siguiente procedimiento se adaptó de C. A. Hunt, *et al. J. Med. Chem.* **1994**, 37,

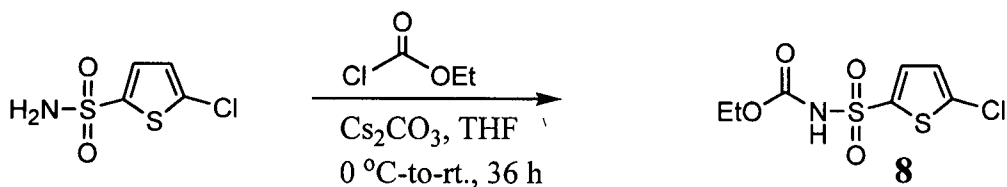
240-247. En un matraz de tres bocas, equipado con un agitador mecánico, se colocó la concentración de NH₄OH (500 mL, 148.50 g NH₃, 8.735 mol NH₃, 13.07 equiv NH₃). El

5 matraz se enfrió en hielo y se agregó 5-clorotiofeno-2- cloruro de sulfonilo (145.0 g, 0.668 mol) en porciones por 0.5 h (este es un sólido de baja fusión y se fusionó por calentamiento, el cual fue después, convenientemente agregado via pipeta de polietileno completamente llena). El cloruro de sulfonilo se solidificó inmediatamente en el recipiente de reacción.

Después que se agregó todo el cloruro de sulfonilo, se enjuagó el matraz con THF (25 mL), y
10 esto también se transfirió al recipiente de reacción. Después la suspensión pesada se agitó a temperatura ambiente por ca. 20 h. Al final la mezcla de reacción estaba aún como suspensión pero con textura diferente.

[0171] Después se enfrió la mezcla en hielo, se diluyó con H₂O (1.5 l) y se acidificó con conc. HCl a un pH ca. 3. El producto sólido se recolectó por filtración utilizando un embudo
15 de Buchner, se enjuagó con agua fría y se secó al aire para proporcionar los compuestos titulares como sólido sin color, 103.0 g (78%). MS (M-H): 196.0; 198.0.

Paso 3 - Ethil 5-clorotiofeno-2-ilsulfonilcarbamato:

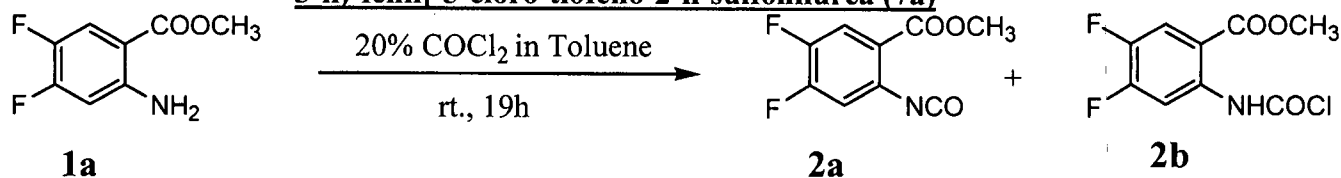


20 [0172] Un matraz de tres bocas de 2-L R.B., equipado con agitador mecánico y embudo de goteo, se cargo con sulfonamida (60.0 g, 303.79 mmol), y Cs₂CO₃ (200g, 613.83 mmol, 2.02 equiv) en THF (900 mL). La solución limpia se enfrió en hielo y se agregó cloroformiato de etilo (70.0 mL, 734.70 mmol, 2.418 equiv) por ca. 30 mins. La suspensión pesada se agitó a temperature ambiente por ca. 36 h.

25 [0173] Después se diluyó la mezcla con agua (200 mL) para proporcionar una solución limpia incolora, la cual se concentró en el evaporizador rotatorio a un tercio de su volumen.

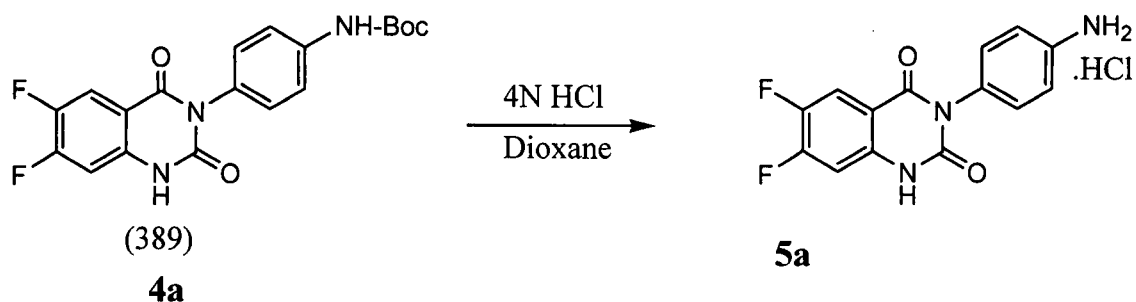
Esta se diluyó después con EtOAc (250 mL), se enfrió en hielo y se acidificó con 6N HCl a un pH ca. 1. La mezcla bifásica se transfirió a un embudo separado, se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo nuevamente con 2 x 75 mL EtOAc. El extracto orgánico combinado se lavó con agua/salmuera (2 x 50 mL), salmuera (1 x 50 mL), secado sobre Na₂SO₄, y concentrado para proporcionar los compuestos titulares como aceite ligeramente colorido. Esto se purificó por filtración a través de un conector de gel de sílice. El producto crudo se aplicó al conector de gel de sílice en un embudo aglomerado en EtOAc, y después se eliminó con EtOAc (1 litro). La concentración del filtrado de EtOAc produjo el compuesto titular **8** como sólido incoloro, 71.28 g (87%). MS (M-H): 268.0; 270.0. ¹H NMR (DMSO): δ 7.62 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.10 (q, 2H), 1.16 (t, 3H).

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



Paso 1

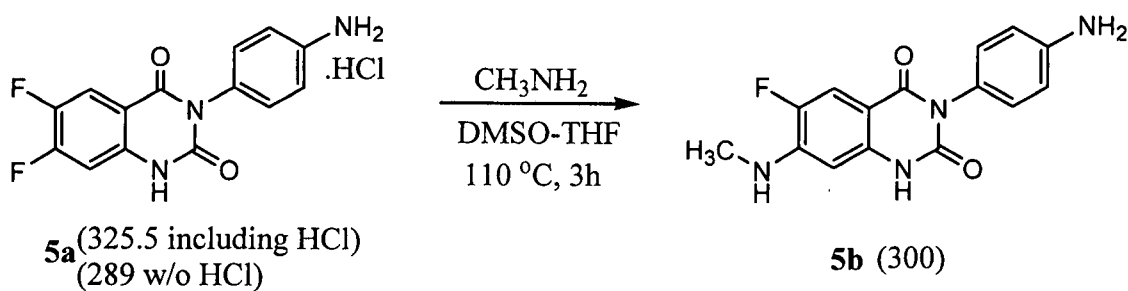
[0174] Anilina **1** (¹H NMR (DMSO): δ 7.58 (dd, 1H), 6.72 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H); 6.0 g, 32.085 mmol) se colocó en un matraz de 500 mL de fondo redondo y se agregó 20% de fosfeno en tolueno (175 mL, 332.50 mmol, 10.36 equiv). El resultado de un poco de la suspensión pegajosa se agitó después magnéticamente durante toda la noche a temperatura ambiente resultando en una solución limpia e incolora. Se removió una alícuota, se sopló en seco con argón, se apagó con MeOH y se analizó por RP-HPLC/MS para mostrar ninguna anilina **1** sin reacción y limpiar la formación del isocianato **2a** y/o cloruro de carbamoil **2b** como se analizó su carbamato de metilo. La mezcla se concentró primero por evaporación rotatoria y después bajo aspiración alta para producir 6.76g (99% rendimiento) del isocianato **2a** y/o cloruro de carbamoil **2b** como un sólido incoloro de libre circulación.



Paso 3

[0177] El N-Boc-anilina **4a** (4.0g, 10.28 mmol) se colocó en un frasco de fondo redondo y se
 5 agregó 4N HCl en dioxano (50.0 mL, 200 mmol, 19.40 equiv) Se agitó la suspensión pesada
 y negligentemente solvatada a temperatura ambiente por 5.0h. El HPLC no mostró material
 de arranque y una formación limpia de anilina **5a** La mezcla se concentró en un evaporador
 rotativo para obtener el producto crudo. El sólido que se obtuvo fue triturado con
 CH₂Cl₂ para render 3.22g de pure **5a** como un sólido casi incoloro (96% rendimiento). MS
 10 (M-H): 290.3. ¹H NMR (DMSO): δ 11.75 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.21 (dd,
 1H).

Step 4

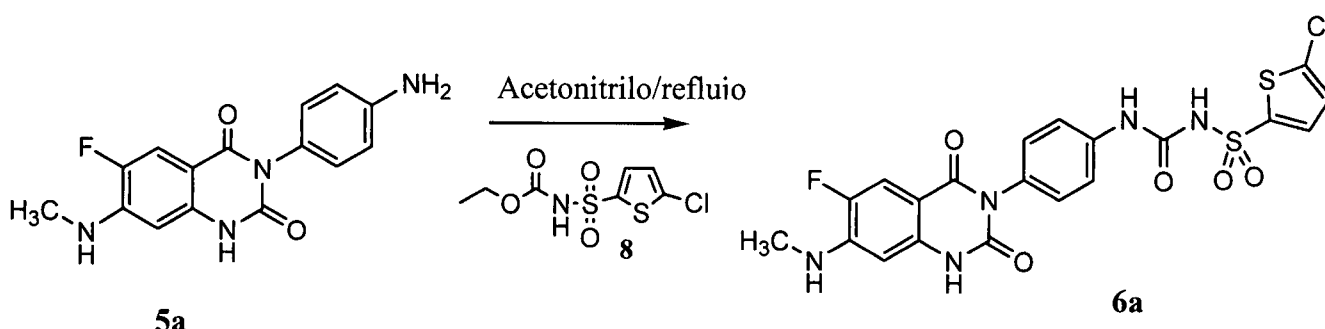


15 [0178] El compuesto difluor, **5a** (1.0g, 3.072 mmol) fue colocado en un tubo con tapon de
 rosca. DMSO (20 mL) se agregó, seguido por metilamina (2.0M en THF) (15.0 mL, 30
 mmol, 9.76 equiv), dando como resultado una solución clara. Entonces esta se calentó en un
 baño de aceite a 110°C por 3h. El HPLC se mostró sin reaccionar **5a** y una formación limpia
 de **5b**. Luego la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, todo el MeNH₂ y el THF se
 20 evaporó, y el residuo se diluyó con 100 ml de agua al precipitado **5b**. Después de agitar por
 ca. 2 h a temperatura ambiente, el sólido incoloro se recogió por filtración a través de un

embudo Buchner y se enjuagó con H₂O (100 ml) y se secó al aire. El análisis de HPLC de este sólido mostró que era puro y carente de cualquier DBU. Este sólido fue además purificado por medio de trituración con Et₂O, y luego con CH₂Cl₂ como en la primera vía para esta anilina para dar 875 mg del compuesto titular (95% de rendimiento) MS (M+1)

5 301.2. ¹H NMR (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).

Step 5 - Synthesis of 1-(5-chlorothiophen-2-ylsulfonyl)-3-(4-(6-fluoro-7-(methylamino)-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)phenyl)urea (7a):



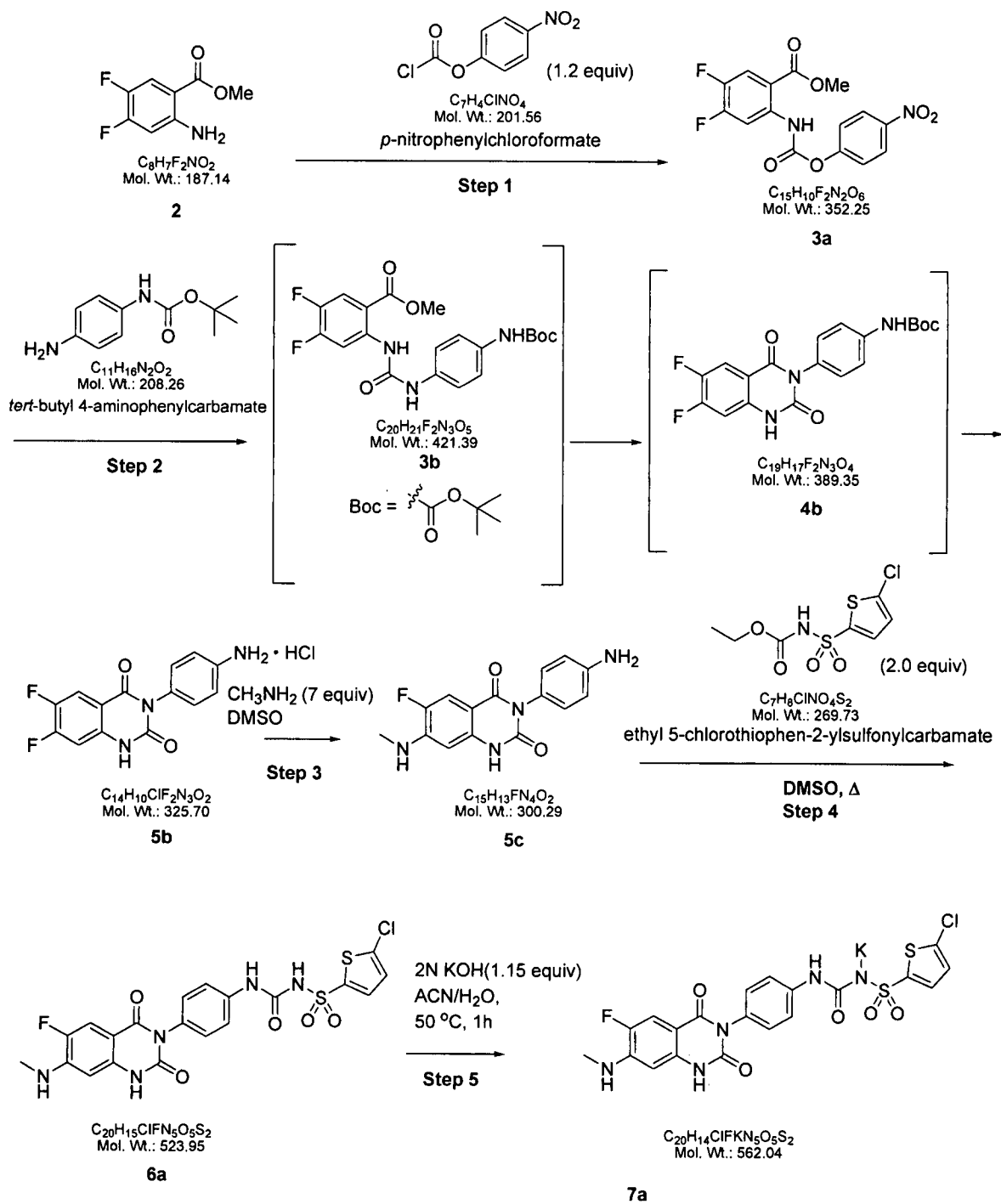
[0179] La mezcla de reacción que comprende la anilina (16.0 g, 53.33 mmol) y el etil-sulfonil-carbamato (28.77g, 106.66 mmol, 2.0 equiv) en CH₃CN (1300 mL) se calentó hasta el reflujo por 36 horas. Durante este tiempo, la reacción de la mezcla permanecía como una suspensión pesada. El análisis de HPLC mostró una reacción limpia, y <1% de anilina sin reaccionar. La suspensión pesada se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un embudo Buchner. El producto sólido incoloro también se enjuagó con CH₃CN (3 x 40 mL). El HPLC del filtrado mostró la presencia de sólo trazas del producto deseado, siendo la mayoría el exceso del carbamato. El producto crudo fue triturado con CH₂Cl₂ (400 mL), y la mayoría del producto sólido incoloro se recogió por filtración a través de un embudo

15

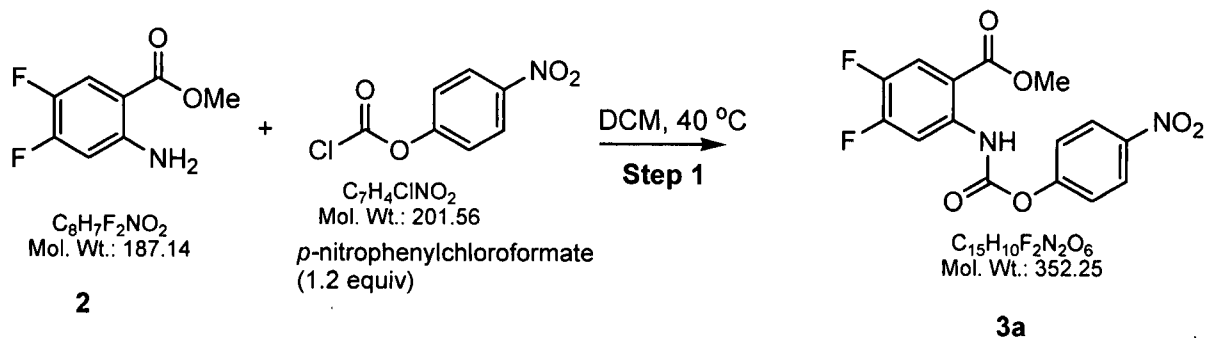
20 Buchner: Rendimiento, 25.69g (92%). MS (M+1): 524.0; 526.0. ¹H NMR (DMSO): δ 11.20 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.16 (d, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 2.78 (d, 3H).

Ejemplo 3: Síntesis de

1-(4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-fenil)-5-cloro-tiofeno-2-il-sulfonilurea (6a) y sal (7a)



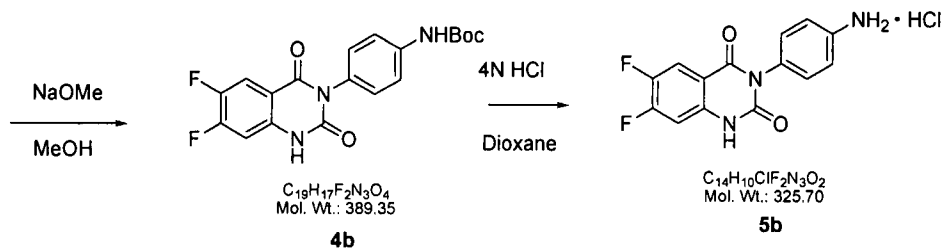
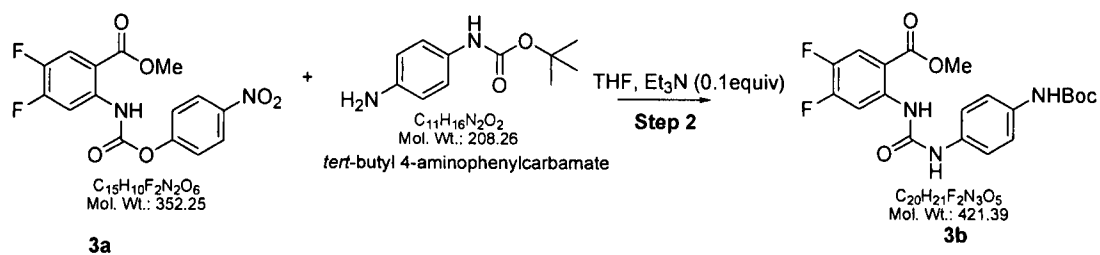
Step 1:



[0180] Metil 2-amino-4,5-difluorobenzoato [2] (38 Kg, 1.0 eq) y diclorometano (560 Kg, 8X, ACS >99.5%) se cargaron en el reactor (reactor de 2000L GL). LA mezcla de reacción se agitó por 5 mins. 4-Nitrofenelcloroformato (49.1 Kg, 1.2 equiv) se cargo en un reactor

- 5 PP1-R2000 (200L) seguido por diclorometano (185kg) y se agitaron los contenidos por 5 min. Después de presurizar el reactor de 200l la solución de 4-nitrofenilcloroformato se transformó en el reactor de 2000L conteniendo la solución de diclorometano de [2]. La mezcla de reacción se calentó a $40 \pm 5 ^\circ\text{C}$ (reflujo) bajo purga de gas nitrógeno por 3 horas. El análisis TLC representativo confirmó la finalización de la reacción (TLC en proceso, no
- 10 quedó compuesto **2**; 99.1 CHCl_3 -MeOH). La solución se dejó enfriar a 30° y destilada a 460 kg del diclorometano bajo vacío. El reactor 2000L se cargó con 520 kg de hexanos y enfriar el contenido a $0 \pm 5 ^\circ\text{C}$ y agitar durante 4 horas. El sólido obtenido se filtró a través del filtro GF Nutsche alinado con una hoja de T-515 LF filtro Typar y una hoja de papel de filtro Mel-Tuf 1149-12. El depósito de sólidos se lavó con 20 Kg de hexanos y secado con
- 15 aspiradora a 35°C hasta que alcanzara un peso constante. El producto seco se descargó con (70.15 Kg) 98% de rendimiento. El producto es confirmado por ^1H NMR y TLC análisis.

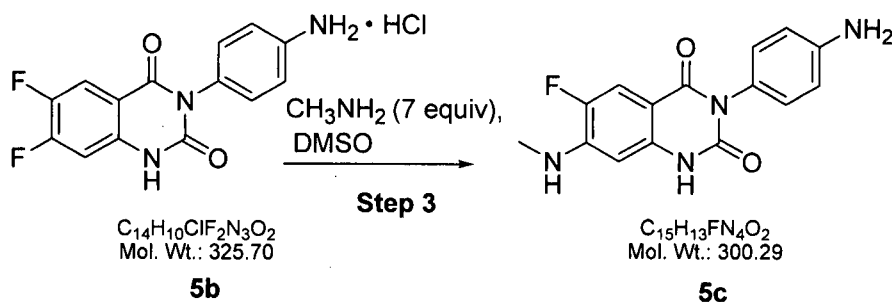
Step 2. Síntesis of 3-(4-aminofenil)-6,7-difluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-dione hidrocliclorido, compuesto 5b



[0181] Se cargó el reactor PP1-R1000 (reactor GL 2000L) con **3a** (64.4 Kg, 1.0 eq), tetrahydrofurano anhidro (557 Kg) y trietilamina (2.2 Kg, 0.1 equiv). Se enjuagó la línea de carga del reactor GL 2000L con tetrahydrofurano (10 Kg). Se agitó el contenido del reactor por 25 minutos, período durante el que se obtuvo una solución completa. Se cargó el reactor PP1-R2000 (reactor 200L HP) con N-Boc-p-fenilenediamina (38 Kg, 1.0 equiv), tetrahydrofurano (89 Kg) y se agitó durante 30 minutos hasta que se obtuvo una solución completa. Se transfirió el contenido del reactor 200L HP al reactor GL 2000L GL que contenía el compuesto **3a** y luego se calentó a 65 ± 5 °C durante 2 horas. Se juzgó que la reacción estaba completa al monitorear con HPLC después de confirmar la desaparición del material original **3a** (especificación durante el proceso < 1%). Se enfrió el contenido del reactor GL 2000L a 20 ± 5 °C y luego se cargó con metóxido de sodio (25% de solución en metanol, 41.5 Kg, 1.05 equiv.) por más de 20 minutos manteniendo la temperatura debajo de 30 °C. Se enjuagaron las líneas de carga con tetrahydrofurano (10 Kg). Se agitó el contenido a 25 ± 5 °C durante 4 horas. El análisis en proceso de HPLC confirmó la conclusión de la reacción cuando la cantidad de compuesto **3b** que permanece en la mezcla de reacción es < 1%. Se le añadió a esta mezcla de reacción agua filtrada del proceso (500 Kg) y se destiló el contenido del reactor GL 2000L bajo vacío en un receptor del GL 200L limpio hasta que se hubo destilado 300 Kg de solvente. Los sólidos obtenidos se filtraron utilizando el filtro GL Nutsche y se lavaron con agua filtrada del proceso hasta que el color del sólido del compuesto **4b** es blanco a grisáceo. Se carga el reactor GL 2000L GL con un compuesto húmedo **4b** torta de filtro, dioxano (340 Kg) y se agita el contenido durante 1 hr. Se filtraron los sólidos filtrables obtenidos a través del filtro GL Nutsche con una hoja de papel filtro T-515 LF Tygar. La torta sólida se secó con aire durante 2 horas y se cargó con dioxano (200 Kg) al reactor GL 2000L. Se agitó el contenido durante 10 min. y luego se cargo con 4 N HCl en dioxano (914 Kg) más de 3 horas y manteniendo la temperatura interna bajo 30 °C. Se enjuagó la línea de carga con dioxano (10Kg) adicional y se agitó el contenido del reactor durante 6 horas a 25 ± 5 °C. Se monitorea la conclusión de la reacción con HPLC (el control en proceso del compuesto 4 es < 1% en la mezcla de reacción) para la conversión del compuesto **4b** a compuesto **5b**. Se enfrió el contenido del reactor a 5 ± 5 °C durante 2 horas y el sólido que se obtuvo se filtró a través del filtro GL Nutsche seguido por un lavado con dioxano (50 Kg). La torta sobre el filtro se secó con aire con 8 ± 7 psig de nitrógeno durante 30 minutos y mediante HPLC se analizó la pureza. Se secó el sólido filtrado a peso constante

en un horno de vacío a 45 °C durante 48 horas. Se descargó el compuesto **5b** (65.8 Kg, rendimiento real de 110.6%) y se analizó mediante los análisis de ¹H NMR y HPLC. ¹H NMR (DMSO): δ 11.75 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.21 (dd, 1H).

5 *Paso3. Síntesis de 3-(4-aminofenil)-6-fluoro-7-(metilamino)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona, Compuesto 5c*



10 **[0182]** Se cargó el PP1-R2000 (reactor HP 200 L) con el compuesto **5b** (18 Kg, 1.0 eq.) y se presurizó con 100 ± 5 psig de nitrógeno. Purgue el nitrógeno del reactor a través de la válvula de purga, luego abra la válvula de condensación y luego cargue el dimetil sulfóxido en el reactor (>99.7%, 105 Kg) bajo una atmósfera de argón. Se agitó el contenido del reactor a 22 °C (19-25 °C) durante 15 minutos y luego se extrajo el vacío máximo factible en el reactor HP 200L y se cerraron todas las válvulas. Se utilizó el vacío establecido cargado al reactor HP 200L metilamina (33% peso % en etanol absoluto, 37.2 Kg) y a una velocidad que

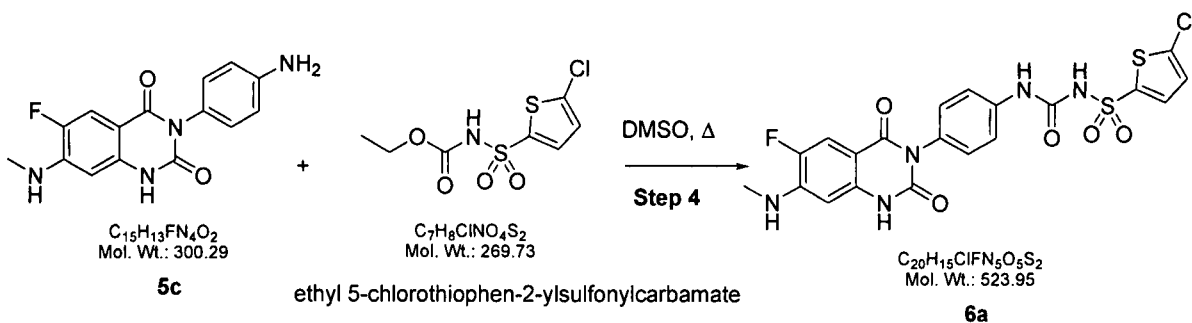
15 mantiene la temperatura interna a 25 ± 5 °C y se mantuvo la atmósfera de nitrógeno en la solución de reactivo durante la carga. Después de enjuagar la línea de carga con dimetil sulfóxido (5 Kg), se cerró la válvula del condensador del reactor HP 200L HP y se calentó el contenido del reactor a 110 ± 5 °C. Se agitó el contenido del reactor durante por lo menos 5 horas a 110 ± 5 °C. El HPLC durante el proceso tomado después de 5 horas 40 minutos

20 mostró un compuesto **5b** con contenido de 0.09%, que indica la conclusión de la reacción (especificación durante el proceso ≤ 1 %). Se enfrió el contenido del reactor HP 200L a 25 ± 5 °C. Mientras que el reactor 200L se enfría, se cierran todas las válvulas del reactor PP1-R1000 (reactor GL 2000L) y se carga con agua filtrada del proceso (550 Kg). Se transfirió el contenido del reactor HP 200L al reactor GL 2000L, más de 15 minutos seguidos por el

25 enjuague de la línea de carga con agua filtrada del proceso (50 Kg). Se agitó el contenido del reactor GL 2000L durante 2 horas a 5 ± 5 °C. Los sólidos filtrables obtenidos se filtraron en un PPF200 (filtro GL Nutsche) equipado con papel filtro Mel-Tuf 1149-12 bajo vacío. Se

descargó y transfirió la torta húmeda sobre el filtro en bandejas al vacío pre-cubiertas con la película de fluorocarbono de Dupont (Tipo 100A). Se sujetó el papel especial para horno (KAVON 992) sobre las bandejas al vacío que contenían el compuesto 6 húmedo y se transfirió hacia la bandeja del secador del horno de vacío. La temperatura del horno se fijó a 55 °C y se secó el compuesto 6 a peso constante durante 12 horas. Se descargó el producto **5c** (12.70 Kg) en rendimiento del 76.5% (esperado 85-95%). El HPLC muestra una pureza del 98.96 % y el ¹H NMR confirmó la estructura para el compuesto **5c**. ¹H NMR (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).

Paso 4. 5-cloro-N-(4-(6-fluoro-7-(metilamino)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenilcarbamoil)tiofeno-2-sulfonamida



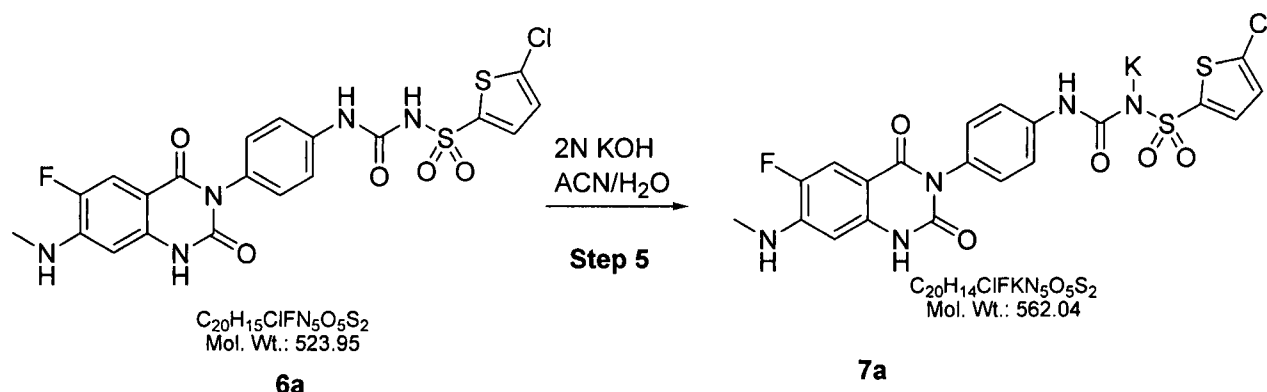
[0183] Se cargó el reactor PP1-R2000 (reactor HP 200L) con **6** (20.7Kg, 1.0 equiv), Etil 5-clorotiofeno-2-ilsulfonilcarbamoato (37.5 Kg, 2.0 equiv, >95%), dimetil sulfóxido (>99%, 75 Kg) y se agitó durante 15 minutos. Mientras se extraía el vacío máximo factible, se calentó el reactor HP 200L número PP1-R2000 a 65 ± 5 °C durante 15 horas. Se tomó la muestra representativa del reactor para análisis con HPLC, el HPLC en proceso indicó <0.9% del compuesto **5c** remanente en la mezcla de reacción (los criterios en proceso para la conclusión de la reacción del compuesto **6** < 1%). Se cargó el reactor 800L número PP5-R1000 con agua filtrada del proceso (650 Kg) y luego se transfirió el contenido del HP 200L al reactor 800 L mientras se mantenía la temperatura interna abajo de 25 °C. Se enjuagó el reactor HP 200L con dimetil sulfóxido (15 Kg) y transfirió al reactor 800L el cual luego se agitó durante 2 horas a 5 ± 5 °C. Se filtró el sólido formado a través del filtro PP-F2000 al receptor GL 200L bajo vacío y se enjuagó la torta sobre el filtro con agua filtrada del proceso (60 Kg). Se tomó una muestra representativa de la torta húmeda y se hizo un análisis HPLC, si la pureza del compuesto **6a** es <95% (control durante el proceso < 95%, se necesitará la titulación con

diclorometano). Se cargó el reactor GL 800L GL con todo el compuesto **6a** húmedo, diclorometano (315 Kg) y se agitó el contenido durante 3 horas. Se filtró el sólido a través del filtro GL Nutsche revestido con una hoja de filtro T515 LF TYPAR bajo vacío. Se lavó la torta del filtro con diclorometano (50Kg) y se secó la torta con aire con 8 ± 7 psig de

5 nitrógeno durante 15 minutos. Se transfirió la torta del filtro en bandejas al vacío pre-cubiertas con película de fluorocarbón de Dupont (Tipo 100A) y luego hacia una bandeja secadora del horno de vacío fijado a 60°C durante 12 horas. Se aisló el compuesto **6a** seco (33.6 Kg, rendimiento del 93%) con una pureza HPLC del 93.5% y 4.3% de sulfonamida. ^1H NMR confirmó la estructura para el compuesto **7**. ^1H NMR (DMSO): δ 11,20 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.56 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 2.76 (d, 3H).

10

Paso 5. 5-clorotiofeno-2-ilsulfonyl (4-(6-fluoro-7-(metilamino)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)fenilcarbamoil)amida de potasio, 7a



[0184] Se cargó el reactor GL 800L número PP5-R1000 con acetonitrilo (134 Kg), calidad

15 de agua WFI (156 Kg) y se agitó el contenido durante 5 minutos. A este compuesto **6a** ahora cargado (33.6 Kg, 1.0 equiv) y la mezcla de reacción estaba en suspensión en este punto. Se cargó la suspensión con solución acuosa (agua WFI, 35 Kg) de hidróxido de potasio (4.14 Kg, 1.15 equiv, >85%) a una velocidad que mantiene la temperatura interna bajo 30°C . Se enjuagaron las líneas de carga con agua calidad WFI (2 Kg) seguido de calentamiento del

20 contenido del reactor GL 800L a $50 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Se filtró el contenido caliente a través de un filtro de bolsa, luego con un filtro polaco de siete cartuchos de 0.2μ para limpiar los bidones de polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés). El sistema de filtración caliente se mantuvo a través de todo el proceso de filtración para que ningún material se saliera de la solución. Se enfría la chaqueta del reactor GL 800L a $25 \pm 5^\circ\text{C}$ antes

25 de proceder al enjuague del reactor. El reactor GL 800L enjuagado con una solución premezclada de acetonitrilo (8.5 Kg) y calidad de agua WFI (10 Kg) a través del sistema de filtros en los bidones rotulados como filtración caliente **7a**. Se enjuagó el reactor GL 800L

utilizando el recipiente a presión con agua calidad WFI (20 Kg) seguido por acetona (20 Kg) luego se secó al aire con nitrógeno (3+ 2psig). Se cerró la válvula inferior del reactor GL 800L y se jaló 20 + 10 pulgadas de Hg de vacío, luego se cortó el vacío y se cargo el reactor con el contenido de los bidones rotulados como filtración caliente 7a. Se enfrió el contenido del reactor GL 800L número PP5-R1000 a 20 ± 5 °C y luego utilizando un filtro polaco (PP-PF09), se cargo el reactor con metanol (373 kg, >99%) manteniendo la temperatura interna bajo 30°C. Se enfrió el contenido del reactor 800GL número PP5-R1000 a 15 ± 5 °C seguido por la agitación del contenido durante 12 horas a esta temperatura. Durante este tiempo se filtraron los sólidos filtrables a través de un aparato de filtro limpio (PP-F1000) a un receptor 200L GL limpio (PPR-04) seguido por la presurización del reactor, se extrajo 20 + 10 pulgadas de Hg de vacío sobre el filtro/receptor y se filtró el contenido. Se lavó la torta del filtro con metanol (30Kg) y se secó con aire con 8 ± 7 psig de nitrógeno durante 10 minutos. Se fijó la temperatura de la bandeja del horno de secado al vacío a 80 °C antes de cargar la torta húmeda de 7a. Se transfirió el filtro de la torta húmeda a las bandejas de vacío precubiertas con película de fluorocarbón de Dupont –Tipo 100A y se sujetó con papel de horno especial (papel Kavon Mel Tuf) sobre las bandejas de vacío que contenían el producto húmedo 7a y se transfirieron al secador de bandejas del horno de vacío. Se fijó la temperatura del horno a 80 °C y se secó el 7a húmedo a un peso constante (el peso constante se define como una lectura de la bandeja de por lo menos 1 hora de distancia entre tener el mismo peso dentro de 50 g. Se analizó la muestra representativa para la detección de solventes residuales (especificaciones de solventes residuales para API) y cumplió con las especificaciones. Se sometió el API final al equilibrio con agua (5-6%) durante 12 horas con la presencia de una bandeja de agua calidad, luego se le dio vuelta completamente y se le permitió permanecer durante 12 horas adicionales y finalmente se sometió a análisis KF (contenido de agua del 5.5%). Se transfirió el potasio-7 (21.80 Kg, rendimiento del 60.6%) a bolsas de polietileno de doble consistencia y se almacenó en contención secundaria. El HPLC mostró una pureza del 99.7% para 7a y el ^1H NMR confirmó la estructura para 7a. ^1H NMR (DMSO): δ 11,14 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 6,22 (m, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,75 (d, 2H), 2.76 (d, 3H).

Ejemplo 4 Inhibición de la agregación plaquetaria in vitro mediada por ADP

[0185] El efecto de hacer las pruebas del compuesto para el uso de acuerdo a la invención en la agregación plaquetaria humana inducida por ADP se evaluó en un ensayo de micro titulación de 96 pozos (véase generalmente los procedimientos en Jantzen, H. M. *et al.* (1999)

Thromb. Hemost. 81:111-117) o agregometría por transmitancia de luz en cubeta estándar utilizando ya sea plasma enriquecida con plaquetas humanas (PRP) o plaquetas humana lavadas.

[0186] Para la preparación del plasma enriquecido con plaquetas humanas para los ensayos de agregación, se recolectó sangre venosa humana de voluntarios sanos y libres de drogas en citrato de sodio al 0.38 % (0.013 M, pH final de 7.0). El plasma enriquecido con plaquetas (PRP) se prepara por centrifugación de sangre entera a 160 x g durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se remueve la capa de PRP, se transfiere a un nuevo tubo y se ajusta el recuento de plaquetas, si es necesario, para lograr una concentración plaquetaria de $\sim 3 \times 10^8$ plaquetas/ml utilizando plasma con pocas plaquetas (PPP). Se prepara el PPP por centrifugación de la muestra de sangre restante (después de la remoción de PRP) durante 20 minutos a 800 x g. Se puede utilizar subsecuentemente esta preparación de PRP para los ensayos de agregación en una placa de 96 pocitos o en una cubeta de agregometría estándar.

[0187] Para la preparación de plaquetas lavadas, se recolectó sangre venosa humana de voluntarios sanos y libres de drogas en ACD (85 mM citrato de sodio, 111 mM glucosa, 71.4 mM ácido cítrico) que contenía PGI_2 (1.25 ml ACD que contenga 0.2 μM PGI_2 final; el PGI_2 usado provenía de Sigma, St. Louis, Mo.). El plasma enriquecido con plaquetas (PRP) se prepara por centrifugación a 160 x g durante 20 minutos a temperatura ambiente. Las plaquetas lavadas se preparan al centrifugar PRP durante 10 minutos a 730 g y resuspender el precipitado en CGS (13 mM citrato de sodio, 30 mM glucosa, 120 mM NaCl; 2 ml CGS/10 ml del volumen original de sangre) que contenga 1U/ml apirasa (grado V, Sigma, St. Louis, Mo.). Después de la incubación a 37 °C durante 15 minutos, se recolectan las plaquetas por centrifugación a 730 g durante 10 minutos y resuspenden a una concentración de 3×10^8 plaquetas/ml en solución amortiguadora de Hepes-Tyrode (10 mM Hepes, 138 mM NaCl, 5.5 mM glucosa, 2.9 mM KCl, 12 mM NaHCO_3 , pH 7.4) que contenga 0.1% albúmina de suero bovino, 1 mM CaCl_2 y 1 mM MgCl_2 . Esta suspensión de plaquetas se mantiene >45 minutos a 37°C antes de su uso en ensayos de agregación.

[0188] Para ensayos de agregación para cubetas de transmitancia por luz, se preparan soluciones seriadas (1:3) de los compuestos de ensayo en 100% DMSO en una placa de 96 pocitos con fondo en V (la concentración final de DMSO en la cubeta fue 0.6%). Se preincubó el compuesto de prueba (3 μl de diluciones seriadas en DMSO) con PRP durante 30-45 segundos antes del inicio de las reacciones de agregación, que se hicieron en un

agregómetro ChronoLog por la adición de agonista (5 ó 10 μ M ADP) a 490 μ L de PRP a 37°C. En algunos casos, se realizó la agregometría por transmitancia de luz utilizando 490 μ L de las plaquetas lavadas (preparadas como se describió anteriormente) a 37 °C y se inició la agregación mediante la adición de 5 μ M de ADP y 0.5 mg/ml fibrinógeno humano (American
5 Diagnostics, Inc., Greenwich, Conn.). Se registra la reacción de agregación durante ~ 5 minutos y la medida máxima de la agregación se determina por la diferencia entre la medida de la agregación en la línea base, comparado con la agregación máxima que ocurre durante el período de cinco minutos del ensayo. Se calculó la inhibición de la agregación como la agregación máxima observada en presencia del inhibidor en comparación con la agregación
10 en ausencia del inhibidor. Se derivaron los IC₅₀s por análisis de regresión no lineal utilizando el software Prism (GraphPad, San Diego, CA).

[0189] Asimismo, se determinó la agregación de ADP dependiente en placas de micro titulación de 96 pocitos en fondo plano utilizando un agitador de micro placas y lector de placas similar al procedimiento descrito por Frantantoni *et al.*, *Am. J. Clin. Pathol.* 94, 613
15 (1990). Todos los pasos se realizaron a temperatura ambiente. Para la agregación de placa de 96 pozos utilizando plasma enriquecido con plaquetas (PRP), el volumen total de reacción de 0.2 ml/pozo incluye 180 μ L de PRP (~3 x 10⁸ plaquetas/ml, véase arriba), 6 μ L de dilución seriado de los compuestos de prueba en 20% DMSO o solución amortiguadora (para los pozos control) y 10 μ L de 20X solución agonista ADP (100 μ M). Se determina la densidad
20 óptica (DO) de las muestras a 450 nm utilizando un lector de placas de micro titulación (Softmax, Molecular Devices, Menlo Park, Calif.) que resulta en la lectura de 0 minutos. Luego, se agitan las placas durante 5 minutos en un agitador de placas de micro titulación y se obtiene la lectura a los 5 minutos en el lector de placas. Se calcula la agregación de la disminución de la DO a 450 nm a t=5 minutos comparado con t=0 minutos y se expresa como
25 % de la disminución de las muestras control de ADP después de corregir los cambios en las muestras control de no agregados. Se derivaron los IC₅₀s mediante análisis de regresión no lineal.

[0190] Para la agregación de placas de 96 pozos utilizando plaquetas lavadas, el volumen de reacción total de 0.2 ml/pozo incluye la solución amortiguadora Hepes-Tyroses/0.1%
30 BSA: 4.5 X 10⁷ plaquetas lavadas con apirasa, 0.5 mg/ml fibrinógeno humano (American Diagnostica, Inc., Greenwich, Conn.), diluciones seriadas de compuestos de prueba (solución amortiguadora para pozos control) en 0.6% de DMSO. Después de ~ 5 minutos de

preincubación a temperatura ambiente, se agrega ADP a una concentración final de 2 μ M la cual induce una agregación submáxima. Se agrega solución amortiguadora en vez de ADP a un juego de pozos control (ADP- control). Se determina la densidad óptica (DO) de las muestras a 450 nm utilizando un lector de placas de micro titulación (Softmax, Molecular Devices, Menlo Park, Calif.) que resulta en la lectura de 0 minutos. Luego, se agitan las placas durante 5 minutos en un agitador de placas de micro titulación y se obtiene la lectura a los 5 minutos en el lector de placas. Se calcula la agregación de la disminución de la DO a 450 nm a t=5 minutos comparado con t=0 minutos y se expresa como % de la disminución de las muestras control de ADP después de corregir los cambios en las muestras control de no agregados. Se derivaron los IC₅₀s mediante análisis de regresión no lineal.

II. Inhibición de [3H]2-MeS-ADP unido a las plaquetas

1. Se determinó la habilidad de las moléculas candidatas a inhibir la unión de [3H]2-MeS-ADP al receptor P2_{Y12} sobre las plaquetas utilizando un ensayo de unión de radioligando.

[0191] Al utilizar este ensayo, se determina la potencia de inhibición de estos compuesto con respecto a la unión de [³H]2-MeS-ADP a plaquetas enteras. Bajo las condiciones descritas en II (3) abajo, la unión de [³H]2-MeS-ADP se debe únicamente a la interacción de este ligandos con el receptor P2_{Y12}, en que todas las uniones específicas medidas en este ensayo compiten con un antagonista P2_{Y12} (p.e., la unión específica se reduce a los niveles de fondo por competencia con un exceso del antagonista P2_{Y12}, sin competencia de unión cuando un antagonista P2_{Y1} se preincuba con una preparación de plaquetas). Los experimentos de uniones de [³H]2-MeS-ADP se realizan de forma rutinaria con plaquetas humanas vencidas recolectadas por los procedimientos normales en los bancos de sangre de los hospitales. Las plaquetas vencidas lavadas con apirasa se preparan como sigue (todos los pasos a temperatura ambiente, si no se indica de otra manera):

[0192] Las suspensiones de plaquetas vencidas se diluyen con 1 volumen de CGS y plaquetas precipitadas por centrifugación a 1900 X g durante 45 minutos. Los precipitados de plaquetas se resuspenden a 3-6 X 10⁹ plaquetas/ml en CGS que contiene 1 U/ml apirasa (grado V, Sigma, St. Louis, Mo.) e incubados durante 15 minutos a 37 °C. Después de la centrifugación a 730 X g durante 20 minutos, se resuspenden los precipitados en solución amortiguador Hepes-Tyrode que contiene 0.1% BSA (Sigma, St. Louis, Mo.) a una concentración de 6.66 X 10⁸ plaquetas/ml. Se realizan los experimentos de unión después de >45 minutos de reposo de las plaquetas.

[0193] Alternativamente, los experimentos de uniones se realizan con plaquetas humanas frescas preparadas como se describe en la sección I (Inhibición de la agregación de plaquetaria in vitro mediada por ADP), excepto que las plaquetas se resuspenden en solución amortiguadora Hepes-Tyrode que contiene 0.1% BSA (Sigma, St. Louis, Mo.) en una
5 concentración de 6.66×10^8 plaquetas/ml. Se obtienen resultados muy similares con plaquetas frescas y vencidas.

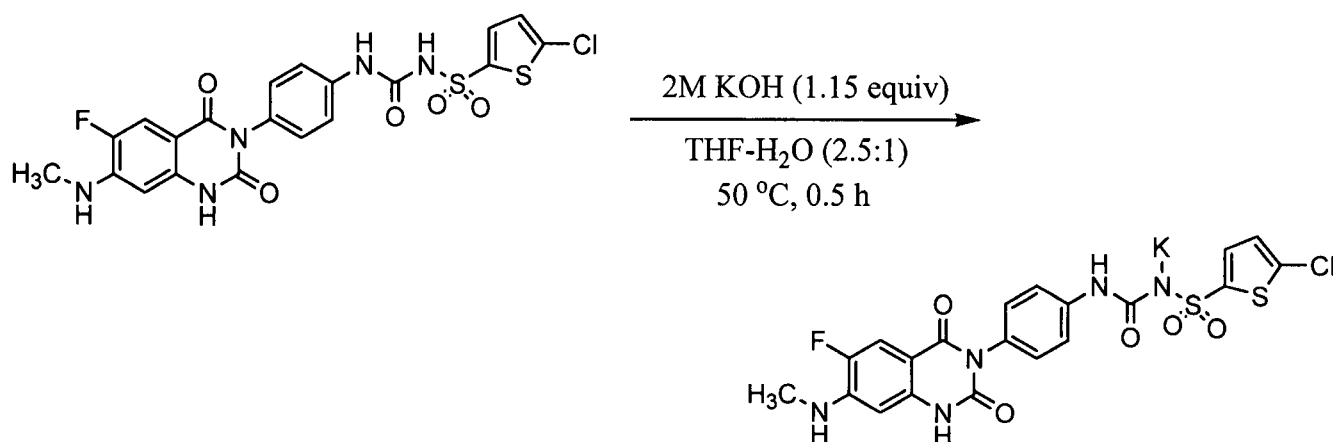
[0194] Se adaptó el ensayo de unión del receptor ADP (ARB) utilizando el ligandos agonista potente titulado [^{3} H]2-MeS-ADP (Jantzen, H. M. *et al.* (1999) *Thromb. Hemost.* 81:111-117) a un formato de micro titulación de 96 pozos. Se preincuban en volumen de
10 ensayo de solución amortiguadora de 0.2 ml Hepes-Tyrode con 0.1% BSA y 0.6% DMSO, 1×10^8 plaquetas lavadas con apirasa en placas de micro titulación de 96 pozos con fondo plano durante 5 minutos con soluciones seriadas de compuestos de prueba antes de la adición de 1 nM [^{3} H]2-MeS-ADP ([^{3} H]2-metiltioadenosina-5'-difosfato, sal de amonio; actividad específica 20-50 Ci/mmoles, obtenido por síntesis hecha a la medida de Amersham Life
15 Science, Inc., Arlington Heights, Ill., o NEN Life Science Products, Boston, Mass.). Se determina la unión total en la ausencia de los compuestos de prueba. Las muestras para uniones no específicas pueden contener 10^{-6} M de 2-MeS-ADP no marcado (RBI, Natick, Mass.). Después de la incubación durante 15 minutos a temperatura ambiente, el radioligando no unido se separa por filtración rápida y se hacen dos lavados a (4-8 °C.) con
20 solución amortiguadora de lavado para uniones fría (10 mM Hepes pH 7.4, 138 mM NaCl) utilizando un cosechador de células de 96 pozos (Minidisc 96, Skatron Instruments, Sterling, Va.) y almohadillas de filtro de fibra de vidrio 8 X 12 GF/C (Printed Filtermat A, for 1450 Microbeta, Wallac Inc., Gaithersburg, Md.). Se determina la radioactividad de plaquetas unidas en las almohadillas del filtro en un contador de centelleo (Microbeta 1450, Wallac
25 Inc., Gaithersburg, Md.). La unión específica se determina por la sustracción de unión no específica de la unión total y la unión específica en presencia de compuestos de prueba se expresa como % de unión específica en ausencia de las diluciones del compuesto de prueba. Se derivaron los IC_{50} s mediante análisis de regresión no lineal.

[0195] En la tabla a continuación, la actividad del ensayo PRP se dispone de la siguiente
30 forma: +++, $IC_{50} < 10 \mu M$; ++, $10 \mu M < IC_{50} < 30 \mu M$. La actividad en el ensayo ARB se dispone de la siguiente forma: +++, $IC_{50} < 0.05 \mu M$; ++, $0.05 \mu M < IC_{50} < 0.5 \mu M$.

Tabla 5:

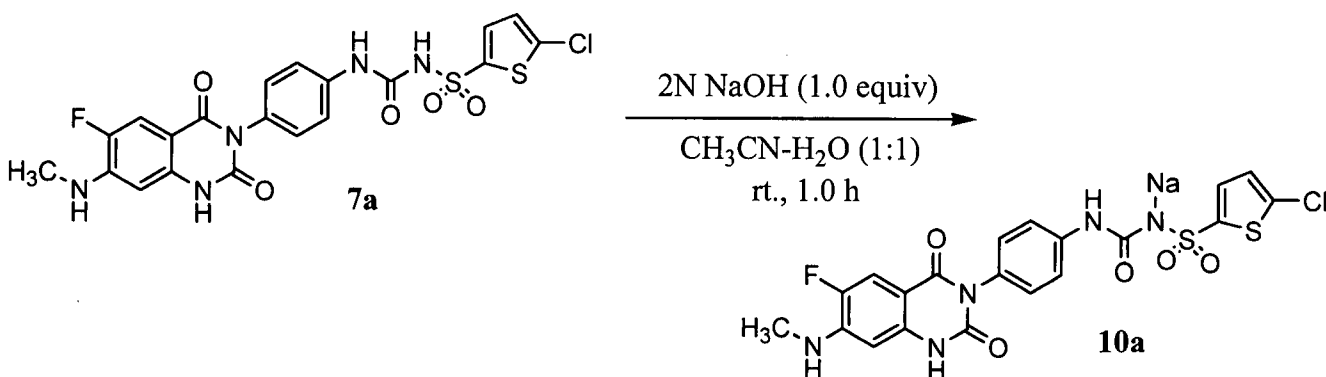
Ejemplo No.	Unión ARB	Actividad PRP
Ejemplo 2	+++	+++

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



- 5 **[0196]** Se suspendió el ácido libre, sulfonilurea, (7.0 g, 13.365 mmol) en THF/H₂O (55: 22 mL, aproximadamente 2.5:1) y se trató con 2M KOH (7.70 mL, 15.40 mmol, 1.15 equiv) por goteo, más de aproximadamente 5 minutos. Para cuando se completó la adición, el resultante fue una solución clara. Pero, luego muy pronto (<5 minutos), se precipitó un sólido y la mezcla de reacción se convirtió en una suspensión pesada. Esto se calentó en baño de aceite a
- 10 50 °C y la solución resultante de clara viscosa de color café claro se mantuvo durante 0.5 h. Al enfriarse a temperatura ambiente, se precipitó el compuesto principal. Se diluyó la mezcla con i-PrOH (250 mL, 3x el volumen de reacción original), se mezcló a temperatura ambiente durante 3h y luego se filtró a través de un embudo Buchner para producir el compuesto principal como un sólido incoloro. Esto se secó en horno al vacío a 80 °C para producir 7.20g
- 15 (96%) de un sólido amorfo. MS (escaneado negativo): 521.7; 523.7.

Ejemplo 6: Conversión de la sulfonilurea (7a) a su sal sódica (10a)



[0197] Se suspendió 1-(5-clorotiofeno-2-ilsulfonil)-3-(4-(6-fluoro-7-(metilamino)-2, 4-dioxo-1, 2-dihidroquinazolin-3(4H)-il) fenil) urea (3.0 g, 5.728 mmol) **7a** en CH₃CN/H₂O (1:1; 70 mL) y se trató con 2N NaOH (2.90 mL, 5.80 mmol), gota a gota. Dentro de aproximadamente 15 minutos, resultó una solución clara. Después de mezclar durante 1.0 h, la ahora solución café clara se liofilizó para permitir el producto crudo como un sólido amorfo **10a**. MS (escaneado negativo): 522.0; 524.0.

Ejemplo 7: Preparación de una forma amorfa de la sal sódica

[0198] Se suspendió la sal sódica **10b** en isopropanol (100 mL) y se permitió el reflujo durante aproximadamente 45 minutos, luego se filtró caliente para producir un sólido color café claro, que es por HPLC en su mayoría el compuesto principal. Se suspendió el sólido café claro en CH₃CN: EtOH (1:2) (100 mL) y se permitió el reflujo durante 45 minutos, luego se filtró caliente para permitir que 2.54 g del compuesto principal como un sólido café claro (99.6887% de pureza por HPLC analítico, columna larga). Se diluyó el filtrado con EtOH hasta que la relación de ACN:EtOH se convirtiera de (1:3) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche cuando el compuesto principal precipitó para permitir 210 mg del compuesto principal (pureza: 99.6685% por HPLC analítico, columna larga).

Ejemplo 8: Preparación de la forma polimorfa A de sal potásica por recristalización

[0199] **Recristalización:** Se puede recristalizar el producto crudo de MeOH o de MeOH/EtOH (3:1) primero calentando el reflujo para disolver y luego enfriándolo a temperatura ambiente para precipitarlo.

[0200] **Recristalización de MeOH:** Se suspendió 1.0g de la sal potásica en MeOH (150 mL) y se calentó para reflujo durante 0.5h, lo que resultó en una solución casi clara. Esto se filtró caliente a través de un embudo Buchner. El filtrado claro al permanecer a temperatura ambiente depositó un sólido incoloro. Esto se mezcló durante la noche y luego se recolectó

por filtración a través de un embudo Buchner. Se enjuaga el producto sólido con EtOH (2 x 4.0 mL) y se secó en horno al vacío a 80 °C durante 20h para obtener 740 mg de un sólido incoloro. El licor madre produjo más compuesto principal en una concentración de aproximadamente un tercio del volumen original.

- 5 **[0201] Recristalización de EtOH/MeOH:** Se suspendió 1.0 g de la sal potásica en mezcla de solvente EtOH/MeOH (1:3) (200 mL) y se calentó para reflujo durante 0.5h, lo que resultó en una solución casi clara. Esto se filtró caliente a través de un embudo Buchner. El filtrado claro al permanecer a temperatura ambiente depositó un sólido incoloro. Esto se recolectó por filtración a través de un embudo Buchner. Se enjuagó el producto sólido con EtOH y se
10 secó en horno al vacío a 80 °C durante 20h para proporcionar un sólido incoloro. El licor madre produjo más compuesto principal en la concentración de aproximadamente un tercio del volumen original.

Ejemplo 9: Preparación de la forma polimorfa B de sal potásica por recristalización

- 15 **[0202] Recristalización:** Se puede recristalizar el producto crudo de EtOH/H₂O (91:9) o un pequeño volumen de MeOH primero calentando el reflujo para disolverlo y luego enfriándolo a temperatura ambiente para precipitarlo.

- 20 **[0203] Recristalización de EtOH/H₂O:** Se suspendió 1.0g de sal potásica en EtOH (190 mL) y se calentó para reflujo. Se le agregó gota a gota H₂O (18.0 mL) a la suspensión densa, lo que resultó en una solución clara incolora. Al enfriar a temperatura ambiente, el compuesto principal se precipitó como un sólido incoloro. Se recolectó por filtración a través de un embudo Buchner y enjuagó con EtOH (2 x 4.0 mL). Esto se secó en horno al vacío a 80 °C durante 20 h para proporcionar 650 mg de un sólido incoloro. El licor madre produjo más compuesto principal en la concentración de aproximadamente un tercio del volumen original.

- 25 **[0204] Recristalización a gran escala a partir de un volumen pequeño de MeOH:** Se suspendió 6.6g de sal potásica en MeOH (30 mL) y se calentó para reflujo durante 5 horas, el sólido no se disolvió completamente en menor volumen de metanol. Después del enfriamiento, el sólido se filtró y enjuagó con iPrOH. Esto se secó en horno al vacío a 80°C durante 20 h, para proporcionar 6.2 g de sólido incoloro, caracterizado para ser la Forma B.

30 **Ejemplo 10 Métodos para ensayos farmacodinámicos**

Agregación plaquetaria

[0205] Se recolectó sangre venosa humana en una jeringa plástica e inmediatamente se transfirió a un tubo plástico que contenía una cantidad fija de anticoagulante (e.g., 5 μ M (final) de un anticoagulante comercial Portola C921-78 (un inhibidor del factor Xa (véase, Betz A, Wong PW, Sinha U. La inhibición del factor Xa por un peptidil-alfa-quetotiazol requiere 2 pasos: evidencia para un cambio de forma estabilizante. *Biochemistry*. 1999; 38: 14582–14591)) y se mezcló suavemente por inversión. El plasma enriquecido con plaquetas (PRP) se preparó por centrifugación de sangre entera a 160 x g durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se removió la capa de PRP, se transfirió a un nuevo tubo y se ajustó el recuento de plaquetas, si es necesario, para lograr una concentración plaquetaria de $\sim 3 \times 10^8$ plaquetas/ml utilizando plasma con pocas plaquetas (PPP). El PPP se preparó por centrifugación de la muestra de sangre restante (después de la remoción de PRP) durante 20 minutos a 800 x g. Se utilizó esta preparación de PRP para ensayos de agregometría por transmitancia de luz estándar. Se transfirió un volumen fijo de PRP (0.3-0.5 ml) a una cubeta de agregometría y se usó el mismo volumen de PPP como blanco. Mientras se mezclaba el PRP, se añadió un volumen suficiente de difosfato de adenosina (ADP, Sigma-Aldrich) para alcanzar una concentración final de 10 μ M en la cubeta y se registró el cambio en transmitancia de luz durante 6 minutos. Se determinó la medida máxima de agregación al igual que la medida final de agregación (6 minutos después del inicio de la reacción de agregación) de cada reacción. De forma similar para los ensayos de agregación de colágeno, se utilizó una concentración final de 4 μ g/ml colágeno (Corporación Chronolog) para iniciar la reacción de agregación; el cambio en la transmitancia de luz se registró durante 6 minutos y se determinó la medida máxima de agregación de cada una de las reacciones.

Ensayo del perfil de trombosis en tiempo real (RTTP)

[0206] Se recolectó sangre venosa humana en una jeringa plástica e inmediatamente se transfirió a un tubo plástico que contenía una cantidad fija de anticoagulante (e.g., 5 μ M (final) de un anticoagulante comercial Portola C921-78) y se mezcló suavemente por inversión. Se agregó rodaminó 6G (1.25 μ g/ml de concentración final) a la sangre, se mezcló por inversión suave y se incubó el tubo a $\sim 37^\circ\text{C}$ durante 20 min. Subsecuentemente, la sangre marcada rodaminó se impregnó a través de un vidrio capilar rectangular cubierto con colágeno tipo III a una velocidad arterial de corte ($\sim 1600 \text{ sec}^{-1}$) y se monitoreó la medida de la formación de trombo en la superficie de colágeno durante 5-7 minutos por la acumulación de plaquetas marcadas con fluorescencia utilizando una cámara de video. Se determinó la amplitud del proceso trombótica total (e.g., acumulación de plaquetas marcadas con

fluorescencia en el transcurso del tiempo) mediante el análisis de varios parámetros derivados de la curva generada de la intensidad de fluorescencia media versus el tiempo (segundos). Estos parámetros pueden incluir la pendiente, el área debajo de la curva y el punto final.

Ejemplo 11 Tolerabilidad y efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de dosis líquidas orales únicas de un compuesto de Fórmula I en sujetos humanos.

[0207] Se realizó un estudio de centro único, doble ciego, control de placebos de un compuesto de Fórmula I en sujetos humanos. Se presenta el diseño del estudio en la figura 20. El compuesto de la Fórmula I fue la sal potásica (Polimorfo B) disuelta en agua. Se presentan los resultados de la tolerancia y seguridad en la figura 21. El curso de tiempo de los niveles promedio de plasma del compuesto se muestra en la figura 22. La vida media terminal del compuesto fue de alrededor de 12 horas. Esta vida media es consistente con un régimen de dosis oral crónico de una, dos o tres veces diarias para mantener los niveles plasmáticos del compuesto arriba de su IC_{50} . Se muestra la capacidad del compuesto para inhibir la agregación plaquetaria inducida por ADP en la figura 23. Una dosis tan pequeña como 10 mg del compuesto inhibió sustancialmente la agregación plaquetaria inhibida por ADP como se midió a los seis minutos del ensayo *ex vivo* en el punto de tiempo de 4 horas después de la administración de la dosis. La inhibición fue dependiente de la dosis (consulte, figura 23B). La inhibición máxima (100%) de la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP según se midió a los seis minutos se obtuvo a las dosis más altas. La figura 23C muestra el efecto de agregación plaquetaria dependiente de ADP según se midió a su máxima amplitud. En referencia a este punto final clínicamente menos importante, el compuesto produjo un grado sustancial de inhibición aún en la dosis más baja de 10 mg. Un efecto máximo según se midió al punto de tiempo de cuatro horas seguido de la administración oral con el medicamento se logró a la dosis de alrededor de 200 mg. La figura 23D muestra que el efecto del compuesto sobre la agregación plaquetaria es reversible. El efecto inhibitorio (60%) observado a las cuatro horas después de la dosis de 100 mg que produjo una inhibición del 60% a las cuatro horas no se observó a las 24 horas después de la dosis.

[0208] La relación entre la concentración del plasma del compuesto y la inhibición plaquetaria se muestra en la figura 24. Este gráfica indica que la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP tiene un IC_{50} de alrededor de 451 ng/ml y que las concentraciones de alrededor de 1000 a 2000 ng/ml casi proporcionan una respuesta máxima.

[0209] En un aspecto más allá del estudio, se investigó el efecto conjunto de la aspirina y del compuesto en la inhibición de una agregación plaquetaria inducida por colágeno. Cuando se administra solo el compuesto de la Fórmula I en una dosis oral de 30 mg no tuvo efecto en el ensayo ex vivo de la agregación plaquetaria inducida por colágeno (consulte la figura 25).

5 Cuando la aspirina se pre-dosificó sola durante tres días a 325 mg/día resultó en alrededor de una reducción del 40% en el ensayo. La administración del compuesto junto con la aspirina produjo una inhibición sustancialmente mayor de la agregación plaquetaria inducida por colágeno, lo que indica que hubo una sinergia sustancial en su interacción. Por consiguiente, en un aspecto, los métodos inventivos proporcionan para el tratamiento de un sujeto con
10 ambos, el compuesto para uso de acuerdo a la invención y la aspirina.

[0210] En otra parte del estudio, se investigaron los efectos de los tratamientos orales en los sujetos humanos utilizando un perfil de trombosis en tiempo real (RTTP) como en el método de ensayo *ex vivo*. El montaje y los principios de la operación del RTTP se muestran en las figuras 26A, B y C. Los resultados sobre la trombosis 6 horas después de la dosificación con
15 el compuesto de la Fórmula I se muestra en la figura 27. Hubo una disminución dosis dependiente en la trombosis de plaquetas inducidas por colágeno RTTP para los sujetos a los que se les suministró el compuesto. Una dosis de 100 mg del compuesto produjo alrededor de un 70% de inhibición. Una dosis de 30 mg del compuesto produjo alrededor de un 53% de inhibición. Una dosis de 30 mg del compuesto en los sujetos a quienes se les administró
20 aspirina produjo casi una inhibición completa de trombosis y adicionalmente resultó en la formación de un trombo inestable que conducía hacia una reducción del trombo.

Los resultados del Ejemplo 11 muestran que la sal potásica del compuesto para uso conforme a la invención:

- 25 • Puede ser bien tolerado sobre un gran rango de dosis orales (10-800 mg) en los sujetos humanos. No hubo eventos adversos serios y no se discontinuó el uso debido a un evento adverso, hemodinámico, laboratorio o cambio en el ECG.
- Puede proporcionar aumentos de PK plasmático que son proporcionales a las dosis desde 10-100 mg en los sujetos humanos.
- 30 • Puede alcanzar la dosis dependiente e inhibición completa de la agregación plaquetaria inducida por ADP en sujetos humanos.

- Puede inhibir la agregación plaquetaria seguida de la administración de 100 mg del compuesto que se revierte completamente después a las 24 horas después de la dosis en sujetos humanos.
- Puede proporcionar una buena correlación PK-PD para la agregación plaquetaria ($IC_{50} \approx 450$ ng/ml).
- Parece que actúa sinérgicamente con la aspirina (325 mg) para inhibir la agregación plaquetaria inducida por colágeno y trombosis. En RTTP, se alcanzó casi una inhibición completa de la trombosis seguida de la administración de 100 mg del compuesto o 30 mg del compuesto con la aspirina.

Ejemplo 12 Tolerancia y efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de dosis intravenosas únicas de un compuesto de Fórmula I en sujetos humanos.

[0211] Se realizó un estudio de centro único, doble ciego, control de placebos de un compuesto de Fórmula I en sujetos humanos. Para determinar la tolerancia, los efectos farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) de dosis IV únicas ascendentes de un compuesto de Fórmula I (la sal potásica del polimorfo B o PRT128) en personas sanas, edades 18-50. El diseño del estudio se muestra en la figura 28.

[0212] Las dosis IV únicas del compuesto, entre 1 y 40 mg, se administraron por más de 20 minutos a 5 grupos de 8 personas sanas (6 activas, 2 placebo, excepto por las 7 personas en el grupo de 1 mg) en un estudio al azar, doble ciego para determinar los parámetros de tolerancia, farmacocinética y farmacodinámica. Se midió la agregación plaquetaria inducida por ADP (10 μ M) utilizando ensayos de punto final de 6 minutos y de amplitud de pico, como fue la trombosis plaquetaria en una superficie de colágeno bajo la velocidad fisiológica de corte utilizando una cámara de perfusión comercial.

[0213] **Resultados:** Con respecto a la toxicidad fuera de objetivo, se toleraron bien todas las dosis IV sin eventos adversos serios o clínicamente significativos. No se observaron eventos adversos serios y no hubo discontinuidad debido a un evento adverso. Pruebas de laboratorio estándar de química clínica, hematología y coagulación: no se detectaron cambios o tendencias clínicamente significativas. No se detectaron cambios significativos en el ECG. No se detectaron cambios o tendencias significativos en los signos vitales.

[0214] Con respecto al tiempo de sangrado, se alcanzaron los criterios predefinidos de cese de tiempo de sangrado (tiempo de sangrado de >20 minutos y una prolongación 3 veces la de la línea base) en la dosis de 40 mg.

[0215] La figura 29 muestra que la concentración del medicamento del plasma aumenta con la dosis.

[0216] La figura 30 muestra la capacidad del compuesto administrado de forma intravenosa para inhibir la agregación plaquetaria inducida por ADP. La inhibición máxima (100%) de la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP según se midió a los seis minutos se obtuvo a las dosis más altas. Se alcanzó la inhibición de la agregación a las dosis de 10, 20 y 40 mg de PRT128. Este efecto inhibitorio casi se revirtió completamente a las 8 horas después de la administración IV. La inhibición fue dependiente de la dosis.

[0217] La figura 31 representa la respuesta de la concentración para la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en muestras de plasma de los sujetos. Las estimaciones se basan en un modelo E_{max} para la inhibición de agregación plaquetaria inducida por ADP tardía (6 minutos) versus la concentración de plasma de PRT128. En este estudio, el IC_{50} es 601 ng/ml (95% CI: 484 - 718 ng/ml).

[0218] Se analizó la inhibición de trombosis dosis dependiente *ex vivo* utilizando muestras de sangre de sujetos (Fig. 32) en el perfilador de trombosis en tiempo real. Se impregnó la sangre completa que contenía plaquetas marcadas con fluorescencia sobre una superficie cubierta de colágeno durante -300 segundos. A los 20 minutos después de la infusión (C_{max}), la dosis de 40 mg de PRT128 produjo casi una inhibición completa de la trombosis (cercana a la inhibición máxima alcanzable en este ensayo).

[0219] La figura 33 muestra que los efectos dependientes de la dosis sobre el tiempo de sangrado son reversibles prontamente en el transcurso del tiempo. Se midió el tiempo de sangrado utilizando el dispositivo Surgicutt a los 25 minutos (C_{max}) y a las 8 horas después de la dosis. Se prolongó el tiempo de sangrado dependiendo de la dosis. Sin embargo, este efecto se revirtió a las 8 horas después de la dosificación.

[0220] La inhibición de la trombosis (RTTP) y los efectos de la prolongación sobre el tiempo de sangrado (BT) alcanzaron niveles máximos a los 20 minutos después de la infusión 128 (40 mg). A las 8 horas después de la dosis, mientras que el BT regresaba a la línea base, persistió el efecto anti-trombótico del compuesto (-40% inhibición) (consulte la figura 34).

Esto sugiere una divergencia entre el tiempo de sangrado y la actividad antitrombótica del compuesto. A un nivel terapéutico potencial clínicamente anti-trombótico del 40%, el PRT128 no aumentó el tiempo de sangrado.

[0221] En resumen, siguiendo la administración IV:

- 5 • El compuesto de prueba alcanzó la inhibición plaquetaria que era esencialmente completa e inmediata y así deberá ser de beneficio en el tratamiento de sujetos con ACS.
- 10 • La inhibición fue reversible y por consiguiente, el compuesto será de uso para el tratamiento de pacientes que requieran una intervención quirúrgica posterior y urgente.
- 15 • La inhibición fue reversible y así será útil en el tratamiento de pacientes que requieran una intervención quirúrgica urgente.
- Todas las dosis del compuesto estudiado (1- 40 mg) fueron bien toleradas sin ningún problema de seguridad o de toxicidad fuera de objetivo. Desde entonces, el compuesto estudiado ha sido administrado como bolo IV hasta 45 mg e igualmente fue muy bien tolerado.
- La exposición al medicamento fue proporcional a la dosis.
- Hubo una buena correlación PK-PD para los marcadores de la inhibición plaquetaria.
- 20 • A un nivel terapéutico potencial clínicamente, el compuesto estudiado alcanzó una inhibición de trombosis sin afectar sustancialmente el tiempo de sangrado.

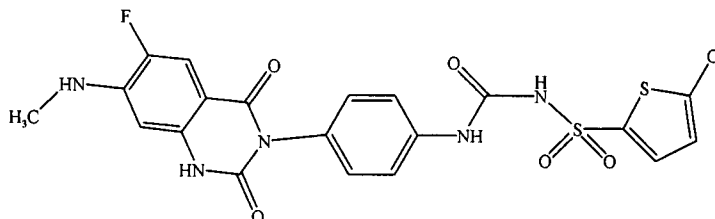
[0222] **Conclusión:** La administración del compuesto estudiado alcanzó inhibición plaquetaria inmediata y de nivel elevado lo que se correlacionó con las concentraciones de plasma y alcanzó una inhibición de agregación plaquetaria completa y una trombosis a dosis más elevadas.

- 25 [0223] Aunque la invención anterior ha sido descrita con algún detalle a forma de ilustración y ejemplo para los propósitos de claridad de comprensión, una persona experta en la materia apreciará que algunos cambios y modificaciones se pueden practicar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además, cada referencia suministrada en la presente memoria descriptiva se encuentra incorporada por referencia en su totalidad con la

misma amplitud como si cada referencia haya sido incorporada individualmente por referencia.

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Un método de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en un sujeto humano en necesidad del mismo, dicho método comprende la administración intravenosa de una composición farmacéutica al sujeto que comprende un compuesto de la fórmula:



y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable o vehículo y en la cual se formula la composición para administración intravenosa.

2. El método de reivindicación 1. Un método de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en un sujeto humano en necesidad del mismo, dicho método comprende la administración intravenosa de una composición farmacéutica al sujeto que comprende un compuesto de la fórmula:

, en donde la composición se formula como una dosis unitaria que contiene desde 1 hasta 50 mg del compuesto.

3. El método de reivindicación 2, en donde la dosis unitaria contiene desde 5 hasta 40 mg del compuesto.

4. El método de reivindicación 3, en donde la dosis unitaria contiene desde 10 hasta 30 mg del compuesto.

5. El método de reivindicación 4, en donde la dosis unitaria contiene desde 15 hasta 25 mg del compuesto.

6. El método de reivindicación 5, en donde la dosis unitaria contiene alrededor de 20 mg del compuesto.

7. El método de reivindicación 1. Un método de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en un sujeto humano en necesidad del mismo,

dicho método comprende la administración intravenosa de una composición farmacéutica al sujeto que comprende un compuesto de la fórmula:

, en donde la dosis unitaria contiene alrededor de 25 mg a 45 mg del compuesto.

8. El método de reivindicación 1. Un método de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en un sujeto humano en necesidad del mismo, dicho método comprende la administración intravenosa de una composición farmacéutica al sujeto que comprende un compuesto de la fórmula:

, en donde el sujeto tiene un síndrome coronario agudo.

9. El método de reivindicación 1. Un método de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en un sujeto humano en necesidad del mismo, dicho método comprende la administración intravenosa de una composición farmacéutica al sujeto que comprende un compuesto de la fórmula:

, en donde el sujeto tiene necesidad de una agregación plaquetaria inducida por ADP reversible.

10. El método de reivindicación 9, en donde al sujeto se le programará para cirugía u otro procedimiento médico asociado con sangrado dentro de los cinco días de la administración.

11. El método de reivindicación 1. Un método de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en un sujeto humano en necesidad del mismo, dicho método comprende la administración intravenosa de una composición farmacéutica al sujeto que comprende un compuesto de la fórmula:

, en donde la composición administrada tiene un bolo sobre un período de menos de 20 minutos.

12. El método de reivindicación 11, en donde la composición se administra como un bolo sobre un período de menos de 10 minutos.

13. El método de reivindicación 12, en donde la composición se administra como un bolo sobre un período de menos de 5 minutos.

14. El método de reivindicación 1. Un método de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en un sujeto humano en necesidad del mismo, dicho método comprende la administración intravenosa de una composición farmacéutica al sujeto que comprende un compuesto de la fórmula:

, en donde al sujeto se le administra la aspirina posteriormente.

15. El método de reivindicación 14, en donde la aspirina se administra por vía oral.

16. El método de reivindicación 1. Un método de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en un sujeto humano en necesidad del mismo, dicho método comprende la administración intravenosa de una composición farmacéutica al sujeto que comprende un compuesto de la fórmula:

, en donde al sujeto se le pre-dosificó con aspirina.

17. El método de reivindicación 1. Un método de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en un sujeto humano en necesidad del mismo, dicho método comprende la administración intravenosa de una composición farmacéutica al sujeto que comprende un compuesto de la fórmula:

, en donde se formula el compuesto como una sal farmacéuticamente aceptable.

18. El método de reivindicación 17, en donde la sal es una sal sódica o potásica.

19. El método de reivindicación 1. Un método de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en un sujeto humano en necesidad del mismo, dicho método comprende la administración intravenosa de una composición farmacéutica al sujeto que comprende un compuesto de la fórmula:

, en donde un grado sustancial de la inhibición de la agregación plaquetaria se desarrolla en el sujeto dentro de 5 minutos después que se administra la composición.

20. El método de reivindicación 1. Un método de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en un sujeto humano en necesidad del mismo, dicho método comprende la administración intravenosa de una composición farmacéutica al sujeto que comprende un compuesto de la fórmula:

, en donde un grado sustancial de la inhibición de la agregación plaquetaria se desarrolla en el sujeto dentro de 2 minutos después que se administra la composición.

21. El método de reivindicación 19, en donde un grado sustancial de la inhibición de la agregación plaquetaria es al menos del 50% según se determina por los valores de agregación plaquetaria inducida por ADP medidos a los seis minutos.

22. El método de reivindicación 19, en donde un grado sustancial de la inhibición de la agregación plaquetaria es al menos del 70% según se determina por los valores de agregación plaquetaria inducida por ADP medidos a los seis minutos.

23. El método de reivindicación 1. Un método de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en un sujeto humano en necesidad del mismo, dicho método comprende la administración intravenosa de una composición farmacéutica al sujeto que comprende un compuesto de la fórmula:

, en donde un grado sustancial de la inhibición de la agregación plaquetaria es al menos del 90% según se determina por los valores de agregación plaquetaria inducida por ADP medidos a los seis minutos.

24. El método de reivindicación 1. Un método de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en un sujeto humano en necesidad del mismo, dicho método comprende la administración intravenosa de una composición farmacéutica al sujeto que comprende un compuesto de la fórmula:

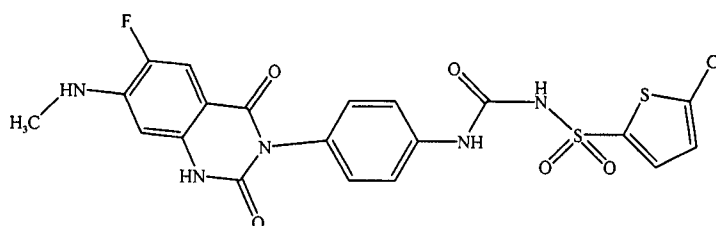
, en donde la inhibición es rápida al comienzo.

25. El método de reivindicación 1. Un método de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en un sujeto humano en necesidad del mismo, dicho método comprende la administración intravenosa de una composición farmacéutica al sujeto que comprende un compuesto de la fórmula:

, en donde también se administra un agente trombolítico.

26. El método de reivindicación 25, en donde el agente trombolítico es TPA, SK, o TNK.

27. Un método de inhibición de la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en un sujeto humano en necesidad del mismo, dicho método que comprende la administración por vía oral de una composición farmacéutica al sujeto, que comprende un compuesto de la fórmula:



y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente activo y en donde la composición se formule para administración oral.

28. El método de reivindicación 27, en donde la composición se formule como una dosis unitaria que contiene desde 1 hasta 800 mg del compuesto.

29. El método de reivindicación 28, en donde la dosis unitaria contiene desde 20 a 200 mg del compuesto.

30. El método de reivindicación 29, en donde la dosis unitaria contiene desde 50 hasta 150 mg del compuesto.

31. El método de reivindicación 30, en donde la dosis unitaria contiene desde 10 hasta 50 mg del compuesto.

32. El método de reivindicación 31, en donde la dosis unitaria contiene alrededor de 20 hasta 40 mg del compuesto.

33. El método de reivindicación 27, en donde el sujeto tiene un síndrome coronario agudo.

34. El método de reivindicación 27, en donde el sujeto tiene necesidad de una inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP.

35. El método de reivindicación 33, en donde al sujeto se le programará para cirugía u otro procedimiento médico asociado con sangrado dentro de los cinco días de la administración.

36. El método de reivindicación 27, en donde la composición se formula como un sólido.

37. El método de reivindicación 27, en donde la composición se administra como tableta, cápsula o polvo.

38. El método de reivindicación 37, en donde la composición se administra como líquido.

39. El método de reivindicación 27, en donde al sujeto se le administra posteriormente aspirina.

40. El método de reivindicación 39, en donde la aspirina se administra por vía oral.

41. El método de reivindicación 27, en donde al sujeto se le pre-dosificó con aspirina.

42. El método de reivindicación 27, en donde el compuesto se formula como una sal farmacéuticamente aceptable.

43. El método de reivindicación 42, en donde la sal es una sal sódica o potásica.

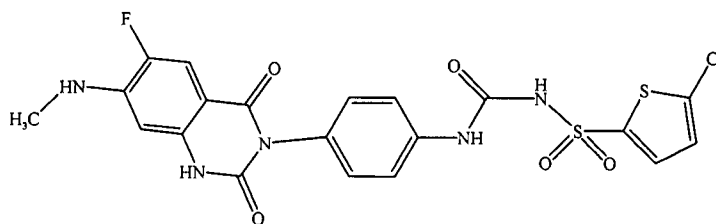
44. El método de reivindicación 27, en donde un grado sustancial de la inhibición de la agregación plaquetaria se desarrolla en el sujeto dentro de 1 hora después de que se administra la composición.

45. El método de reivindicación 27, en donde un grado sustancial de la inhibición de la agregación plaquetaria se desarrolla en el sujeto dentro de 2 horas después de la administración de la composición.

46. El método de reivindicación 45, en donde un grado sustancial de la inhibición de la agregación plaquetaria es al menos 50% según se determina por los valores de la agregación plaquetaria inducida por ADP medidos a los seis minutos.

47. El método de la reivindicación 46, en donde un grado sustancial de la inhibición de la agregación plaquetaria es al menos 70% según se determina por los valores de la agregación plaquetaria inducida por ADP medidos a los seis minutos.

48. Una composición farmacéutica que comprende una composición de la fórmula:



y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable y en donde la composición se formula para la administración intravenosa.

49. La composición de la reivindicación 48, en donde la composición se formula como dosis unitaria que contiene desde 1 hasta 50 mg del compuesto.

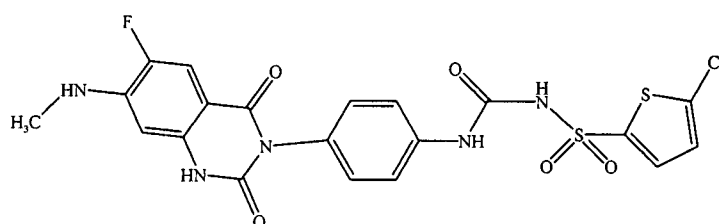
50. La composición de la reivindicación 49, en donde la dosis unitaria contiene desde 5 hasta 40 mg del compuesto.

51. La composición de la reivindicación 50, en donde la dosis unitaria contiene desde 10 hasta 30 mg del compuesto.

52. La composición de la reivindicación 51, en donde la dosis unitaria contiene desde 15 hasta 25 mg del compuesto.

53. La composición de la reivindicación 52, en donde la dosis unitaria contiene alrededor de 20 mg del compuesto.

54. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula:



y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable y en donde la composición se formula para la administración por vía oral.

55. La composición de la reivindicación 54, en donde la composición se formula como dosis unitaria que contiene desde 1 hasta 800 mg del compuesto.

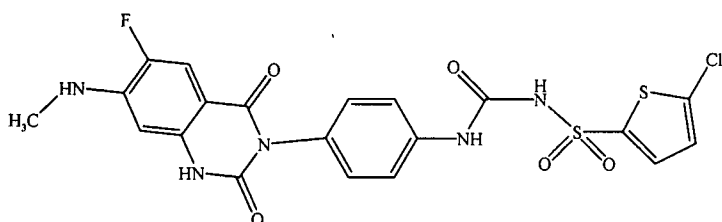
56. La composición de la reivindicación 55, en donde la dosis unitaria contiene desde 20 hasta 200 mg del compuesto.

57. La composición de la reivindicación 56, en donde la dosis unitaria contiene desde 50 hasta 150 mg del compuesto.

58. La composición de la reivindicación 57, en donde la dosis unitaria contiene desde 10 hasta 50 mg del compuesto.

59. La composición de la reivindicación 58, en donde la dosis unitaria contiene alrededor de 20 hasta 40 mg del compuesto.

60. Un compuesto de la fórmula



para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de ACS.

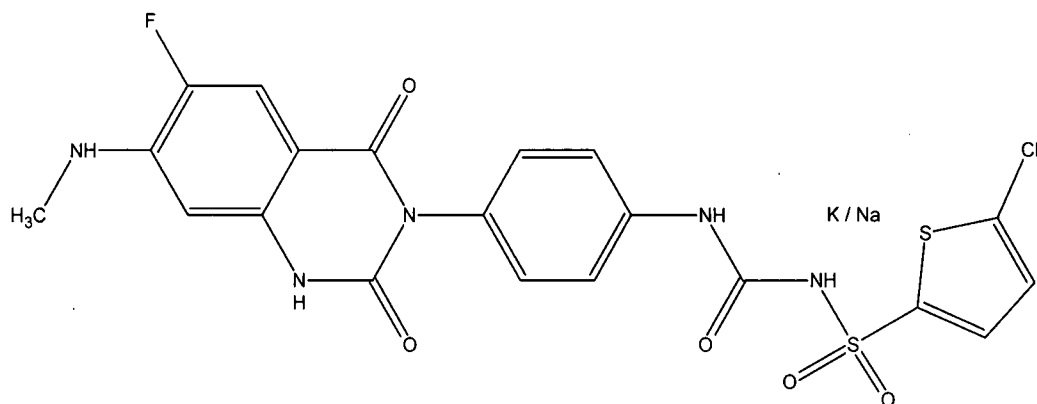


Figura 1 Estructuras de los compuestos preferidos y selectos para su uso de acuerdo a la invención.

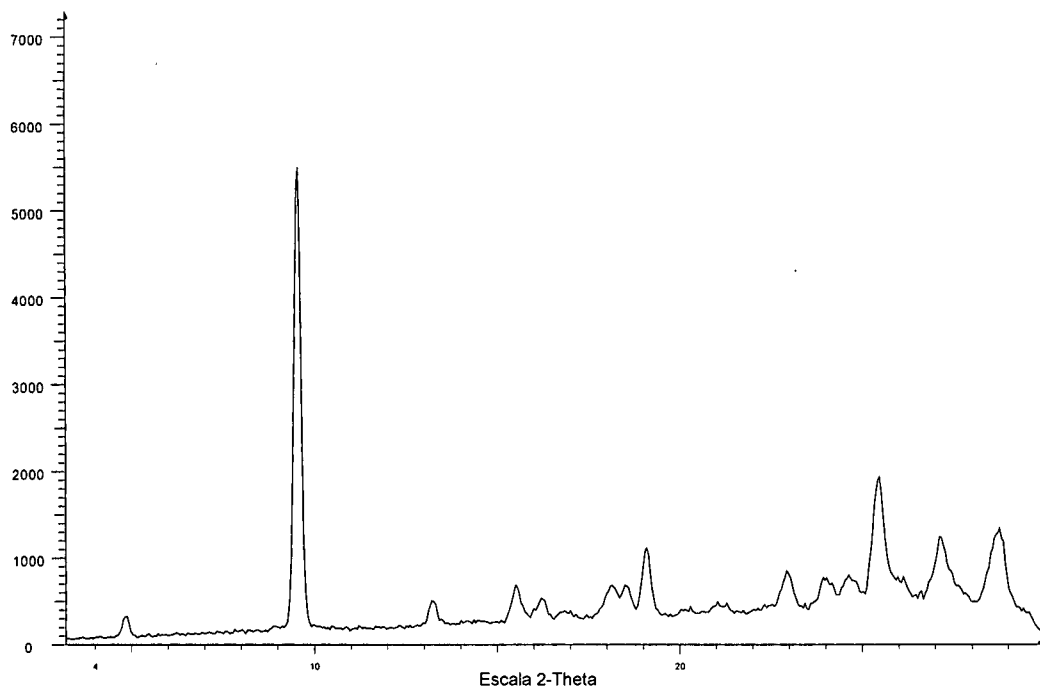


Figura 2a XRPD (difracción en polvo de rayos-X, por sus siglas en inglés) de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sal hidratada potásica de sulfonilurea (Forma A)

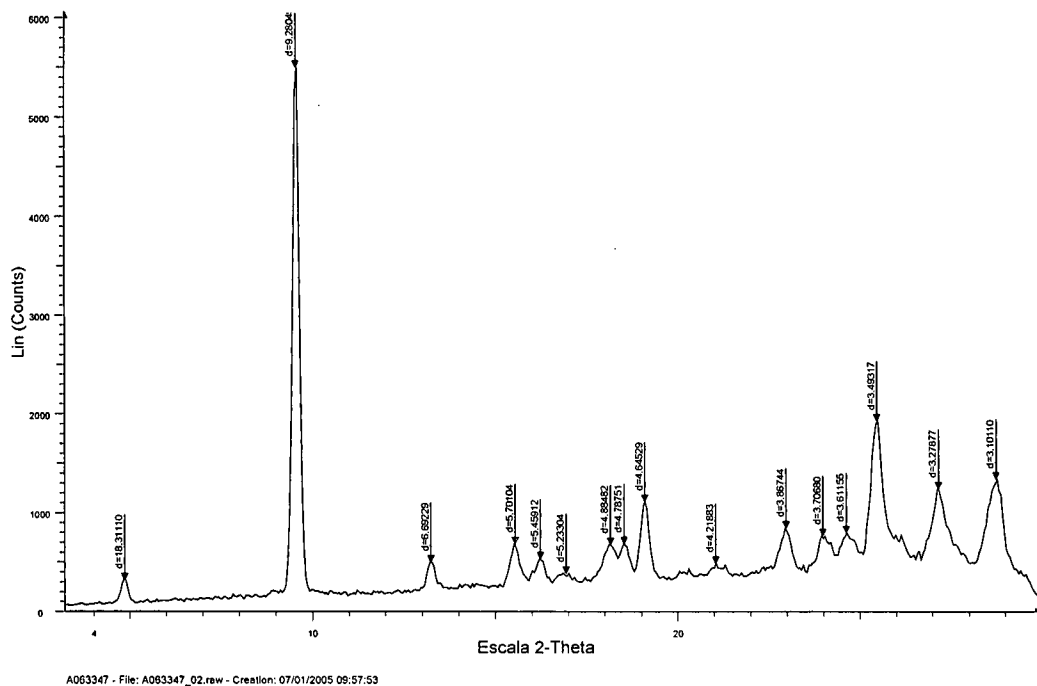


Figura 2b XRPD (difracción en polvo de rayos-X por sus siglas en ingles) de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolinaa-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sal hidratada potásica de sulfonilurea (Forma A) mostrando información de los picos

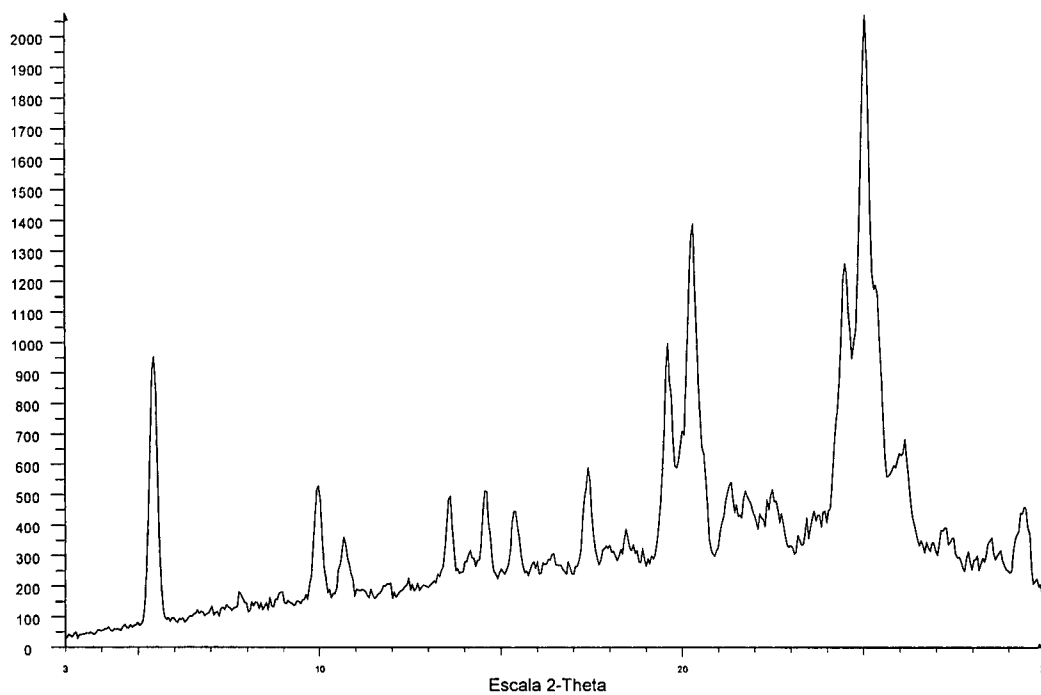


Figura 3a XRPD de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolinaa-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sal potásica de sulfonilurea (Forma B)

97
99
701

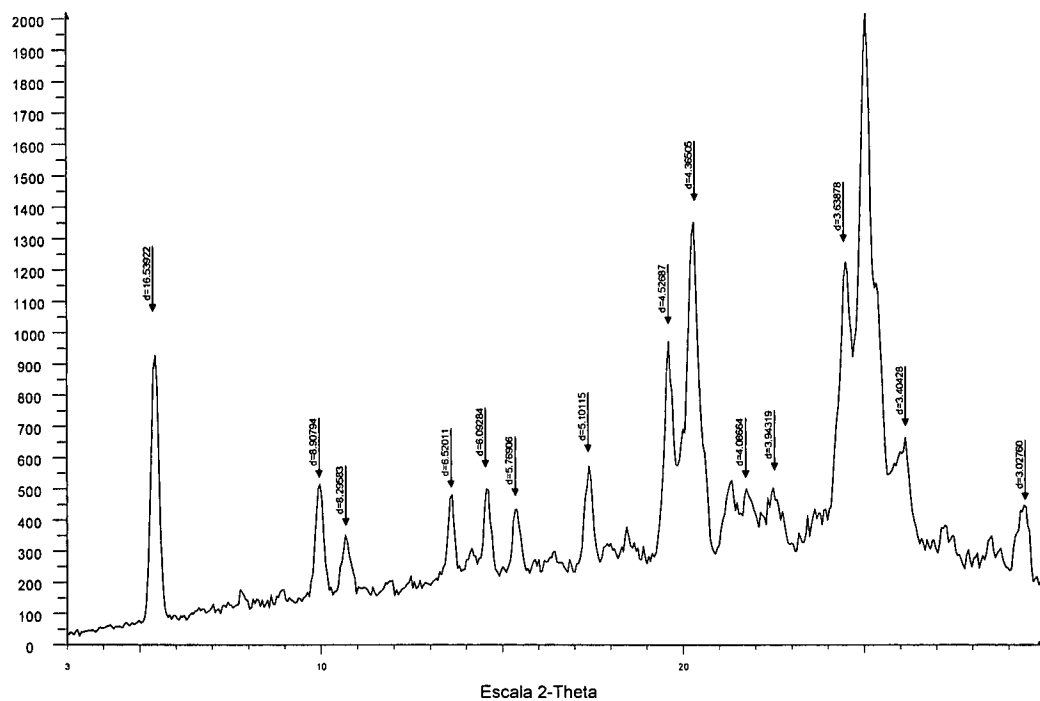


Figura 3b XRPD de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sal potásica de sulfonilurea (Forma B) mostrando información de los picos

98
100
102

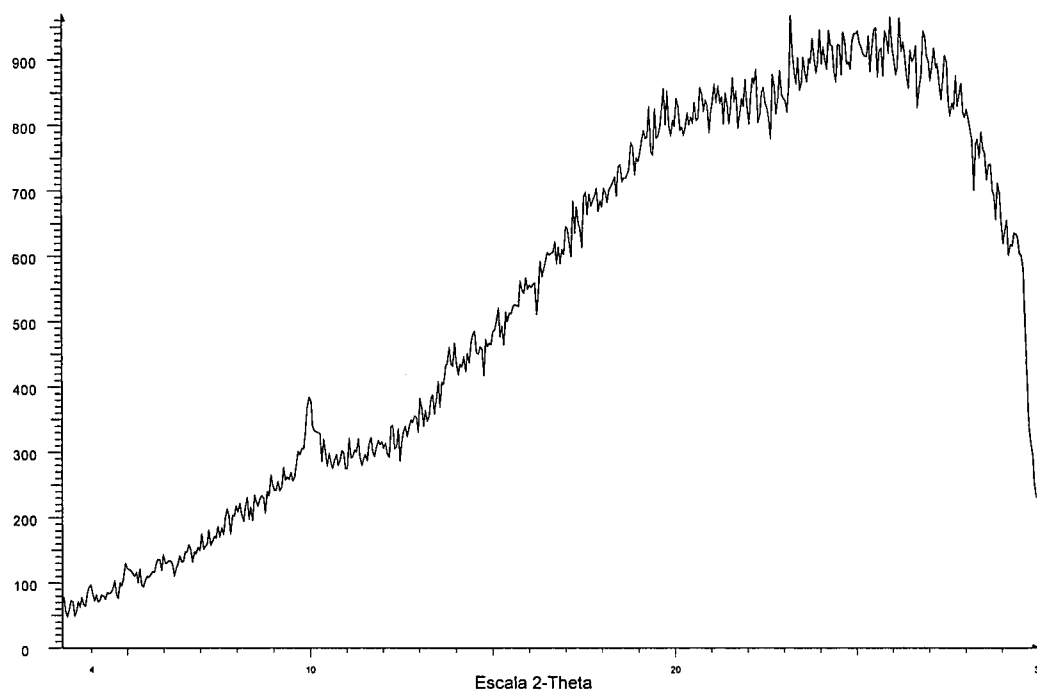


Figura 4 XRPD de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sal sódica de sulfonilurea

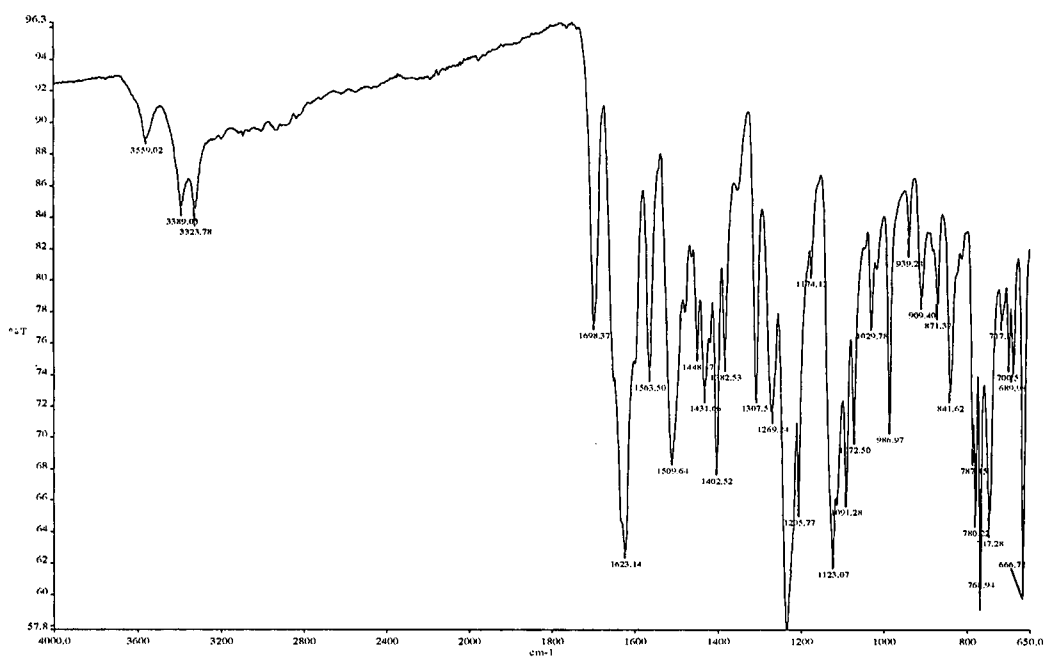


Figura 5 FT-IR (Espectrometría infrarroja por sus siglas en inglés) de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolinaa-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-dihidrato de sal potásica de sulfonilurea (Forma A)

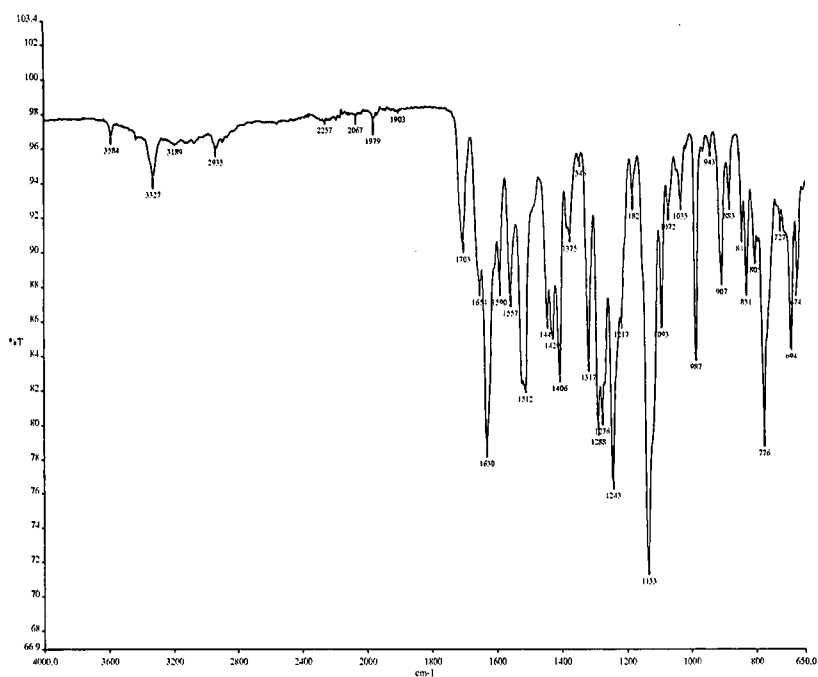


Figura 6 FT-IR (Espectrometría infrarroja, por sus siglas en ingles) de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sal dihidratada potásica de sulfonilurea (Forma B)

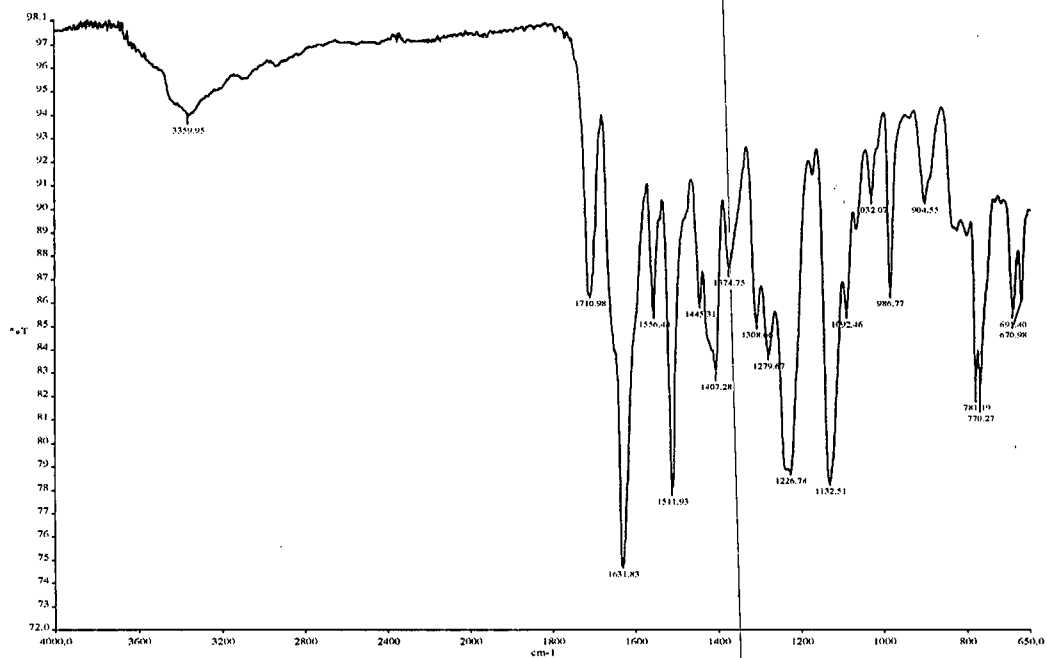


Figura 7 FT-IR de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sal sódica de sulfonilurea

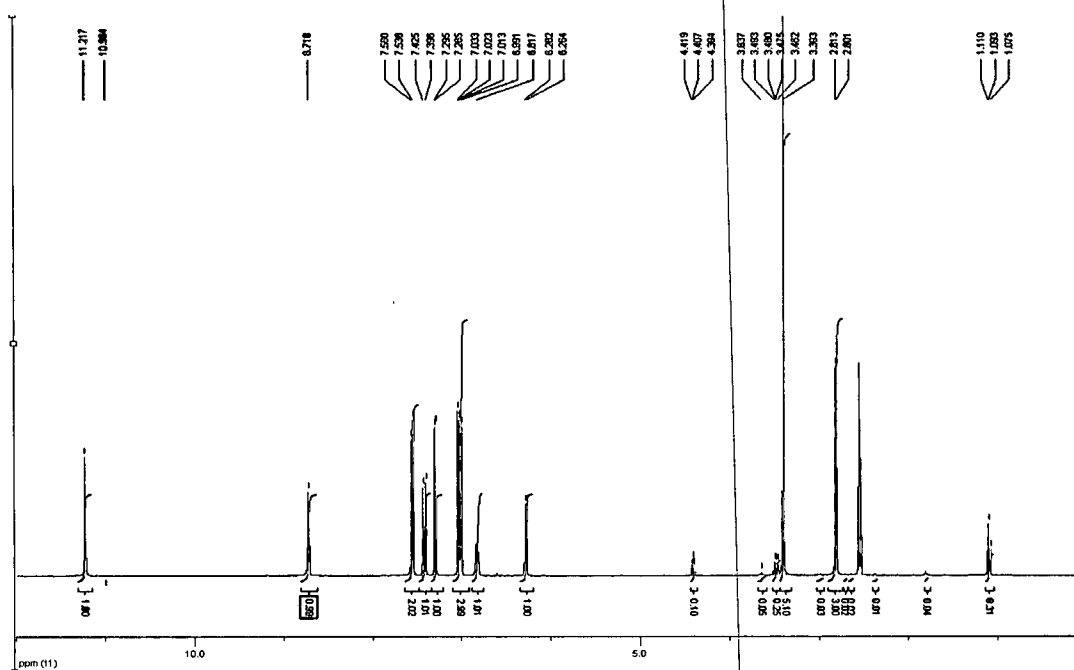


Figura 10 ^1H NMR de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolinaa-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sal sódica de sulfonilurea

105
107
109

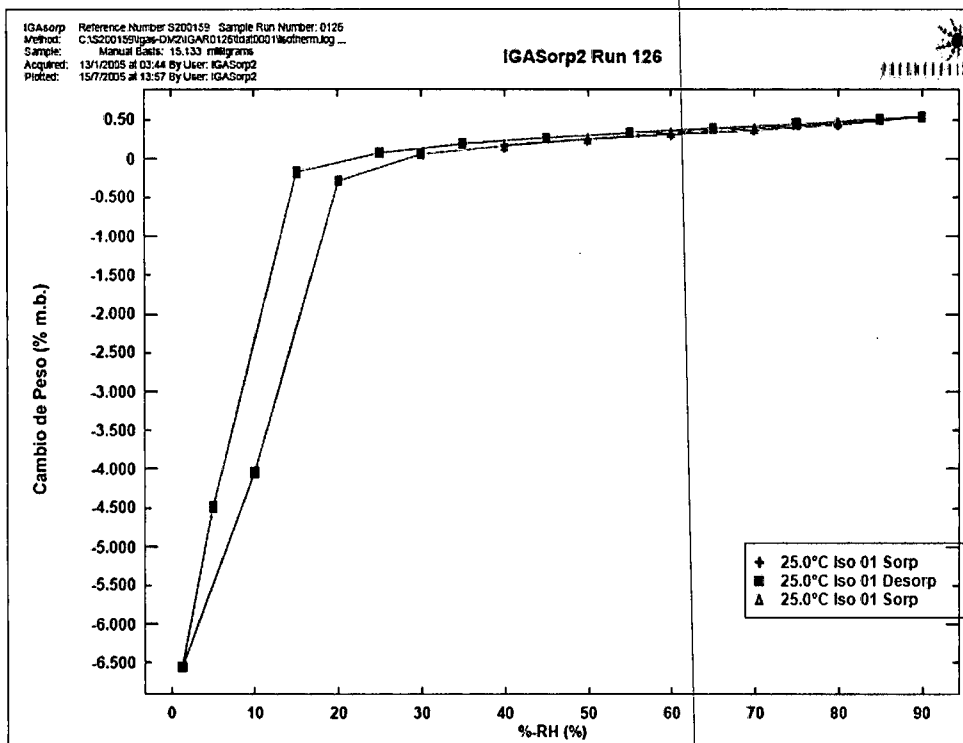


Figura 11 GVS (absorción gravimétrica de vapor, por sus siglas en ingles) de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sal dihidratada potásica de sulfonilurea (Forma A)

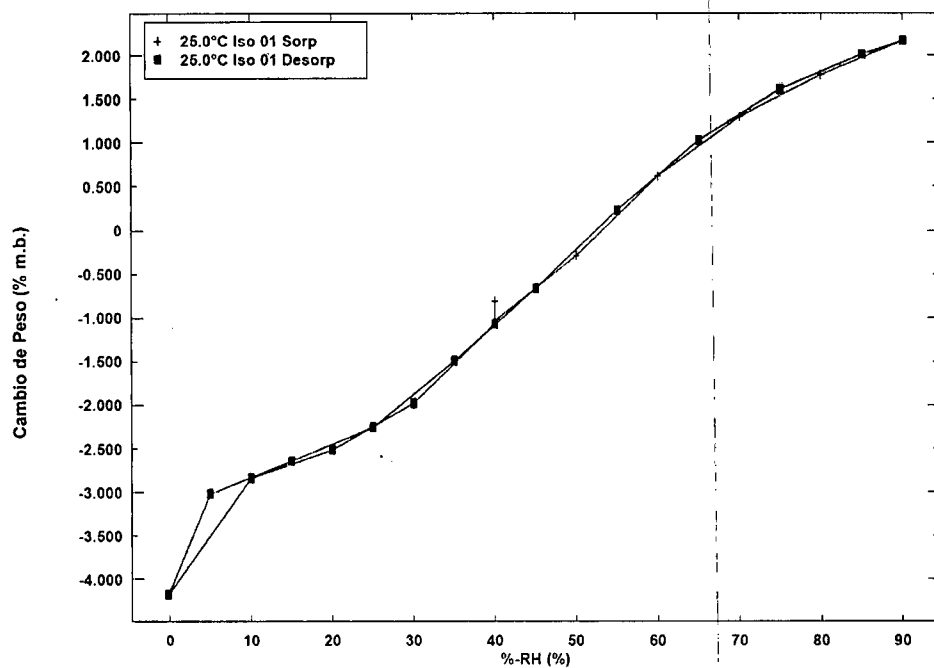


Figura 12a GVS de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolinaa-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sal potásica de sulfonilurea (Forma B)

107
709
14

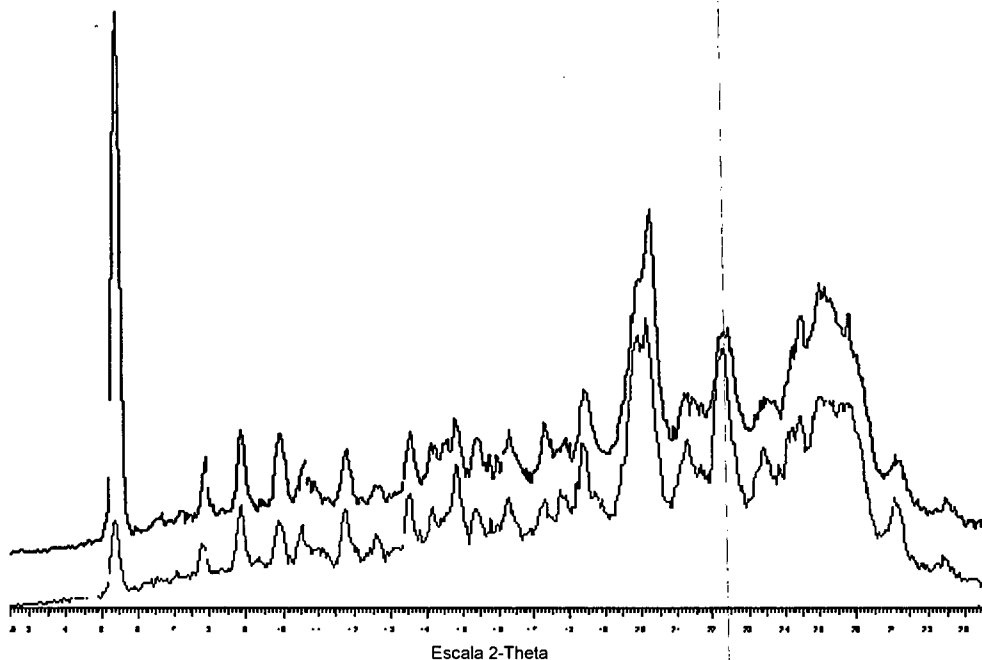


Figura 12b Cambio de fases durante el experimento de GVS de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sal potásica de sulfonilurea (Forma B)

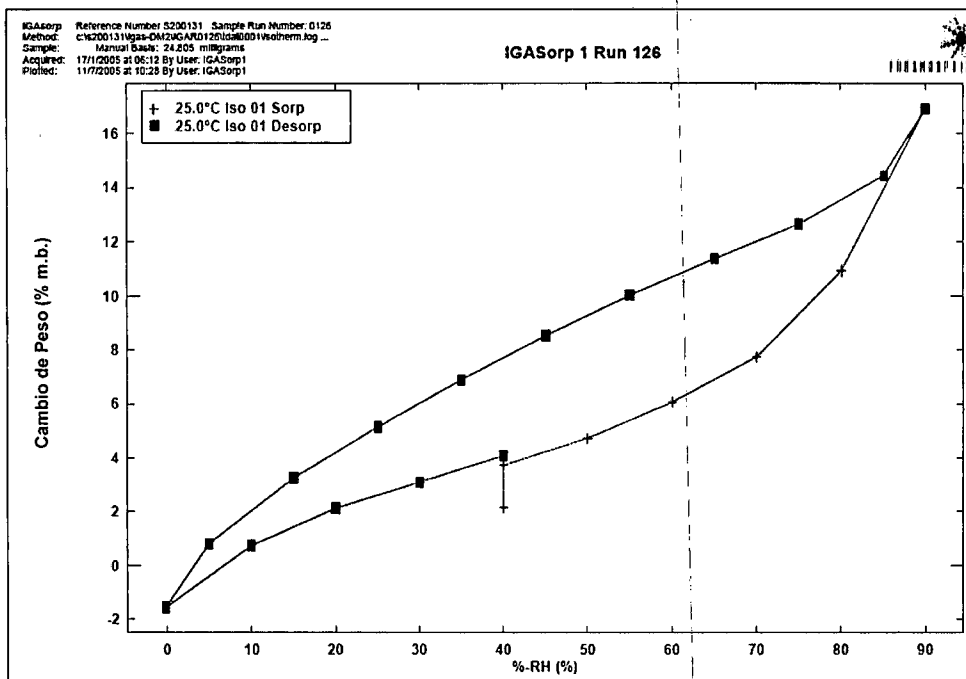


Figura 13 GVS de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sal sódica de sulfonilurea

109
 711
 118

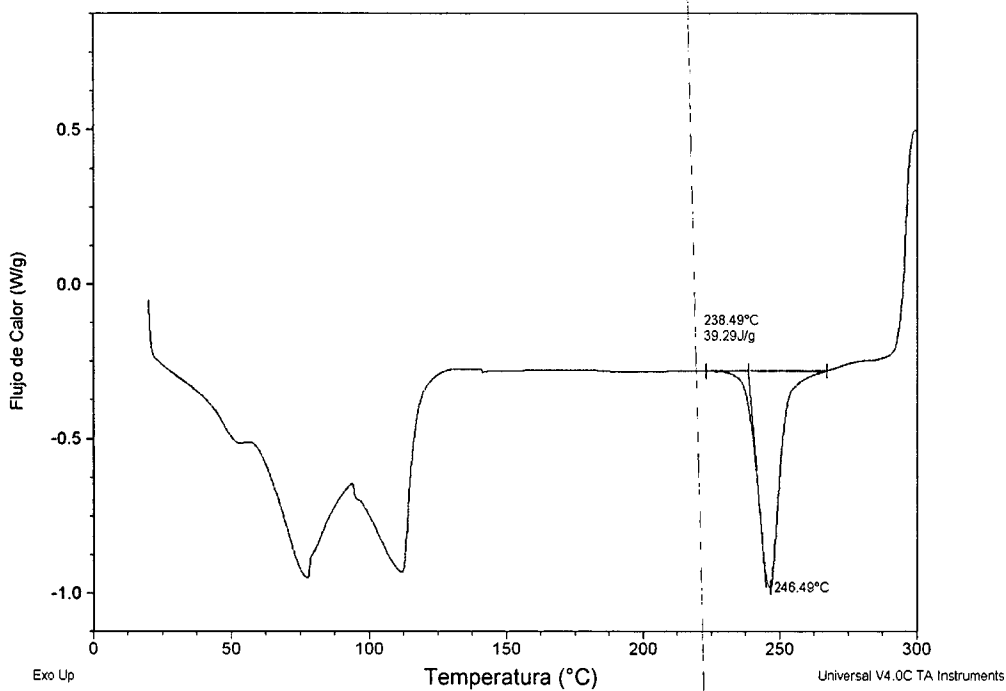


Figura 14 Datos de DSC (análisis de calorimetría diferencial, por sus siglas en ingles) de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sal potásica dihidratada de sulfonilurea (Forma A)

100
112
77

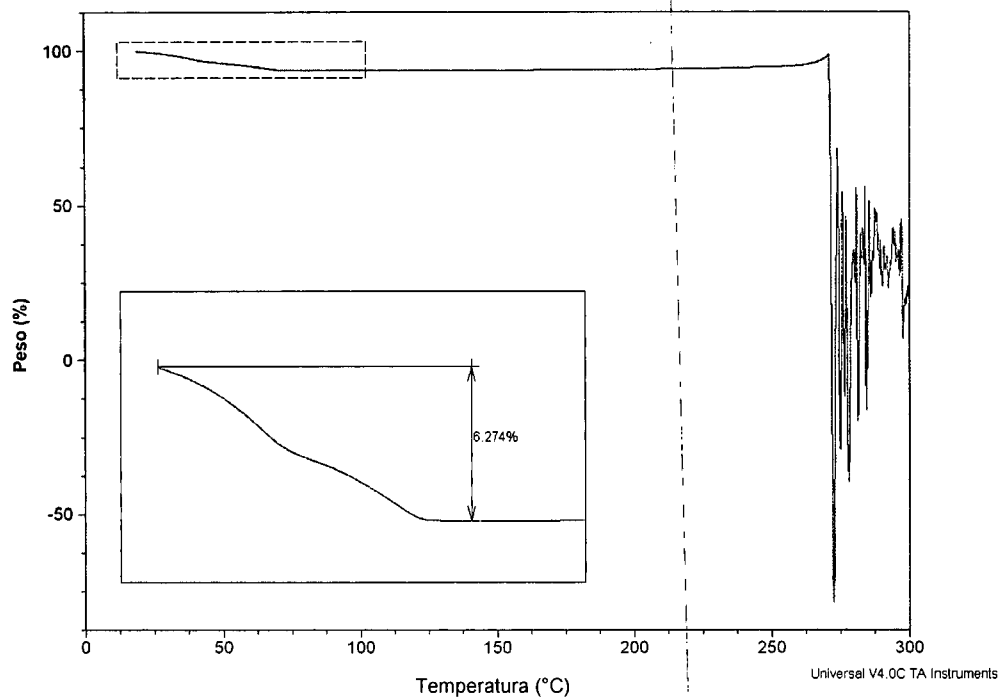


Figura 15 Datos de TGA (análisis termogravimétrico por sus siglas en inglés) de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofeno-2-il-sal potásica dihidratada de sulfonilurea (Forma A)

111
773
775

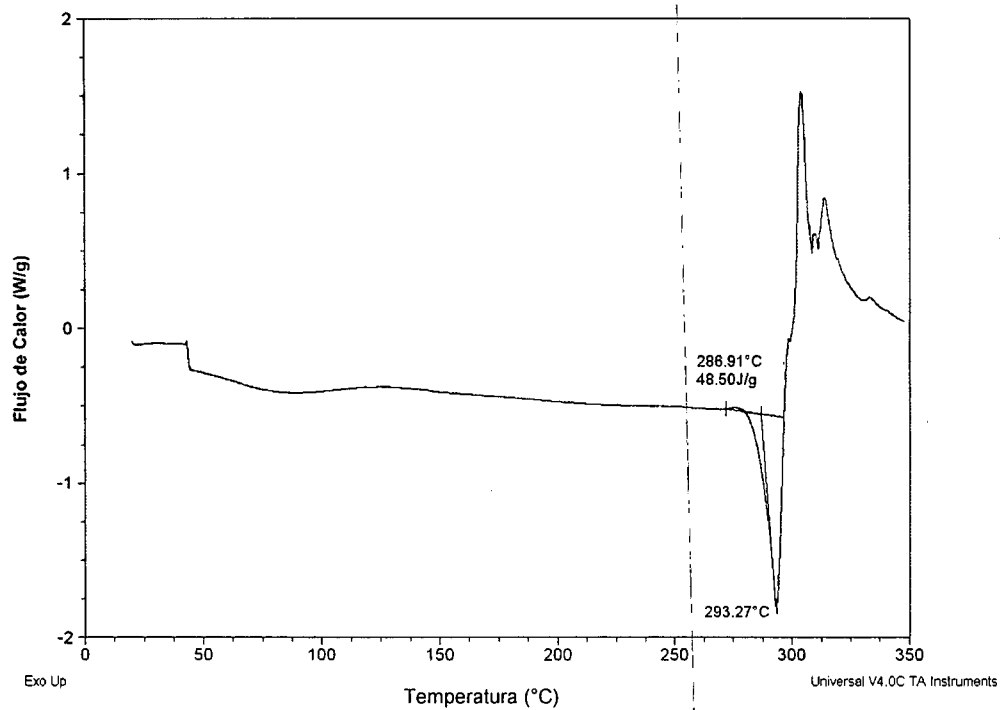


Figura 16 Datos de DSC de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sal potásica de sulfonilurea (Forma B)

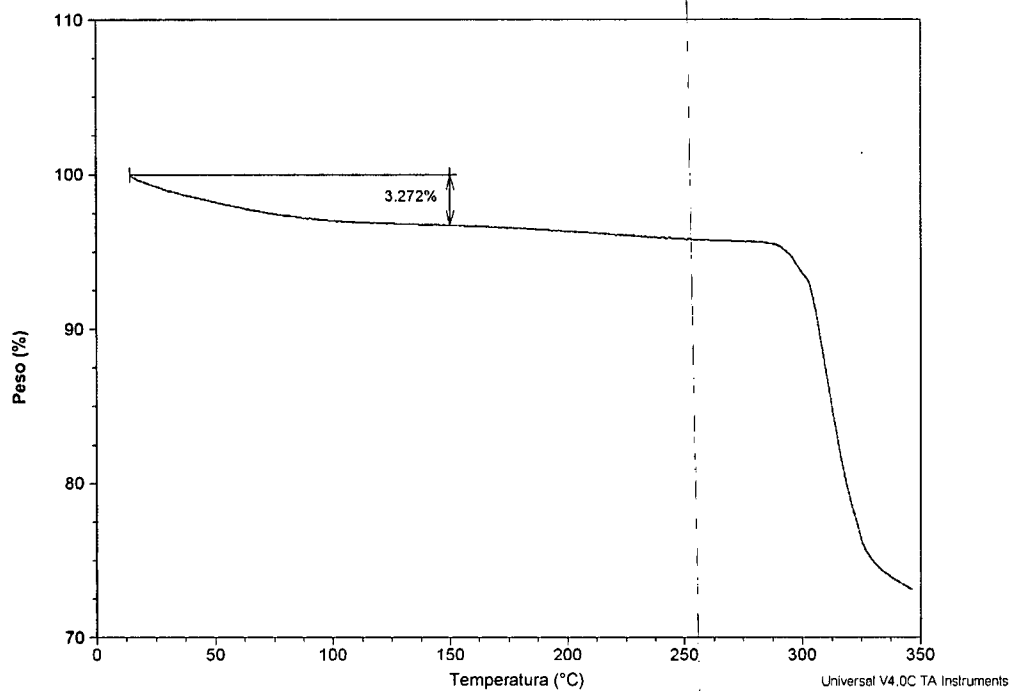


Figura 17 Datos de TGA de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sal potásica de sulfonilurea (Forma B)

113
75
77

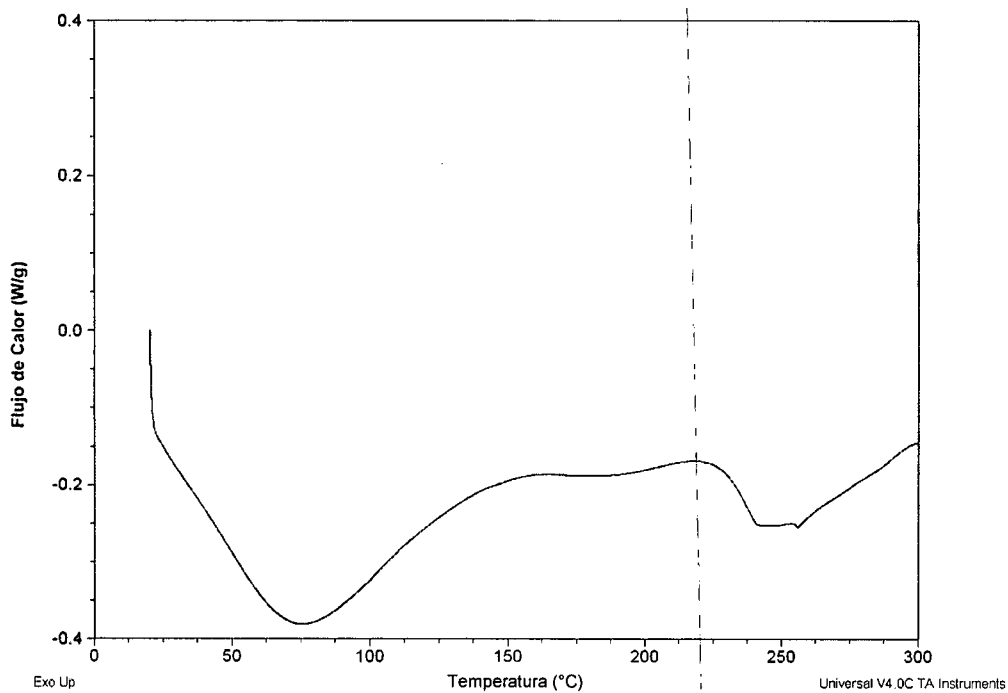


Figura 18 Datos de DSC de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sal sódica de sulfonilurea

714)
H6
H8

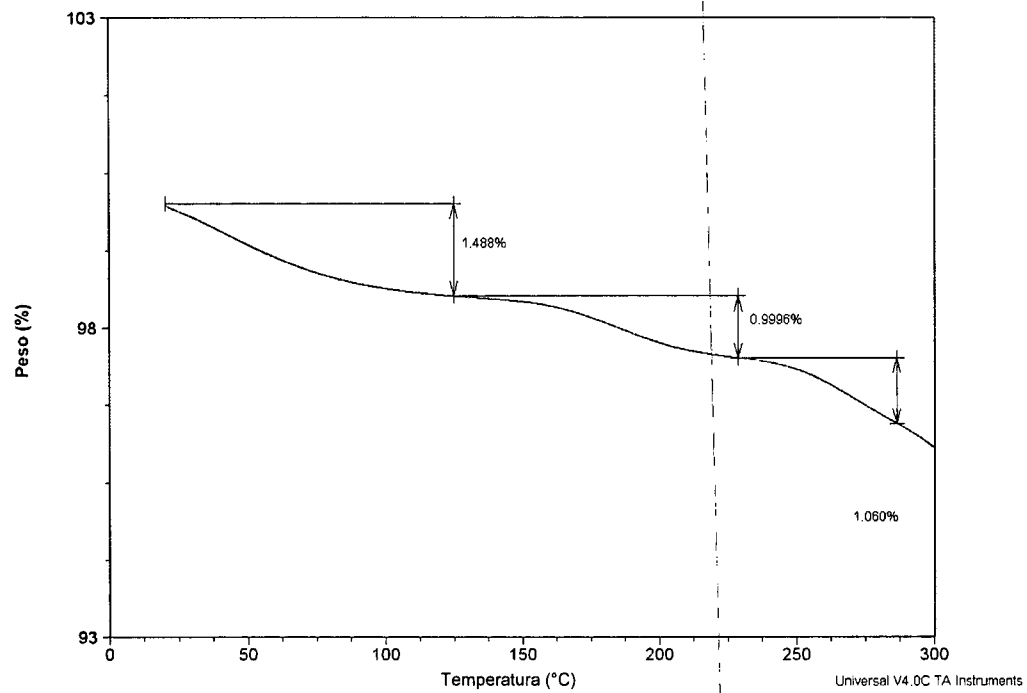
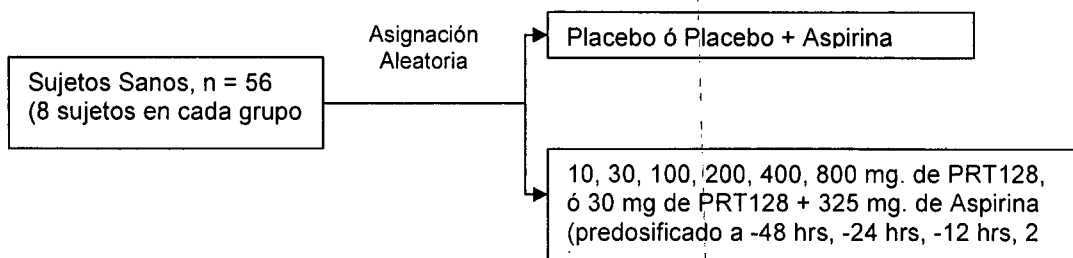


Figura 19 Datos de TGA de [4-(6-fluoro-7-metilamino-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)-fenil]-5-cloro-tiofen-2-il-sal sódica de sulfonilurea

Diseño y Objetivos del Estudio

- **Objetivos del Estudio:** Determinar la tolerabilidad y los efectos farmacocinéticos (PK, por sus siglas en inglés) y farmacodinámicos (PD, por sus siglas en inglés) de dosis únicas orales de PRT128 y la interacción PD de PRT128 con la aspirina en sujetos normales
- **Diseño:** Un estudio unicéntrico, doble-ciego, controlado con placebo



- **Datos Recolectados**

- Tolerancia y seguridad
 - Eventos Adversos (AE, por sus siglas en inglés)
 - Pruebas de laboratorio de química clínica estándar, hematología y coagulación
 - Electrocardiograma
 - Pruebas hemodinámicas
- Datos de PK
- Parámetros de PD
 - ADP (10 μ M) agregación plaquetaria inducida
 - Colágeno (4 μ g/ml) agregación plaquetaria inducida
 - Perfil de trombosis en tiempo real (RTTP por sus siglas en inglés), una prueba propia de trombosis

Figura 20

Tolerancia y Seguridad

- Datos de Tolerancia y seguridad
 - Eventos Adversos (AE, por sus siglas en inglés): no hubieron eventos adversos serios y no hubo suspensión del tratamiento por eventos adversos
 - Pruebas de laboratorio de química clínica estándar, hematología y coagulación: no se detectaron cambios o tendencias significativas
 - ECG: no se detectaron cambios significativos
 - Hemodinamia: los datos que se muestran son 4 horas post-dosis

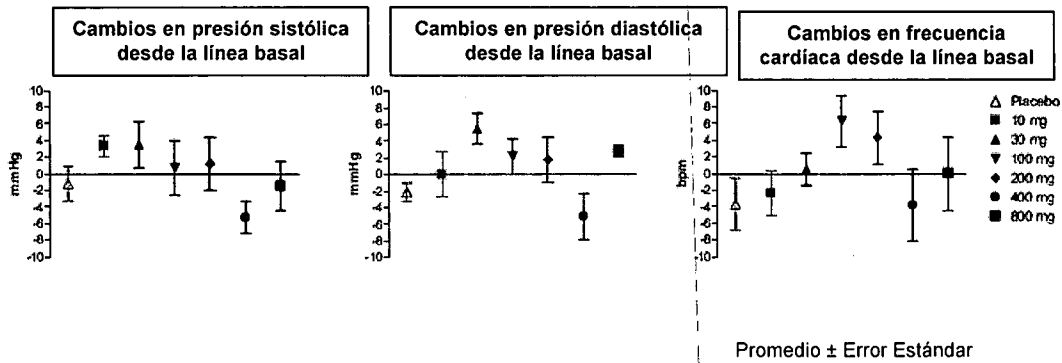


Figura
21

117
74
781

Curso en el Tiempo de los Niveles Plasmáticos Promedio de PRT 128

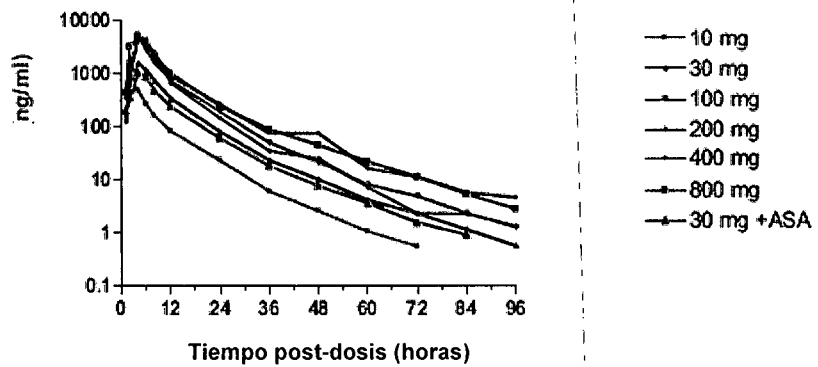
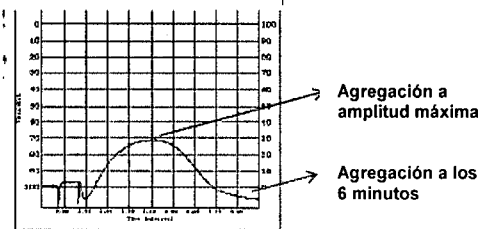


Figura 22

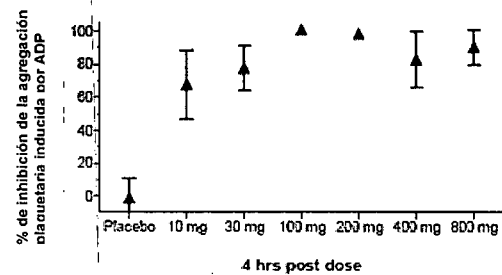
Inhibición de la Agregación Plaquetaria Inducida por ADP

A. Ejemplo del seguimiento de la agregación plaquetaria inducida por ADP



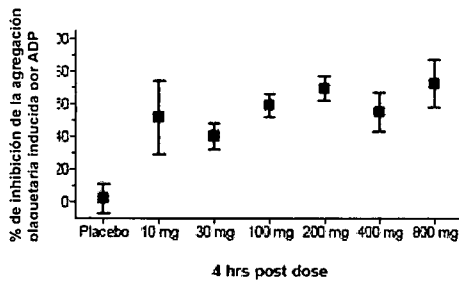
Las flechas muestran las diferencias entre la agregación medida en el pico máximo de amplitud o a los 6 minutos. Medir la inhibición plaquetaria a los 6 minutos más que en su punto máximo es fisiológicamente más representativo de la inhibición de los receptores P2Y₁₂

B. Inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP dependiente de la dosis de PRT128 (medida a los 6 minutos)



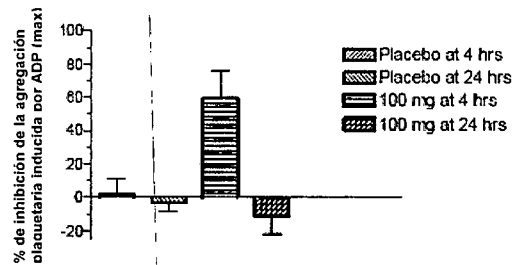
La inhibición máxima se alcanzó en C_{max} (4 horas post-dosis) de la dosis de 100 mg de PRT128

C. Inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP dependiente de la dosis de PRT128 (medida en su amplitud máxima)



La inhibición máxima se alcanzó en C_{max} (4 horas post-dosis) de la dosis de 200 mg de PRT128

D. El efecto de inhibición del PRT128 en la agregación plaquetaria es reversible



En C_{max} (4 horas post-dosis), la dosis de 100 mg resultó en una inhibición de $\pm 60\%$, la que fue completamente reversible a las 24 horas post-dosis

Promedio $\pm$ Error Estándar

Figura 23

119
124
128

PK-PD para la Agregación Plaquetaria Inducida por ADP a los 6 minutos

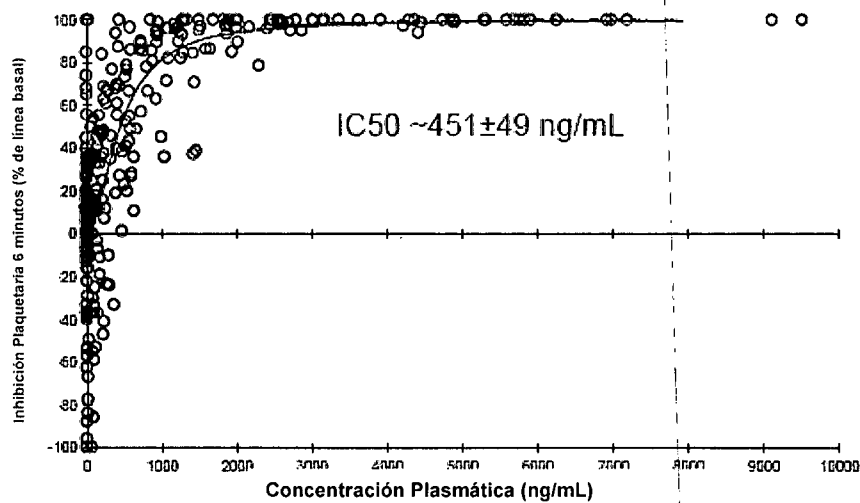
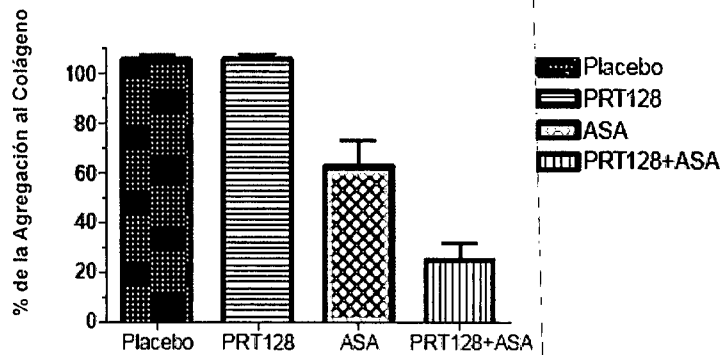


Figura 24

Efecto de la Aspirina y de PRT128 en la Inhibición de la Agregación Plaquetaria Inducida por Colágeno



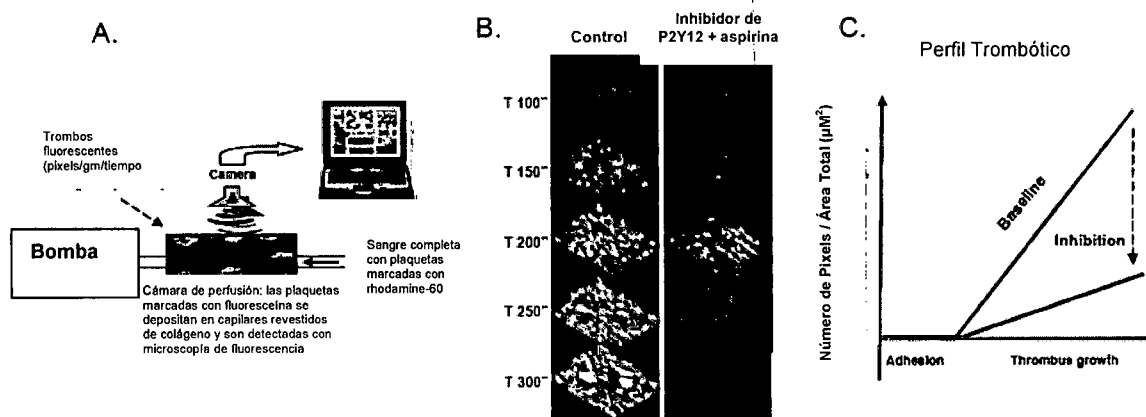
30 mg de PRT128 sin aspirina no tuvo ningún efecto en la agregación plaquetaria inducida por colágeno. La aspirina por sí sola (ASA), pre-dosificada por 3 días (325 mg/día) tuvo como resultado una reducción de $\pm 40\%$ en la reducción de la agregación plaquetaria. Sin embargo, la administración conjunta de 30 mg de PRT128 y aspirina (PRT + ASA) produjo una inhibición mucho mayor de la agregación plaquetaria inducida por colágeno que cualquiera de los medicamentos anti-plaquetarios por sí solos ($\pm 76\%$).

Promedio $\pm$ Error Estándar

Figura 25

121
123
125

RTTP: Perfil de Trombosis en Tiempo Real



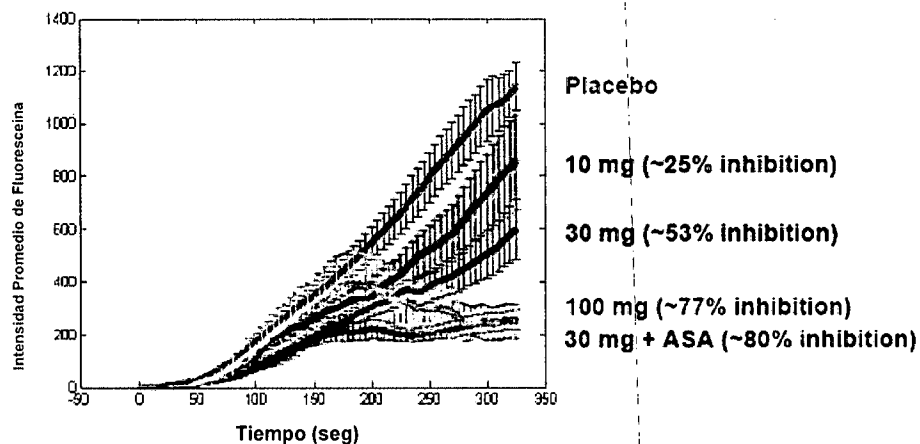
Panel A Disposición del ensayo RTTP: las plaquetas 6G marcadas con rodamina son lavadas en una superficie. El incremento de fluorescencia se visualiza y captura en tiempo real con la cámara.

Panel B Salida tridimensional del ensayo en el tiempo: En la muestra de control, las plaquetas se adhieren a la superficie de colágeno y, con el tiempo, forman trombos. En la muestra tratada con un inhibidor de P2Y12 y aspirina, las plaquetas son capaces de adherirse a la superficie de colágeno, pero los trombos y partículas pequeñas e inestables se pierden la capacidad de trombosis con el tiempo.

Panel C Representación gráfica del proceso de trombosis con el tiempo: las plaquetas se adhieren a la superficie y en ausencia de un inhibidor, forman trombos.

Figura 26

Trombosis 6 horas después de la Dosis de PRT060128

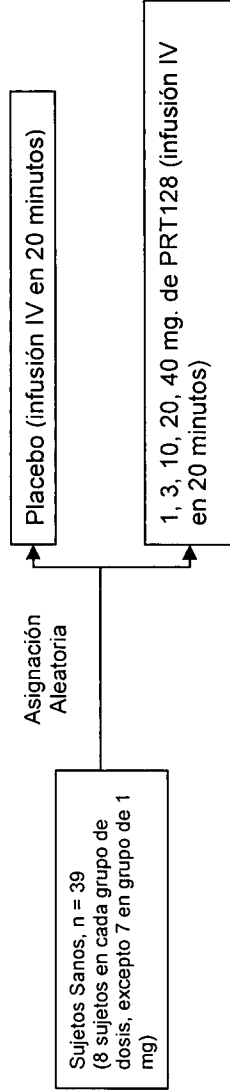


Las plaquetas marcadas con fluorescencia fueron lavadas en una superficie revestida de colágeno durante 5 minutos (300 segundos). La dosis de 100 mg de PRT128 y la dosis de 30 mg de PRT128 con aspirina (ASA) produjeron una inhibición casi completa de la trombosis. Adicionalmente, la combinación de PRT128 y aspirina (30 mg+ASA) produjeron la formación de trombos inestables, lo que llevó a la disolución de los trombos (reversión del crecimiento de trombos).

Figura 27

Diseño y Objetivos del Estudio

- **Objetivos del Estudio:** Determinar la tolerabilidad y los efectos farmacocinéticos (PK, por sus siglas en inglés) y farmacodinámicos (PD, por sus siglas en inglés) de dosis únicas ascendentes por vía IV de PRT128 en sujetos saludables entre 18 y 50 años
- **Diseño:** Un estudio de fase I, unicéntrico, aleatorio, doble-ciego, controlado con placebo



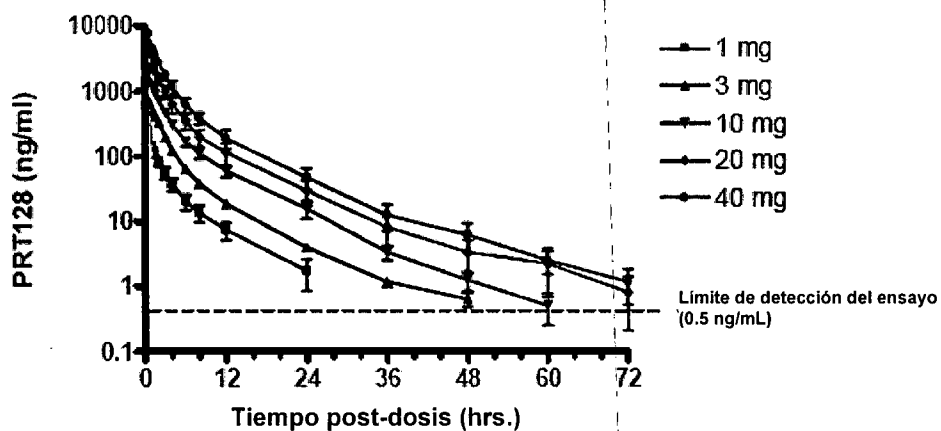
• Datos Recolectados

- Tolerancia y seguridad
 - Eventos Adversos (AE, por sus siglas en inglés)
 - Pruebas de laboratorio de química clínica estándar, hematología y coagulación
 - Electrocardiograma
 - Signos vitales
- Datos de PK
- Parámetros de PD
 - ADP (10 μ M) agregación plaquetaria inducida
 - Colágeno (4 μ g/ml) agregación plaquetaria inducida
 - Perfil de trombosis en tiempo real (RTTP por sus siglas en inglés), una prueba propia de trombosis
 - Tiempo de sangría

Figura 28

124
126
128

Tiempo y Concentración Plasmática de PRT128

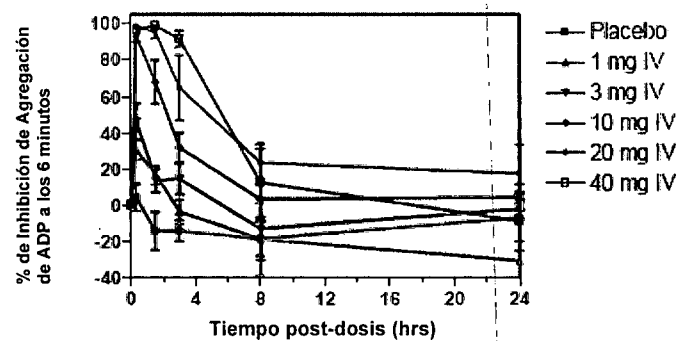


El incremento en la concentración plasmática de PRT128 después de una infusión de 20 minutos del medicamento fue proporcional a la dosis. La vida media Terminal ($t_{1/2}$) en los grupos de 20 y 40 mg fue de 9 y 11 horas, respectivamente.

Promedio $\pm$ Error Estándar

Figura 29

125
127
129

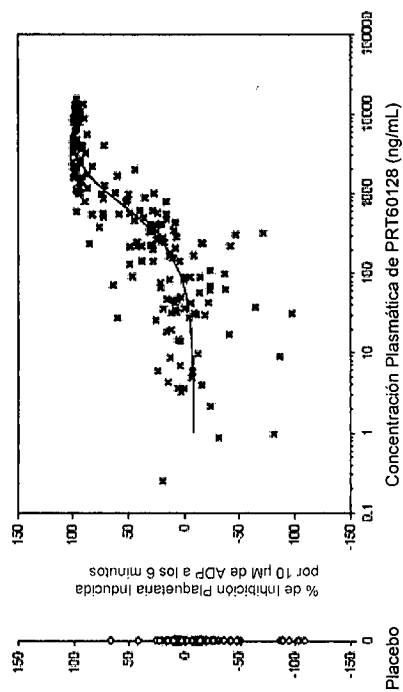


La inhibición completa de la agregación se alcanzó con las dosis de 10, 20 y 40 mg de PRT128. Este efecto inhibitorio se revirtió casi completamente 8 horas después de la administración IV

Promedio $\pm$ Error Estándar

Figura 30

Respuesta de Concentración para la Agregación Plaquetaria Inducida por ADP

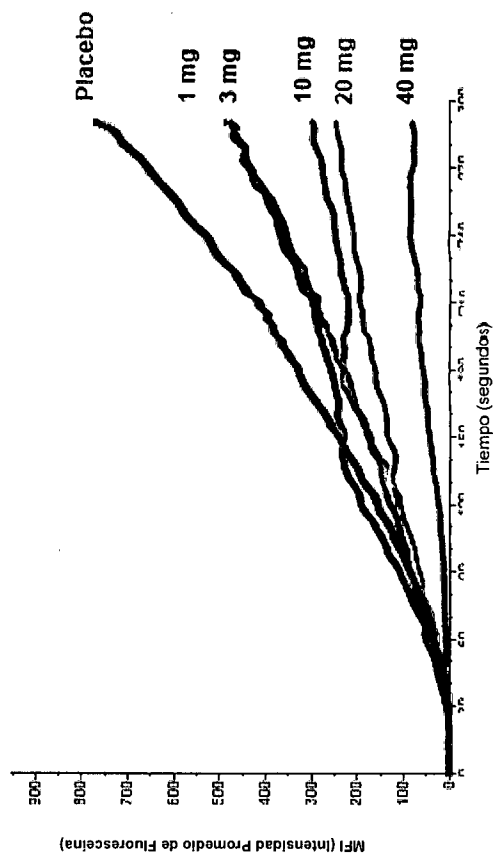


Las estimaciones se basan en un modelo $E_{\max}$ para inhibición de la agregación plaquetaria tardía inducida por ADP (6 min) vs la concentración de PRT128. El IC_{50} es 601 ng/ml (IC 95%: 484-718)

Figura 31

127
129
131

Inhibición de la Trombosis Dependiente de la Dosis de PRT128

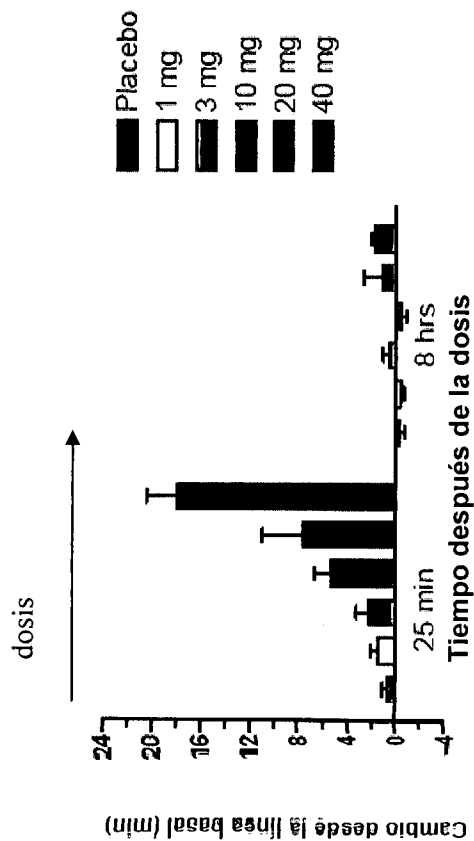


La sangre entra con plaquetas marcadas con fluoresceína se lavó en una superficie revestida de colágeno durante $\pm$ 300 segundos. A los 20 minutos de la infusión (Cmax), la dosis de 40 mg de PRT128 produjo una inhibición casi completa de la trombosis (cerca de la inhibición máxima posible en este ensayo).

Promedio

Figura 32

Los Efectos Dependientes de la Dosis en el Tiempo de Sangría son Reversibles Rápidamente

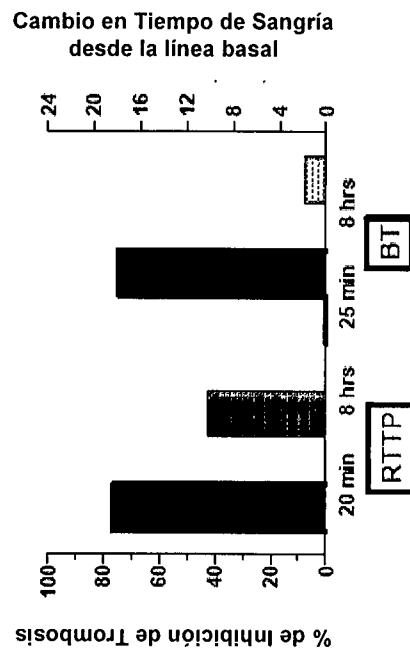


El tiempo de sangría se midió con el aparato Surgicut a los 25 minutos (C_{max}) y a las 8 horas post-dosis. El tiempo de sangría se prolongó dependiendo de la dosis. Sin embargo, este efecto se revirtió 8 horas después de la dosis. Promedio $\pm$ Error Estándar

Figura 33

129

Efectos PD del PRT128 en Trombosis y Tiempo de Sangría (40 mg IV)



La inhibición de la trombosis (RTP) y los efectos en la prolongación del tiempo de sangría (BT) alcanzaron niveles máximos a los ± 20 minutos post la infusión 128 (40 mg). A las 8 horas post-dosis, cuando el tiempo de sangría regresó al nivel basal, el efecto antitrombótico de 128 ($\pm 40\%$ de inhibición) persistió. Esto sugiere una divergencia entre en tiempo de sangría y la actividad anti-trombótica del PRT128. A un nivel clínicamente terapéutico potencial anti-trombótico del 40%, el PRT128 no incrementó el tiempo de sangría.

Figura 34

130
132
134

22104-30-1PC

1/6

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	PCT/US08/62518
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	(02.05.08) 02 MAY 2008
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	PCT INTERNATIONAL APPLICATION RO/US
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.028.203 MT/FOP 20080401/0.20.5.12
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	22104-30-1PC
I	Title of Invention	INTRAVENOUS AND ORAL DOSING OF A DIRECT-ACTING AND REVERSIBLE P2Y12 INHIBITOR
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC.
II-5	Address	270 E. Grand Avenue, Suite 22 South San Francisco, California 94080 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	650-246-7508
II-9	Facsimile No.	650-246-7776
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	GRETHER, Daniel D.
III-1-5	Address	230 27th Street San Francisco, California 94131 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

131
133
135

22104-30-1PC

2/6

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	CONLEY, Pamela B.
III-2-5	Address	116 Lois Lane Palo Alto, California 94303 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	ANDRE, Patrick
III-3-5	Address	950 N. Humboldt Street San Mateo, California 94401 United States of America
III-3-6	State of nationality	FR
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	HUTCHALEELAHA, Athiwat
III-4-5	Address	234 Biarritz Court Redwood City, California 94065 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	PHILLIPS, David R.
III-5-5	Address	520 Harvard Road San Mateo, California 94402 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

132
134
136

22104-30-1PC

3/6

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	PANDEY, Anjali
III-6-5	Address	4506 Amiens Avenue Fremont, California 94555 United States of America
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	State of residence	US
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is	applicant only legal-representative of SCARBOROUGH Robert M. (deceased)
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	SCARBOROUGH, Carroll Anna Crew
III-7-5	Address	22 Greenbrier Court Half Moon Bay, California 94019 United States of America
III-7-6	State of nationality	US
III-7-7	State of residence	US
III-8	Applicant and/or inventor	
III-8-1	This person is	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	WOLIN, Huang
III-8-5	Address	872 Arturus Circle Foster City, California 94404 United States of America
III-8-6	State of nationality	US
III-8-7	State of residence	US
III-9	Applicant and/or inventor	
III-9-1	This person is	inventor only (deceased)
III-9-4	Name (LAST, First)	SCARBOROUGH, Robert M.

133
135
137

22104-30-1PC

4/6

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	HOPKINS, Mark H.
IV-1-2	Address	TOWNSEND and TOWNSEND and CREW LLP Two Embarcadero Center, Eighth Floor San Francisco, California 94111-3834 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	415-576-0200
IV-1-4	Facsimile No.	415-576-0300
IV-1-6	Agent's registration No.	44,775
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	KEZER, William B. (37,369); GARRETT-WACKWSKI, Eugenia (37,330); PARENT, Annette S. (42,058); SNYDER, Joseph R. (39,381); MYCROFT, Frank J. (46,946); WEBER, Ken (31,677); HEINES, Henry (28,219); BASTIAN, Kevin (34,774); APPLE, Ted (36,429); LIEBESCHUETZ, Joe (37,505)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	02 May 2007 (02.05.2007)
VI-1-2	Number	60/915,649
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	03 July 2007 (03.07.2007)
VI-2-2	Number	60/947,921
VI-2-3	Country	US

134
136
138

22104-30-1PC

5/6

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VI-3	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2	
VI-4	Incorporation by reference : where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.		
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	✓
IX-2	Description	69	-
IX-3	Claims	7	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	35	-
IX-7	TOTAL	118	

135
137
139

22104-30-1PC

6/6

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. 22104-30-1PC	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	The figure from claim 1	
IX-20	Language of filing of the International application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	/Mark H. Hopkins Reg number 44,775/ 	
X-1-1	Name (LAST, First)	HOPKINS, Mark H.	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	Rec'd PCT/PTO 02 MAY 2008 (02.05.08)
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

136
138
140

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 November 2008 (13.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/137753 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 31/216 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2008/062518

(22) International Filing Date: 2 May 2008 (02.05.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/915,649 2 May 2007 (02.05.2007) US
60/947,921 3 July 2007 (03.07.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **POR-TOLA PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 270 E. Grand Avenue, Suite 22, South San Francisco, California 94080 (US).

(71) Applicant (for US only): **SCARBOROUGH, Carroll, Anna, Crew** (heirress of the deceased inventor) [US/US]; 22 Greenbrier Court, Half Moon Bay, California 94019 (US).

(72) Inventor: **SCARBOROUGH, Robert, M.** (deceased).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GRETTLER, Daniel,**

D. [US/US]; 230 27th Street, San Francisco, California 94131 (US). **CONLEY, Pamela, B.** [US/US]; 116 Lois Lane, Palo Alto, California 94303 (US). **ANDRE, Patrick** [FR/US]; 950 N. Humboldt Street, San Mateo, California 94401 (US). **HUTCHALEELAHA, Athiwat** [US/US]; 234 Biarritz Court, Redwood City, California 94065 (US). **PHILLIPS, David, R.** [US/US]; 520 Harvard Road, San Mateo, California 94402 (US). **PANDEY, Anjali** [US/US]; 4506 Amiens Avenue, Fremont, California 94555 (US). **WOLIN, Huang** [US/US]; 872 Arcturus Circle, Foster City, California 94404 (US).

(74) Agents: **HOPKINS, Mark, H.** et al.; Townsend and Townsend and Crew LLP, Two Embarcadero Center, Eighth Floor, San Francisco, California 94111-3834 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[Continued on next page]

(54) Title: INTRAVENOUS AND ORAL DOSING OF A DIRECT-ACTING AND REVERSIBLE P2Y₁₂ INHIBITOR

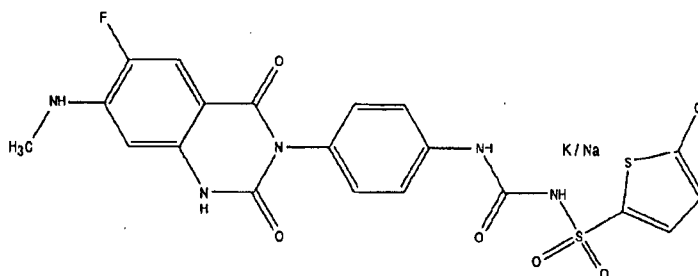
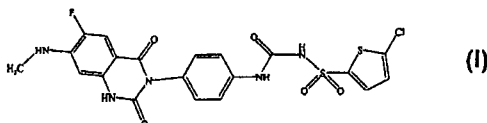


FIG. 1



(57) Abstract: The invention provides methods and compositions for rapid and reversible inhibition of platelet aggregation in human subjects in need thereof by administering compounds of the formula: (I) alone or in combination with a second agent which can be aspirin or a thrombolytic agent.



(84) **Designated States** (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,

NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 November 2008 (13.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/137753 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 31/216 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2008/062518

(22) International Filing Date: 2 May 2008 (02.05.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/915,649 2 May 2007 (02.05.2007) US
60/947,921 3 July 2007 (03.07.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **POR-TOLA PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 270 E. Grand Avenue, Suite 22, South San Francisco, California 94080 (US).

(71) Applicant (for US only): **SCARBOROUGH, Carroll, Anna, Crew** (heirress of the deceased inventor) [US/US]; 22 Greenbrier Court, Half Moon Bay, California 94019 (US).

(72) Inventor: **SCARBOROUGH, Robert, M.** (deceased).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GRETTLER, Daniel,**

D. [US/US]; 230 27th Street, San Francisco, California 94131 (US). **CONLEY, Pamela, B.** [US/US]; 116 Lois Lane, Palo Alto, California 94303 (US). **ANDRE, Patrick** [FR/US]; 950 N. Humboldt Street, San Mateo, California 94401 (US). **HUTCHALEELAHA, Athiwat** [US/US]; 234 Biarritz Court, Redwood City, California 94065 (US). **PHILLIPS, David, R.** [US/US]; 520 Harvard Road, San Mateo, California 94402 (US). **PANDEY, Anjali** [US/US]; 4506 Amiens Avenue, Fremont, California 94555 (US). **WOLIN, Huang** [US/US]; 872 Arcturus Circle, Foster City, California 94404 (US).

(74) Agents: **HOPKINS, Mark, H.** et al.; Townsend and Townsend and Crew LLP, Two Embarcadero Center, Eighth Floor, San Francisco, California 94111-3834 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[Continued on next page]

(54) Title: INTRAVENOUS AND ORAL DOSING OF A DIRECT-ACTING AND REVERSIBLE P2Y₁₂ INHIBITOR

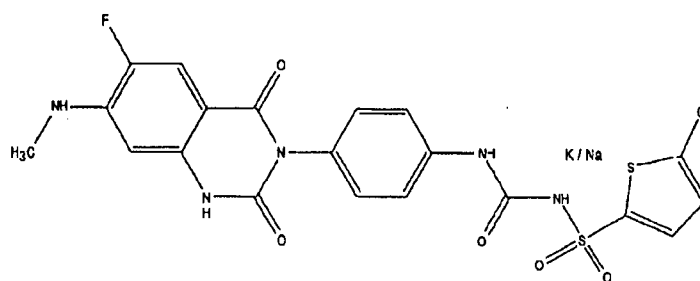
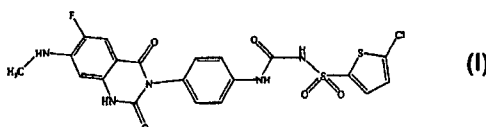


FIG. 1



(I)

(57) Abstract: The invention provides methods and compositions for rapid and reversible inhibition of platelet aggregation in human subjects in need thereof by administering compounds of the formula: (I) alone or in combination with a second agent which can be aspirin or a thrombolytic agent.



(84) **Designated States** (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) **Date of publication of the international search report:**

12 February 2009

140
142
144

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/062518

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/216 A61K31/517 A61P7/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2007/056219 A (PORTOLA PHARM INC [US]; SCARBOROUGH CARROLL ANNA CREW [US]; HUANG WOLI) 18 May 2007 (2007-05-18) paragraphs [0002] - [0006], [0013] - [0016], [0069] - [0075], [0125], [0126], [0128] - [0132], [0134] claims 1-8, 35, 39-49, 56-62	1-60
X	US 2002/077486 A1 (SCARBOROUGH ROBERT M [US] ET AL SCARBOROUGH ROBERT M [US] ET AL) 20 June 2002 (2002-06-20) paragraphs [0002], [0007], [0398], [0400], [0401], [0404], [0406] examples 237, 240, 253, 254, 271 claims 8-22	1-60
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 3 December 2008		Date of mailing of the international search report 12/12/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bazzanini, Rita

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/062518

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007056219 A	18-05-2007	AR 056762 A1	24-10-2007
		AU 2006311795 A1	18-05-2007
		CA 2627719 A1	18-05-2007
		EP 1951254 A2	06-08-2008
		KR 20080071167 A	01-08-2008
		WO 2007056167 A2	18-05-2007
US 2002077486 A1	20-06-2002	US 2003162774 A1	28-08-2003
		US 2002025961 A1	28-02-2002
		US 2008194597 A1	14-08-2008

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference 22104-30-1PC	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/US2008/062518	International filing date (day/month/year) 02 May 2008 (02.05.2008)	Priority date (day/month/year) 02 May 2007 (02.05.2007)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC.			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☒	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☒	Box No. VIII	Certain observations on the international application

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Date of issuance of this report 03 November 2009 (03.11.2009)
	Authorized officer Beate Giffo-Schmitt e-mail: pt03.pct@wipo.int

143
145
147

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2008/062518

International filing date (day/month/year)
02.05.2008

Priority date (day/month/year)
02.05.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/216 A61K31/517 A61P7/02

Applicant
PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

See form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Bazzanini, Rita

Telephone No. +31 70 340-2970



144
146
148

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/062518

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material:

- ☐ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material:

- ☐ on paper
- ☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing:

- ☐ contained in the international application as filed.
- ☐ filed together with the international application in electronic form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/062518

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement.

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-60</u>
	No: Claims	=
Inventive step (IS)	Yes: Claims	=
	No: Claims	<u>1-60</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-60</u>
	No: Claims	=

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2008/062518

Re Item V.

Reference is made to the following document:

D1 : US 2002/077486 A1 (SCARBOROUGH ROBERT M [US] ET AL SCARBOROUGH ROBERT M [US] ET AL) 20 June 2002 (2002-06-20)

V.1. Medical treatment

For the assessment of the present claims 1-47 on the question whether they are patentable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first or a further use in medical treatment, and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

V.2. Novelty

The present application appears to meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-60 is new over the prior art (D1) in the sense of Article 33(2) PCT.

V.3. Inventive Step

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-60. does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

V.3.1. Document D1 discloses compounds which differ from presently claimed compound, only for the presence of H or a different halogen (Cl, Br) instead of F in position 6 of the dihydro-quinazolin ring. Said compounds are used for the same therapeutic purpose of present application and act through the same mechanism. Intravenous and oral formulations are also disclosed. Combination with anticoagulants and thrombolytic agents, such as aspirin, TPA, SK is also mentioned (cf. par. 2,7,398,400,401,404,406; Ex. 237,240,253,254,271; claims 8-22).

V.3.2. In medicinal chemistry, bioisosteres are substituents or groups with similar physical or chemical properties that impart similar biological properties to a chemical compound. In drug design, the purpose of exchanging one bioisostere for another is to enhance the desired biological or physical properties of a compound without making significant changes in chemical structure. Because the fluorine atom is

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2008/062518

similar in size to the hydrogen atom the overall topology of the molecule is not significantly affected, leaving the desired biological activity unaffected. In other words, the skilled person knows that F is a typical bioisosteric substitution.

Moreover, the replacement of an halogen with another halogen also represents a trivial substitution for the skilled person.

Therefore, the replacement of H, Cl or Br (D1, compounds 237, 253 and 254 respectively) with F is considered a trivial modification and a matter of common practice for the skilled person aiming to provide an alternative to the compounds of the prior art for the treatment of the same pathologies. Moreover, F represent already a possible substituent for the position 6 of the dihydro-quinazolin ring, as in example 240 of D1.

V.3.3. Dependent claims 2-26, 28-47, 49-53, 55-59 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step (Article 33(3) PCT).

V.3.4. For the reasons above no inventive step is acknowledged to the subject-matter of present claims 1-60. An inventive step could only be acknowledged if the F-analogous of the compounds of D1 presents an unexpected surprising effect in relation to the compounds of the prior art.

Re Item VI

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 2007/056219	18 May 2007	3 November 2006	3 November 2005

The examination has been carried out assuming that the priority of the application is valid. The PCT application mentioned above relate essentially to the same subject-matter of present application. The priority of this conflicting/pending application, however, has not been checked yet. Attention is drawn to the fact that said document, which has been cited in the search report as P document may become relevant in the national/regional examination phase. The document discloses pharmaceutical compositions comprising the specific compound of present application for the same therapeutic applications and through the same mechanism presently claimed. Intravenous and oral formulations are also disclosed. The combination with anticoagulants and thrombolytic agents, such as i.a. aspirin, TPA, and SK is also mentioned (cf. par. 2-6, 13-16, 69-75, 125, 126, 128-132, 134; claims 1-8, 35, 39-49, 56-62).

148
450
152

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2008/062518

Re Item VIII.

The application does not meet the requirements of Article 6 PCT, because claims 1-60 are not clear.

VIII.1. Present independent claims 1, 27 relate to a therapeutic application which is not well defined. In fact, the therapeutic application disclosed therein is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition (disease). The effects of "inhibiting ADP-induced platelet aggregation", even if indisputably representing an important pharmaceutical effect, cannot be considered in itself as a therapeutic application and still need to find an application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition (e.g. the treatment of an acute coronary syndrome selected from the group of the pathologies mentioned in the description, paragraphs 9 and 10 and the disease conditions characterized by undesired thrombosis mentioned in paragraph 143) in order to make a technical contribution to the art.

VIII.2. Present claims 19-24 and 44-47 claim a pharmacodynamic effect, i.e. the time and rate of degree of the platelet aggregation inhibition arising from the administration of the compound of present application. However, said pharmacodynamic effect is not linked to the technical features, i.e. the formulation and dosage necessary to achieve that effect. In other words, the claims relate to a result to be achieved without providing the features which would allow to achieve the claimed effect. Therefore said claims do not meet the requirements of Article 6 PCT.

Moreover, the term "rapid" in claim 24 is a relative term, which has no well-recognised meaning and leave the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claim unclear, Article 6 PCT.

VIII.3. The abbreviation employed in claim 26, i.e. TPA, SK and TNK are not generally accepted in the art, contrary to the requirements of Rule 10.1(e) PCT.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

HOPKINS, Mark H.
TOWNSEND and TOWNSEND and CREW LLP
Two Embarcadero Center, Eighth Floor
San Francisco, California 94111-3834
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 28 May 2008 (28.05.2008)	
Applicant's or agent's file reference 22104-30-1PC	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2008/062518	International filing date (day/month/year) 02 May 2008 (02.05.2008)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 02 May 2007 (02.05.2007)
Applicant PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
02 May 2007 (02.05.2007)	60/915,649	US	16 May 2008 (16.05.2008)
03 July 2007 (03.07.2007)	60/947,921	US	16 May 2008 (16.05.2008)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Beate Giffo-Schmitt e-mail PT03.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 03
---	---

Facsimile No. +41 22 338 82 70

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2008/062518

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HOPKINS, Mark H.
TOWNSEND and TOWNSEND and CREW LLP
Two Embarcadero Center, Eighth Floor
San Francisco, California 94111-3834
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)

12 August 2008 (12.08.2008)

Applicant's or agent's file reference
22104-30-1PC

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2008/062518

International filing date (day/month/year)

02 May 2008 (02.05.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant☒ the inventor☐ the agent☐ the common representative

Name and Address

WOLIN, Huang
872 Arturus Circle
Foster City, California 94404
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person☐ the name☒ the address☐ the nationality☐ the residence

Name and Address

WOLIN, Huang
872 Arcturus Circle
Foster City, California 94404
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office☒ the International Searching Authority☐ the International Preliminary Examining Authority☐ the designated Offices concerned☐ the elected Offices concerned☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Karkachi Anne

e-mail pt03.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 03

Facsimile No. +41 22 338 87 20



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

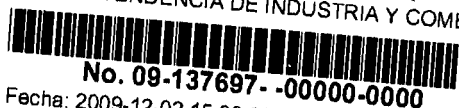
COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha.



No. 09-137697- -00000-0000

Fecha: 2009-12-02 15:09:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 151

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D.C. - Colombia



Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D` ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
PORTOLA PHARMACEUTICALS INC

REFERENCIA	Radicación No.	9 137697
	Solicitud internacional	PCT/US2008/062518
	Fecha inicio fase nacional	02/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	402

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

Radicación No.: 9 137697


JESUS FERNEL GARCIA GARCIA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 13 ENE. 2010
adpall

Al contestar favor indique el número
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia