

OLARTE RAISBECK



REGISTRO DE PATENTES Y MARCAS
Calle 174 No. 62-2000
Fecha (MMA): 2005-06-07 14:31:10
Trámite: 011 PCT-PATENTE 270 PAGO 1002 A 1 PAGO 74
Dependencia: 0003 CIVILIDAD Y JUSTICIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

06-07-05

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley
Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

Lugar de Constitución: INGLATERRA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/013800

Fecha Diciembre 4, 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/052878

Fecha Junio 24, 2004

6

Título (54) DERIVADO CRISTALINO DE 2-(5-CLOROTIEN-2-IL)-N-((3S)-1((1S)-1-METIL-2-MORFOLIN-4-IL)-2-OXOETIL)-2-OXOPIRROLIDIN-3-IL)ETENSULFONAMIDA.

7

Clasificación Internacional (51) C07D 333/00

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Diciembre 6, 2002

(31) Número de Solicitud

0228533.6

9

Comprobante de pago No. 40,153

Fecha

Junio 2, 2005

10

ANEXOS

☒

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 del 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 depósito 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.

☐

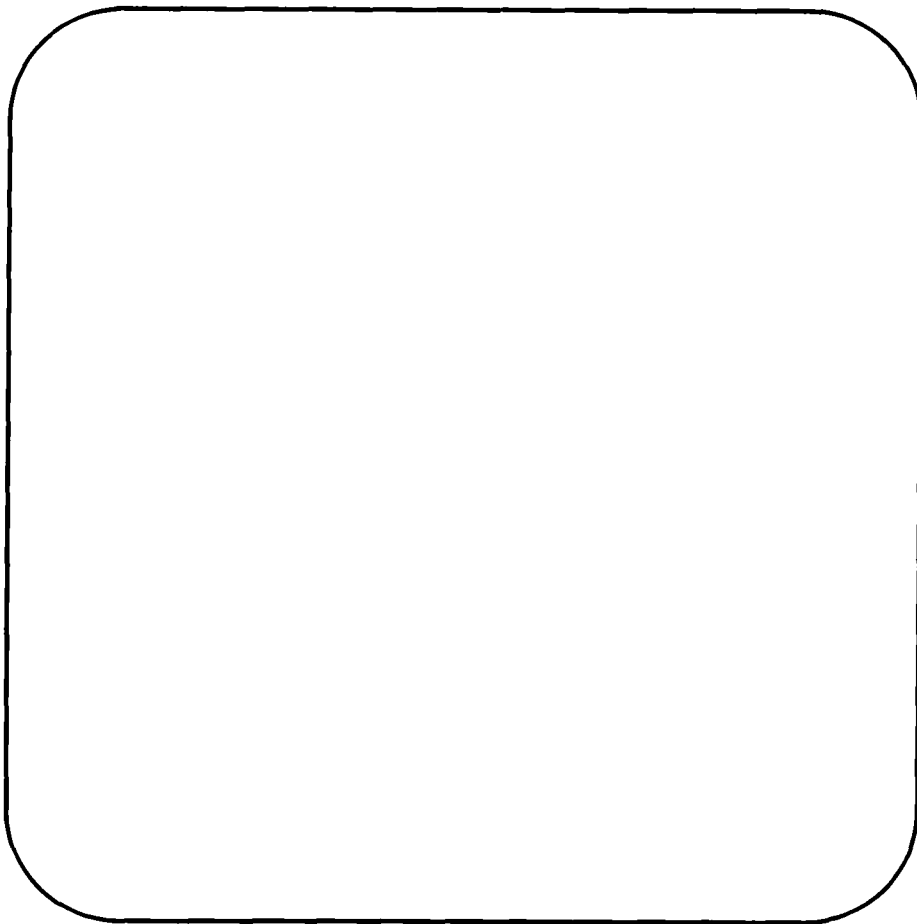
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PHILIP C. DELL'ORCO
709 Swedeland Road
King of Prusia, PA 19406
Estados Unidos de América
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

HENRY ANDERSON KELLY
Gunnels Wood Road
Stevenage
Hertfordshire SG1 2NY
Gran Bretaña
Nacionalidad: BRITANICA

GITA PUNJABHAI SHAH
Gunnels Wood Road
Stevenage
Hertfordshire SG1 2NY
Gran Bretaña
Nacionalidad: BRITANICA

NIGEL STEPHEN WATSON
Gunnels Wood Road
Stevenage
Hertfordshire SG1 2NY
Gran Bretaña
Nacionalidad: BRITANICA

ROBERT JOHN YOUNG
Gunnels Wood Road
Stevenage
Hertfordshire SG1 2NY
Gran Bretaña
Nacionalidad: BRITANICA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Radicación: 8200176-099-2
 Fecha (M/D): 2005-06-02 14:31:13
 Trámite: 011 PCT-PATENTE 379 FOLIO 001 411 FOLIOS
 Dependencia: 8200 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8200176099-2

GIRO OFICIAL DE CAJA : 05 - 40,153
 : JUNIO 2 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PASO	VR. PASO
ALFONTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	051-C0110-6	36223439	02/06/2005	4,433,000.00

***** CONCEPTO *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50.05-01-01 SOLICITUDES	443,000.00
1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N.º. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
GLAXO GROUP LIMITED**

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C

Marlen Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 de

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

Glaxo Group Limited
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: _____

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England



(57) Abstract: (E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide in substantially crystalline form, pharmaceutical formulations thereof, processes for preparing it, and its use in medicine, particularly use in the amelioration of a clinical condition for which a Factor Xa inhibitor is indicated.

WO 2004/052878 A2

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

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

Crystalline Form

The present invention relates to crystalline derivatives of an oxopyrrolidine compound and its use in medicine. More particularly, the invention is concerned with a substantially crystalline form of (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide, pharmaceutical formulations thereof, processes for preparing it, and its use in medicine, particularly use in the amelioration of a clinical condition for which a Factor Xa inhibitor is indicated.

Factor Xa is a member of the trypsin-like serine protease class of enzymes. It is a key enzyme in the coagulation cascade. A one-to-one binding of Factors Xa and Va with calcium ions and phospholipid converts prothrombin into thrombin. Thrombin plays a central role in the mechanism of blood coagulation by converting the soluble plasma protein, fibrinogen, into insoluble fibrin. The insoluble fibrin matrix is required for the stabilisation of the primary hemostatic plug. Many significant disease states are related to abnormal hemostasis. With respect to the coronary arterial vasculature, abnormal thrombus formation due to the rupture of an established atherosclerotic plaque is the major cause of acute myocardial infarction and unstable angina. Both treatment of an occlusive coronary thrombus by thrombolytic therapy and percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) are often accompanied by an acute thrombotic reclosure of the affected vessel which requires immediate resolution. With respect to the venous vasculature, a high percentage of patients undergoing major surgery in the lower extremities or the abdominal area suffer from thrombus formation in the venous vasculature which can result in reduced blood flow to the affected extremity and a pre-disposition to pulmonary embolism. Disseminated intravascular coagulopathy commonly occurs within both vascular systems during septic shock, certain viral infections and cancer and is characterised by the rapid consumption of coagulation factors and systemic coagulation which results in the formation of life-threatening thrombi occurring throughout the vasculature leading to widespread organ failure.

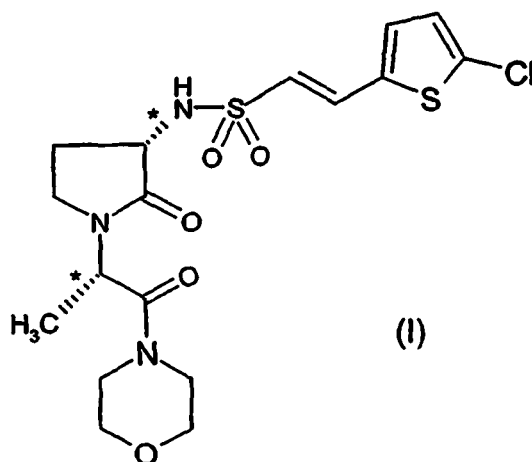
Beyond its direct role in the formation of fibrin rich blood clots, thrombin has been reported to have profound bioregulatory effects on a number of cellular components within the vasculature and blood, (Shuman, M.A., Ann. NY Acad. Sci., 405: 349 (1986)).

A Factor Xa inhibitor may be useful in the treatment of acute vascular diseases such as acute coronary syndromes (for example primary and secondary prevention of myocardial infarction and unstable angina and treatment of prothrombotic sequelae associated with myocardial infarction or heart failure), thromboembolism, acute vessel closure associated with thrombolytic therapy and percutaneous transluminal coronary angioplasty, transient ischemic attacks, pulmonary embolism, deep vein

thrombosis, peripheral arterial occlusion, prevention of vessel luminal narrowing (restenosis), and the prevention of thromboembolic events associated with atrial fibrillation, e.g. stroke. Factor Xa inhibitors may also be useful in preventing thrombosis and complications in patients genetically predisposed to arterial thrombosis or venous thrombosis and patients that have a disease-associated predisposition to thrombosis (e.g. type 2 diabetics). Thrombin has been reported to contribute to lung fibroblast proliferation, thus, Factor Xa inhibitors could be useful for the treatment of some pulmonary fibrotic diseases. Factor Xa inhibitors could also be useful in the treatment of tumour metastasis, by suppressing coagulation and thus preventing fibrin deposition and its concomittant facilitation of metastasis. A Factor Xa inhibitor may also have utility as an anti-inflammatory agent through its inhibition of FXa mediated activation of protease-activated receptors (PAR 1-4). A Factor Xa inhibitor may also have utility as an anti-atherosclerotic agent through the suppression of platelet-activation. Thrombin can induce neurite retraction and thus Factor Xa inhibitors may have potential in neurogenerative diseases such as Parkinson's and Alzheimer's disease. Factor Xa inhibitors may also have utility as anticoagulant agents in connection with the preparation, storage, fractionation or use of whole blood. They have also been reported for use in conjunction with thrombolytic agents, thus permitting the use of a lower dose of thrombolytic agent.

(E)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide is a FXa inhibitor disclosed in WO02/100886 and WO02/100830, incorporated herein by reference, in a substantially amorphous form.

(E)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide has the structure shown below:



Summary of the Invention

We have now found that (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide can be obtained in a substantially crystalline form. Thus there is provided in a first aspect of the invention (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in substantially crystalline form.

Further aspects of the invention are:

- A pharmaceutical composition comprising (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in substantially crystalline form together with a pharmaceutical carrier and/or excipient.
- (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in substantially crystalline form for use in therapy.
- Use of (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in substantially crystalline form for the manufacture of a medicament for the treatment of a patient suffering from a condition susceptible to amelioration by a Factor Xa inhibitor.
- A method of treating a patient suffering from a condition susceptible to amelioration by a Factor Xa inhibitor comprising administering a therapeutically effective amount of (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in substantially crystalline form.

Description of the Invention

The substantially crystalline form of (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide may be obtained by crystallisation under certain conditions in the form of needle and/or lath shaped particles, up to 250 microns in length, as described below. There is thus provided in a further aspect of the invention, substantially crystalline (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in the form of needle-shaped crystals. There is also provided in a further aspect of the invention, substantially crystalline (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in the form of lath-shaped crystals. There is also provided in a further aspect of the invention, substantially crystalline (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in the form of a mixture of needle-shaped and lath-shaped crystals. Preferably, the crystals are up to 250 microns in length. However, it will be appreciated that alternative crystal habits under certain circumstances can be formed. It is therefore to be understood that all such alternative crystal habits are within the scope of the present invention.

As used herein, the term "needle-shaped" means a needle-like prism. This shape is also known as "acicular". Preferably needle-shaped crystals are up to 250 microns in length.

As used herein, the term "lath-shaped" means a blade or spatula shaped crystal, in other words a flattened acicular shape. Preferably, lath-shaped crystals are up to 400 microns in length. More preferably, lath-shaped crystals are up to 250 microns in length.

Substantially crystalline (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide has a melting point onset of 163-165°C. There is thus provided in a further aspect of the invention, (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in substantially crystalline form having a melting point onset measured by DSC ($\pm 0.5^\circ\text{C}$) of: 160°C or greater, preferably in the range 161-167°C, more preferably in the range 163-165°C.

A sample of substantially crystalline (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide, prepared as described hereinafter, gave the X-ray powder diffraction patterns of Figure 1 and Figure 2. The X-ray diffraction pattern is unique to the crystalline form. The substantially crystalline form exhibits a diffraction pattern with a unique set of

diffraction peaks which can be expressed in 2 theta angles ($^{\circ}$), d-spacings ($\text{\AA}$) and/or relative peak intensities.

2 Theta diffraction angles and corresponding d-spacing values account for positions of various peaks in the X-ray diffraction pattern. D-spacing values are calculated with observed 2 theta angles and copper $K\alpha_1$ wavelength using the Bragg equation. Slight variations in observed 2 theta angles and d-spacings are expected based on the specific diffractometer employed and the analyst's sample preparation technique. More variation is expected for the relative peak intensities. Identification of the exact crystal form of a compound should be based primarily on observed 2 theta angles or d-spacings with lesser importance place on relative peak intensities. To identify substantially crystalline (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide, the characteristic 2 theta angle peak occurs at 18.3 ± 0.1 degrees, or 4.8 ± 0.1 $\text{\AA}$ d-spacing. In one aspect of the invention, the characteristic 2 theta angle peak occurs at 18.39 degrees, or 4.82 $\text{\AA}$ d-spacing.

Although one skilled in the art can identify substantially crystalline (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide from the characteristic 2 theta angle peak at 18.3 ± 0.1 , e.g. 18.39 degrees, in some circumstances it may be desirable to rely upon multiple 2 theta angles or multiple d-spacings for the identification of substantially crystalline (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide. Substantially crystalline (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide can also be identified by the presence of multiple characteristic 2 theta angle peaks including two, three, or all four of the 2 theta angles which are reasonably characteristic of this particular crystalline form. These peaks occur at the following positions, expressed in 2 theta angles (± 0.1 degrees): 9.1-9.2, 16.0-16.1, 18.0-18.2, 18.3-18.4 degrees. In one embodiment at least one of the foregoing 2 theta angles are employed to identify substantially crystalline (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide.

In one particular aspect of the invention, the peaks occur at the following positions, expressed in 2 theta angles (± 0.1 degrees): 9.21, 13.79, 16.11, 18.11, 18.39 degrees. At least one, preferably two, more preferably 3, even more preferably 4, most preferably 5, of the foregoing 2 theta angles are employed to identify substantially crystalline (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide.

In another particular aspect of the invention, the peaks occur at the following positions, expressed in 2 theta angles (± 0.1 degrees): 9.1, 16.0, 18.0, 18.3 degrees.

At least one, preferably two, more preferably 3, most preferably 4, of the foregoing 2 theta angles are employed to identify substantially crystalline (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethenesulfonamide.

5

Some margin of error is present in each of the 2 theta angle assignments and d-spacings reported above. The error in determining d-spacings decreases with increasing diffraction scan angle or decreasing d-spacing. The margin of error in the foregoing 2 theta angles is approximately ± 0.1 degrees, preferably ± 0.05 degrees, for each of the foregoing peak assignments. The margin of error in d-spacing values is approximately ± 0.1 Angstroms, preferably ± 0.05 Angstroms.

10

Since some margin of error is possible in the assignment of 2 theta angles and d-spacings, the preferred method of comparing X-ray powder diffraction patterns in order to identify a particular crystalline form is to overlay the X-ray powder diffraction pattern of the unknown form over the X-ray powder diffraction pattern of a known form. For example, one skilled in the art can overlay an X-ray powder diffraction pattern of an unidentified form of (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethenesulfonamide, obtained using the methods described herein, over Figure 1 or Figure 2 and readily determine whether the X-ray diffraction pattern of the unidentified form is substantially the same as the X-ray powder diffraction pattern of substantially crystalline (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethenesulfonamide. If the X-ray powder diffraction pattern is substantially the same as Figure 1 or Figure 2, the previously unknown form can be readily and accurately identified as substantially crystalline (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethenesulfonamide.

15

20

25

30

35

Although 2 theta angles or d-spacings are the primary method of identifying a particular crystalline form, it may be desirable to also compare relative peak intensities. As noted above, relative peak intensities may vary depending upon the specific diffractometer employed and the analyst's sample preparation technique. The peak intensities are reported as intensities relative to the peak intensity of the strongest peak. The intensity units on the X-ray diffraction plot are counts/sec. The absolute counts = counts/time x count time = counts/sec x 10 sec.

40

As used herein, the term "substantially crystalline form" means that it is substantially free of amorphous form (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethenesulfonamide. By "substantially free" is meant containing less than 50% of the amorphous form, preferably less than 20% of the amorphous form, more preferably less than 10% of the amorphous form,

more preferably less than 5% of the amorphous form, even more preferably less than 2% of the amorphous form, most preferably less than 1% of the amorphous form.

As used herein, the term "substantially amorphous form" means amorphous form
5 (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide which may contain up to 10% crystalline form (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide but preferably contains less than 5% of the crystalline form, more preferably less than 3% of the crystalline form, even more
10 preferably less than 2% of the crystalline form, most preferably less than 1% of the crystalline form.

(E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide contains chiral (asymmetric) centres, see * in
15 formula (I). The individual stereoisomers (enantiomers and diastereoisomers) and mixtures of these are within the scope of the present invention. Preferably, the stereochemistry is (S) at the 3-position on the 2-oxopyrrolidine ring. Preferably, the stereochemistry is (S) at the 1-position on the oxoethyl group.

20 The present invention also provides a method for the preparation of (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in substantially crystalline form, which method comprises crystallisation of (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide from an organic
25 solution, optionally in the presence of water. In general, (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide is dissolved in an organic solvent, for example an aromatic hydrocarbon (e.g. toluene), a cycloalkane (e.g. cyclohexane), an ester (e.g. ethyl acetate), an alcohol (e.g. ethanol, methanol or propan-2-ol), or a ketone (e.g.
30 acetone), preferably, a ketone (e.g. acetone) or a cycloalkyl (e.g. cyclohexane), more preferably cyclohexane, preferably at elevated temperature e.g. 50-70°C, and optionally water is added as a counter-solvent. Crystallisation is carried out by reducing the temperature of the solution, preferably to between room temperature and 0°C, more preferably 0-5°C. In a preferred aspect of the invention, the crystals of
35 (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide are isolated by filtration.

The methods for the preparation of substantially crystalline material described herein constitute a further aspect of the present invention.

40

(E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide is a Factor Xa inhibitor and as such is useful in the treatment of clinical conditions susceptible to amelioration by administration of a

17

Factor Xa inhibitor. Such conditions include acute vascular diseases such as acute coronary syndromes (for example primary and secondary prevention of myocardial infarction and unstable angina and treatment of prothrombotic sequelae associated with myocardial infarction or heart failure), thromboembolism, acute vessel closure associated with thrombolytic therapy and percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), transient ischemic attacks, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, peripheral arterial occlusion, prevention of vessel luminal narrowing (restenosis), and the prevention of thromboembolic events associated with atrial fibrillation, e.g. stroke; treatment of ischemic stroke; in preventing thrombosis and complications in patients genetically predisposed to arterial thrombosis or venous thrombosis and patients that have a disease-associated predisposition to thrombosis (e.g. type 2 diabetics); the treatment of pulmonary fibrosis; the treatment of tumour metastasis; the treatment of inflammation; atherosclerosis; neurodegenerative disease such as Parkinson's and Alzheimer's diseases; Kasabach Merritt Syndrome; Haemolytic uremic syndrome; endothelial dysfunction; as anti-coagulants for extracorporeal blood in for example, dialysis, blood filtration, bypass, and blood product storage; and in the coating of invasive devices such as prostheses, artificial valves and catheters in reducing the risk of thrombus formation.

Accordingly, one aspect of the present invention provides (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in substantially crystalline form for use in medical therapy, particularly for use in the amelioration of a clinical condition in a mammal, including a human, for which a Factor Xa inhibitor is indicated.

In another aspect, the invention provides a method for the treatment and/or prophylaxis of a mammal, including a human, suffering from a condition susceptible to amelioration by a Factor Xa inhibitor which method comprises administering to the subject an effective amount of (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in substantially crystalline form.

In another aspect, the present invention provides the use of (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in substantially crystalline form, for the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of a condition susceptible to amelioration by a Factor Xa inhibitor.

Preferably, the condition susceptible to amelioration by a Factor Xa inhibitor is selected from treatment of acute vascular diseases such as coronary thrombosis (for example myocardial infarction and unstable angina), thromboembolism, acute vessel closure associated with thrombolytic therapy and percutaneous transluminal coronary angioplasty, transient ischemic attacks, pulmonary embolism, deep vein

thrombosis, peripheral arterial occlusion, prevention of vessel luminal narrowing (restenosis), and the prevention of thromboembolic events associated with atrial fibrillation, e.g. stroke.

- 5 More preferably, the condition susceptible to amelioration by a Factor Xa inhibitor is selected from coronary thrombosis (for example myocardial infarction and unstable angina), pulmonary embolism, deep vein thrombosis and the prevention of thromboembolic events associated with atrial fibrillation, e.g. stroke.
- 10 It will be appreciated that reference to treatment includes acute treatment or prophylaxis as well as the alleviation of established symptoms.

- While it is possible that, for use in therapy, (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in
- 15 substantially crystalline form may be administered as the raw chemical, it is preferable to present the active ingredient as a pharmaceutical formulation.

- In a further aspect, the invention provides a pharmaceutical composition comprising (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-
- 20 oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in substantially crystalline form in association with a pharmaceutically acceptable carrier and/or excipient. The carrier and/or excipient must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

- 25 Accordingly, the present invention further provides a pharmaceutical formulation comprising (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in substantially crystalline form, in association with a pharmaceutically acceptable carrier and/or excipient. The carrier and/or excipient must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other
- 30 ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

- In another aspect, the invention provides a pharmaceutical composition comprising, as active ingredient, (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in substantially crystalline
- 35 form in association with a pharmaceutically acceptable carrier and/or excipient for use in therapy, and in particular in the treatment of human or animal subjects suffering from a condition susceptible to amelioration by a Factor Xa inhibitor.

- There is further provided by the present invention a process of preparing a
- 40 pharmaceutical composition, which process comprises mixing (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in substantially crystalline form, together with a pharmaceutically acceptable carrier and/or excipient.

(E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in substantially crystalline form may be formulated for oral, buccal, parenteral, topical, rectal or transdermal administration or
5 in a form suitable for administration by inhalation or insufflation (either through the mouth or the nose).

For oral administration, the pharmaceutical compositions may take the form of, for example, tablets or capsules prepared by conventional means with pharmaceutically
10 acceptable excipients such as binding agents (e.g. pregelatinised maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g. lactose, microcrystalline cellulose or calcium hydrogen phosphate); lubricants (e.g. magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g. potato starch or sodium starch glycollate); or wetting agents (e.g. sodium lauryl sulphate). The tablets may be
15 coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of, for example, solutions, syrups or suspensions or they may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicles before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable additives such as suspending agents (e.g. sorbitol
20 syrup, cellulose derivatives or hydrogenated edible fats); emulsifying agents (e.g. lecithin or acacia); non-aqueous vehicles (e.g. almond oil, oily esters, ethyl alcohol or fractionated vegetable oils); and preservatives (e.g. methyl or propyl-p-hydroxybenzoates or sorbic acid). The preparations may also contain buffer salts, flavouring, colouring and sweetening agents as appropriate.

25 Preparations for oral administration may be suitably formulated to give controlled release of the active compound using a pharmaceutically acceptable carrier and/or excipients, e.g. hydroxypropyl methylcellulose.

30 For buccal administration the compositions may take the form of tablets or lozenges formulated in a conventional manner.

The compounds according to the present invention may be formulated for parenteral administration by injection, e.g. by bolus injection or continuous infusion.
35 Formulations for injection may be presented in unit dosage form, e.g. in ampoules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as suspending, stabilising and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution
40 with a suitable vehicle, e.g. sterile pyrogen-free water, before use.

4/20

The compounds according to the present invention may be formulated for topical administration by insufflation and inhalation. Examples of types of preparation for topical administration include sprays and aerosols for use in an inhaler or insufflator.

5 Powders for external application may be formed with the aid of any suitable powder base, for example, lactose, talc or starch. Spray compositions may be formulated as aqueous solutions or suspensions or as aerosols delivered from pressurised packs, such as metered dose inhalers, with the use of a suitable propellant.

10 The compounds according to the present invention may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g. containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

In addition to the formulations described previously, the compounds may also be
15 formulated as a depot preparation. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example subcutaneously, transcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds according to the present invention may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example as an emulsion in an acceptable oil) or ion
20 exchange resins or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

A proposed dose of (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in substantially crystalline
25 form according to the present invention for administration to a human (of approximately 70kg body weight) is 0.1mg to 1g, preferably to 1mg to 500mg of the active ingredient per unit dose, expressed as the weight of free base. The unit dose may be administered, for example, 1 to 4 times per day. The dose will depend on the route of administration. It will be appreciated that it may be necessary to make
30 routine variations to the dosage depending on the age and weight of the patient as well as the severity of the condition to be treated. The dosage will also depend on the route of administration. The precise dose and route of administration will ultimately be at the discretion of the attendant physician or veterinarian.

35 (E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in substantially crystalline form may also be used in combination with other therapeutic agents. The invention thus provides, in a further aspect, a combination comprising (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in
40 substantially crystalline form together with a further therapeutic agent.

When (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in substantially crystalline form is

21

used in combination with a second therapeutic agent active against the same disease state the dose of each compound may differ from that when the compound is used alone. Appropriate doses will be readily appreciated by those skilled in the art. It will be appreciated that the amount of a compound of the invention required for use

5 in treatment will vary with the nature of the condition being treated and the age and the condition of the patient and will be ultimately at the discretion of the attendant physician or veterinarian. (E)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide in substantially

10 crystalline form may be used in combination with other antithrombotic drugs (such as thrombin inhibitors, thromboxane receptor antagonists, prostacyclin mimetics, phosphodiesterase inhibitors, fibrinogen antagonists, thrombolytic drugs such as tissue plasminogen activator and streptokinase, non-steroidal anti-inflammatory drugs such as aspirin, and the like), anti-hypertensive agents (such as angiotensin-

15 converting enzyme inhibitors, angiotensin-II receptor antagonists, ACE / NEP inhibitors, β -blockers, calcium channel blockers, PDE inhibitors, aldosterone blockers), anti-atherosclerotic / dyslipidaemic agents (such as HMG-CoA reductase inhibitors) and anti-arrhythmic agents.

The combinations referred to above may conveniently be presented for use in the

20 form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations comprising a combination as defined above together with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient comprise a further aspect of the invention. The individual components of such combinations may be administered either sequentially or simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations by any

25 convenient route.

When administration is sequential, either the Factor Xa inhibitor or the second therapeutic agent may be administered first. When administration is simultaneous, the combination may be administered either in the same or different pharmaceutical

30 composition.

When combined in the same formulation it will be appreciated that the two compounds must be stable and compatible with each other and the other components of the formulation. When formulated separately they may be provided in

35 any convenient formulation, conveniently in such manner as are known for such compounds in the art.

The present invention will now be further illustrated by the accompanying examples which should not be construed as limiting the scope of the invention in any way.

40 All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual

publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

Examples

5

Abbreviations

API	Active Pharmaceutical Ingredient
DCM	Dichloromethane
10 DMF	N,N-Dimethylformamide
HOBT	1-Hydroxybenzotriazole
GC	Gas Chromatography
LOD	Loss On Drying
15 PAR	Peak Area Ratio

Intermediate 1

tert-Butyl N-[(benzyloxy)carbonyl]-L-methionyl-L-alaninate

Z-Protected L-methionine (10g) was dissolved in DMF (200ml) and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (8.13g) was added followed by HOBT (5.72g) and triethylamine (19.7ml). The mixture was stirred for 1h then L-alanine *tert*-butyl ester (7.7g) was added and stirring continued for 18h. The mixture was concentrated under reduced pressure and partitioned between diethyl ether and water. The separated organic phase was washed with hydrochloric acid (1M), saturated sodium bicarbonate solution and brine, dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure to give the title compound (11.9g) as an orange oil which crystallised on standing.

Mass spectrum: Found: MH^+ 411

Intermediate 2

tert-Butyl (2S)-2-((3S)-3-[(benzyloxy)carbonylamino]-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate

A solution of Intermediate 1 (11.9g) in acetone (75ml) was treated with methyl iodide (18ml) and stirred at room temperature for 72h. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure to give an orange solid which was dissolved in acetonitrile (200ml). Dowex (OH⁻ form) resin (19.42g) was added and the mixture stirred for 18h at room temperature. The mixture was filtered and the resin washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil which was purified by BiotageTM chromatography (eluting with cyclohexane:ethyl acetate 3:2) to give the title compound (2.92g) as a colourless oil.

Mass spectrum: Found: MH^+ 363

Intermediate 3

(2S)-2-((3S)-3-[(Benzyloxy)carbonylamino]-2-oxopyrrolidin-1-yl) propanoic acid

28
13

Intermediate 2 (0.5g) was dissolved in DCM (7ml), and trifluoroacetic acid (4.7ml) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1.5h and then concentrated under reduced pressure to give the title compound (0.423g) as a colourless oil which after azeotroping with toluene, crystallised.

5 Mass spectrum: Found: MH^+ 307

Intermediate 4

Benzyl (3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

10 Intermediate 3 (84.5g) was dissolved in DMF (2l) and O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (161g) was added, followed by N,N-diisopropylethylamine (92ml) and morpholine (46ml). The mixture was stirred under nitrogen for 2.5h, and saturated aqueous ammonium chloride was added. The mixture was stirred for 15min then partitioned between water and ethyl acetate. The
15 separated organic phase was washed with lithium chloride (10% by weight), followed by saturated sodium bicarbonate and brine. The organic layer was dried (over sodium sulphate) and concentrated under reduced pressure to give the title compound (65g) as a yellow solid.

Mass spectrum: Found: MH^+ 376

20

Intermediate 5

(3S)-3-Amino-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]pyrrolidin-2-one

A mixture of Intermediate 4 (20g), 10 % palladium on carbon (2g) and ethanol (1.3l) was stirred under an atmosphere of hydrogen for 16h. The reaction mixture was
25 filtered through Celite™ and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the title compound (12.3g) as a pale white oil.

^1H NMR (D_4MeOH): δ 5.05(1H, dd), 3.59(9H, m), 3.37(2H, m), 2.42(1H, m), 1.75(1H, m), 1.30(3H, d) ppm.

30 Intermediate 6:

(S)-3-amino-1-[(S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl]-pyrrolidin-2-one hydrochloride

To slurry of Intermediate 4 (5 g, 0.013 mol, 1 equivalent) in ethanol (75 ml) and
35 hydrochloric acid (2.2 ml, 0.026 mol, 2 equivalents) was added 20% palladium hydroxide on carbon 50% water wet (100 mg, 2 weight %). The slurry was stirred at room temperature under approximately 15-20 psi for approximately 3 hours. The mixture was filtered through celite. The cake was washed with acetonitrile (2 x 30 ml). The filtrate contained (S)-3-amino-1-[(S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl]-
40 pyrrolidin-2-one hydrochloride (yield assumed 100%).

SA
24Example 1(E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethenesulfonamide (method 1)

To a solution of Intermediate 5 (14.9g) in anhydrous acetonitrile (750ml) were added
5 (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)ethenesulfonyl chloride (16.5g) in acetonitrile (250ml) and
pyridine (11ml), and the mixture was stirred at room temperature for 72h. Saturated
ammonium chloride solution was added and the resultant mixture stirred at room
temperature for 30min. The mixture was concentrated under reduced pressure and
the residue partitioned between chloroform and a 1:1 mixture of hydrochloric acid
10 (2M) and water. The organic layer was washed with a 1:1 mixture of saturated
sodium bicarbonate and water, and brine. The organic layer was isolated, dried (over
magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure to give the title compound (19.3g) as a white solid (substantially amorphous form).

Mass spectrum: Found: MH⁺ 448

15 H.p.l.c. Rt 2.99min

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.48(1H, d), 7.08(1H, d), 6.90(1H, d), 6.55(1H, d), 5.12(1H, br.d),
5.06(1H, q), 3.96(1H, m), 3.70-3.48(9H, m), 3.35(1H, m), 2.62(1H, m), 2.05(1H, m),
1.34(3H, d) ppm.

Crystallisation of Example 1

Example 1 (33.3g) was dissolved in acetone (350ml) at 55°C, whilst stirring under
nitrogen. Water (780ml) was added dropwise and in portions over 3.5h, during which
the solution began to appear cloudy. The heat was removed and the solution left to
reach room temperature over 2h. The mixture was left for a further 18h at room
25 temperature in the absence of light. The resultant suspension was filtered, washed
with cold water (200ml), and then dried under vacuum at 30°C over 24h, to give the
title compound as a white substantially crystalline solid.

The substantially crystalline material obtained was used as a seed to initiate
30 crystallisation in a repeat crystallisation process (as described above) in which the
seed was added after removing the heat to give the title compound (29.2g) as a
white substantially crystalline solid.

Melting point (by DSC): melting onset 163 to 165 °C

35

The substantially crystalline solid exists predominately as needle-shaped and lath-
shaped particles, up to 250 microns in length, which form loose agglomerates.

The X-ray powder diffraction pattern of the crystalline compound as shown in Figure
40 1 was obtained using the settings shown in Table 1. Table 2 lists characteristic peak
data.

29
25Table 1(a) XRPD instrument details and measurement conditions

Manufacturer	Philips Analytical X-Ray B.V. The Netherlands
Diffractometer type	PW3040
Serial	DY667
Tube Anode	Cu
LabdaAlpha 1	1.54056
LabdaAlpha 2	1.54439
Ratio Alpha21	0.50000
Divergence slit	Prog. Div. Slit
Receiving slit	Prog. Rec. Slit
Monochromator used	YES
Generator voltage	40 kV
Tube current	50 mA
Data angle range ($^{\circ} 2\theta$)	2.0000 – 45.0000
Scan step size ($^{\circ} 2\theta$)	0.020
Scan type	Continuous
Scan step time	1.00 seconds

Table 1(b) DSC for melting onset Instrument details and measurement conditions

5

Instrument	Manufacturer / Model:	TA Instruments DSC2920
	Serial No.	M2920-234
Method	Sample pre-treatment	None
	Purge gas identity / flow rate	Nitrogen / 20 ml min ⁻¹
	Sample pan type	Pinhole aluminium
	Heating rate	10 °C min ⁻¹
	Temperature range	Ambient to 300 °C

Melting onset for substantially crystalline material 163 –165 °C.

Microscopy

10 Particles described as acicular or lath shaped crystals up to 400 microns in length

76
26

Table 2. XRPD peak data for (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide in substantially crystalline form (Example 1); characterized by an X-ray powder diffraction pattern that contains but is not limited to the peaks in Table 2.

5

Angle (°2θ)	d K-alpha1 (Å)	Relative Intensity (%)
4.65	18.98	0.9
8.67	10.19	0.69
9.21	9.59	17.5
9.55	9.26	1.1
10.82	8.17	3.2
12.41	7.13	3.4
12.71	6.96	1.0
13.79	6.42	11.6
14.38	6.16	3.2
15.19	5.83	0.7
16.11	5.50	13.2
16.64	5.32	5.8
16.80	5.27	6.7
17.27	5.13	2.5
18.11	4.89	16.8
18.39	4.82	100.0
18.90	4.69	2.7
19.57	4.53	2.3
20.25	4.38	3.7
20.62	4.30	3.1
21.14	4.20	4.0
21.95	4.05	2.6
22.37	3.97	9.6

Example 2

(E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide (method 2)

10

Stoichiometry of raw materials and reagents, and volumes (vol) of solvents used were calculated based on the amount of (S)-3-amino-1-[(S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-pyrrolidin-2-one hydrochloride which was assumed 100% yield from Intermediate 5.

15

(S)-3-Amino-1-[(S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl]-pyrrolidin-2-one hydrochloride (1.0 eq) (Intermediate 6) in ethanol and pyridine (3 volumes) was charged to the reactor, and then concentrated under vacuum below 40°C to about 3

21
27

volumes. 10 volumes of acetonitrile was added, then the solution was concentrated under vacuum below 40°C to about 3 volumes. The addition and concentration of acetonitrile were repeated (4 cycles) until acceptable level of ethanol was below 0.1% w/w (GC analysis for ethanol). The GC sample was taken between 4th and 5th cycles after addition of 10 vol acetonitrile.

The volumes of (S)-3-amino-1-[(S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl]-pyrrolidin-2-one hydrochloride solution were adjusted to about 13 volumes with acetonitrile (roughly pyridine, 3 vol; acetonitrile, 10 vol) at ambient temperature. (E)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)-ethenesulfonyl chloride (1.0-1.4 eq) was charged as solid in one portion into the reactor. The mixture was stirred at ambient temperature until reaction was complete, monitoring by HPLC (Note: the reaction was considered complete when HPLC analysis showed that the ratio of (E)-2-(5-chlorothiophen-2-yl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide: (E)-2-(5-chlorothiophen-2-yl)-ethanesulfonyl chloride (plus acid from (E)-2-(5-chlorothiophen-2-yl)-ethanesulfonyl chloride) was greater than 86:14 PAR). Butyl acetate (15 vol) was added to reaction mixture. Solvents were removed by distillation under vacuum below 70°C until about 12-13 vol. Water (10 vol) was added and stirred at approximately 70°C for 30-60min to ensure that all oily materials were dissolved. The mixture was settled for about 30 min and separated. The organic phase was washed with water (5 vol) at 60-70°C. The combined aqueous phases were extracted with butyl acetate (15 vol) at approximately 60°C. The combined organic phases were filtered at 50-60°C (final API) and then concentrated to approximately 10 vol under vacuum <80°C. Solid precipitates out during concentration. The slurry was cooled to ambient temperature. Cyclohexane (10 vol, filtered) was added and the slurry was held for 4-24h. The solid was filtered and washed with cyclohexane (10 vol, filtered). The product was dried at 60-70°C under vacuum until consistent weight or LOD <0.5% at 125°C for 5 min to afford off-white solid. Yield range observed: 60-70%

Crystallisation of Example 2

(E)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide (29.25 g) was suspended in n-propanol (225 mL, 7.5 volumes). The suspension was heated to 75°C. The solution was then filtered hot. Cyclohexane (225 mL, 7.5 volumes) was added and the mixture heated to reflux (74°C). The solution was then cooled to around 65°C and seeds (0.2 % w/w in cyclohexane) were added. The resultant slurry was held at 65°C for 30 minutes after the onset of crystallization. The content was cooled to 0-5°C (cooling rate, 0.5°C/min). The suspension was stirred at 0-5°C for 1 hour and filtered under vacuum. The cake was then washed with cyclohexane (150 mL, 5.0 volumes) and set in a vacuum oven (60°C/ 25 mmHg) to dry to constant weight. Weight of (E)-2-(5-chlorothiophen-2-yl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide was 24.7 g (85%). Percent yield range observed: 85-90% of a light yellow solid.

28
DBTable 3. XRPD instrument details and measurement conditions

Manufacturer	Philips Analytical
Diffractometer type	X'Pert Pro MPD Diffractometer
Detector Type	X'Celerator RTMS (Real Time Multi Strip)
Tube Anode	Cu
LabdaAlpha 1 (Å)	1.54056
LabdaAlpha 2 (Å)	1.54439
Ratio Alpha21	0.50000
Incident beam optics	fixed slits (0.5° aperture), 0.04 radian soller slits, 10mm beam mask
Diffracted beam optics	fixed slits (X'celerator module), 0.04 radian soller slits
Generator voltage (kV)	40
Tube current (mA)	40
Data angle range (°2θ)	2.0 – 40.0
Scan step size (°2θ)	0.017
Scan type	Continuous
Scan step time (s)	80
Sample rotation (rpm)	25

28
29

Table 4. XRPD peak data for (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethenesulfonamide in substantially crystalline form (Example 2); characterized by an X-ray powder diffraction pattern that contains but is not limited to the peaks in Table 4.

5

Angle (°2θ)	d K-alpha1 (Å)	Relative Intensity (%)
4.5	19.5	21
8.6	10.3	22
9.1	9.7	38
9.4	9.4	28
10.7	8.3	53
12.3	7.2	34
12.6	7.0	16
13.7	6.5	17
16.0	5.5	66
16.6	5.3	86
16.7	5.3	77
17.2	5.2	27
18.0	4.9	81
18.3	4.8	100
19.5	4.6	19
20.2	4.4	31
20.5	4.3	18
21.9	4.1	19
22.3	4.0	27
22.9	3.9	19
23.1	3.8	20
23.5	3.8	22

10

30
30CLAIMS

1. (E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide in substantially crystalline form.
5
2. The substantially crystalline form as claimed in claim 1 in the form of needle-shaped crystals.
3. The substantially crystalline form as claimed in claim 1 in the form of lath-shaped crystals.
10
4. The substantially crystalline form as claimed in claim 1 in the form of a mixture of needle-shaped and lath-shaped crystals.
- 15 5. The substantially crystalline form as claimed in any one of claims 1-4 wherein the melting point is greater than 160°C.
6. The substantially crystalline form as claimed in claim 1 having an X-ray powder diffraction pattern expressed in terms of 2 theta angles and obtained with a diffractometer, wherein said X-ray powder diffraction pattern comprises 2 theta angles at one or more positions selected from the group consisting of 9.1-9.2 (± 0.1), 16.0-16.1 (± 0.1), 18.0-18.2 (± 0.1), and 18.3-18.4 (± 0.1) degrees.
20
7. The substantially crystalline form as claimed in claim 1 having an X-ray powder diffraction pattern expressed in terms of 2 theta angles and obtained with a diffractometer, wherein said X-ray powder diffraction pattern comprises 2 theta angles at one or more positions selected from the group consisting of 9.21 ± 0.05 , 13.79 ± 0.05 , 16.11 ± 0.05 , 18.11 ± 0.05 , and 18.39 ± 0.05 degrees.
25
8. The substantially crystalline form as claimed in claim 1 having an X-ray powder diffraction pattern expressed in terms of 2 theta angles and obtained with a diffractometer, wherein said X-ray powder diffraction pattern comprises 2 theta angles at one or more positions selected from the group consisting of 9.1 ± 0.1 , 16.0 ± 0.1 , 18.0 ± 0.1 , and 18.3 ± 0.1 degrees.
30
9. The substantially crystalline form as claimed in claim 1 for which the X-ray diffraction data are as shown in Table 2.
35
10. The substantially crystalline form as claimed in claim 1 for which the X-ray diffraction data are as shown in Table 4.
40
11. The substantially crystalline form as claimed in claim 1 for which the X-ray diffraction pattern is as shown in Figure 1.

31

12. The substantially crystalline form as claimed in claim 1 for which the X-ray diffraction pattern is as shown in Figure 2.
- 5 13. A method for the preparation of (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in substantially crystalline form as claimed in any one of claims 1 to 12, which method comprises crystallisation of (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide from
10 an organic solution, optionally in the presence of water.
14. A method as claimed in claim 13 wherein the organic solution selected from: an aromatic hydrocarbon, a cycloalkane, an ester, an alcohol or a ketone, or a mixture thereof.
- 15 15. (E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in substantially crystalline form as claimed in any of claims 1 to 12 for use in therapy.
- 20 16. A pharmaceutical composition comprising (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in substantially crystalline form as claimed in any of claims 1 to 12 together with a pharmaceutical carrier and/or excipient.
- 25 17. Use of (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in substantially crystalline form as claimed in any of claims 1 to 12 for the manufacture of a medicament for the treatment of a patient suffering from a condition susceptible to amelioration by a Factor Xa inhibitor.
- 30 18. A method of treating a patient suffering from a condition susceptible to amelioration by a Factor Xa inhibitor comprising administering a therapeutically effective amount of (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide in substantially
35 crystalline form as claimed in any of claims 1 to 12.

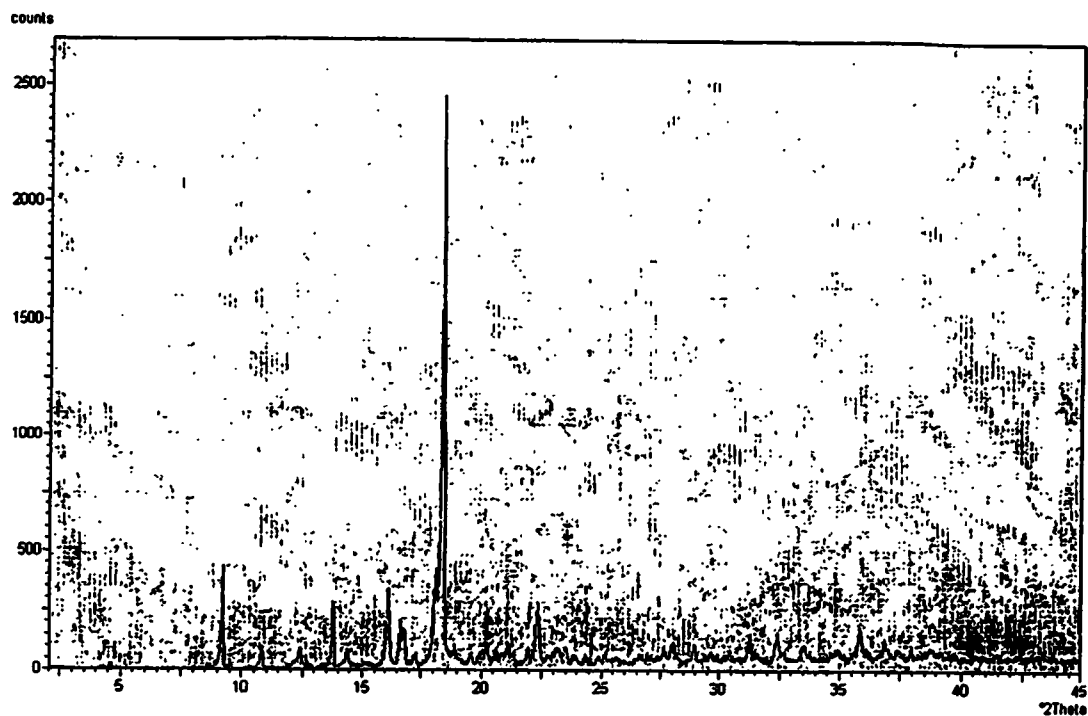
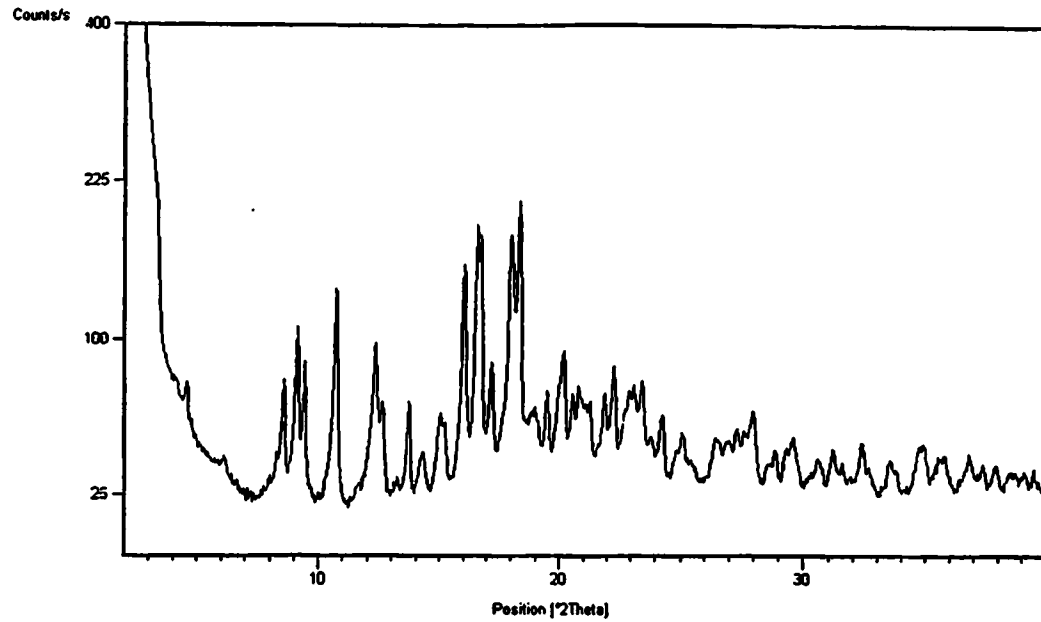
3.1
32

Figure 1. X-Ray Powder Diffractogram of substantially crystalline Example 1.

25
33



5 **Figure 2. X-Ray Powder Diffractogram of substantially crystalline Example 2.**

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



34
34

(43) International Publication Date
24 June 2004 (24.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/052878 A3

(51) International Patent Classification⁷: C07D 409/12

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/013800

(22) International Filing Date: 4 December 2003 (04.12.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0228533.6 6 December 2002 (06.12.2002) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DELL'ORCO, Philip, C** [US/US]; GlaxoSmithKline, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 14906 (US). **KELLY, Henry, Anderson** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). **SHAH, Gita, Punjabhai** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).

WATSON, Nigel, Stephen [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). **YOUNG, Robert, John** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).

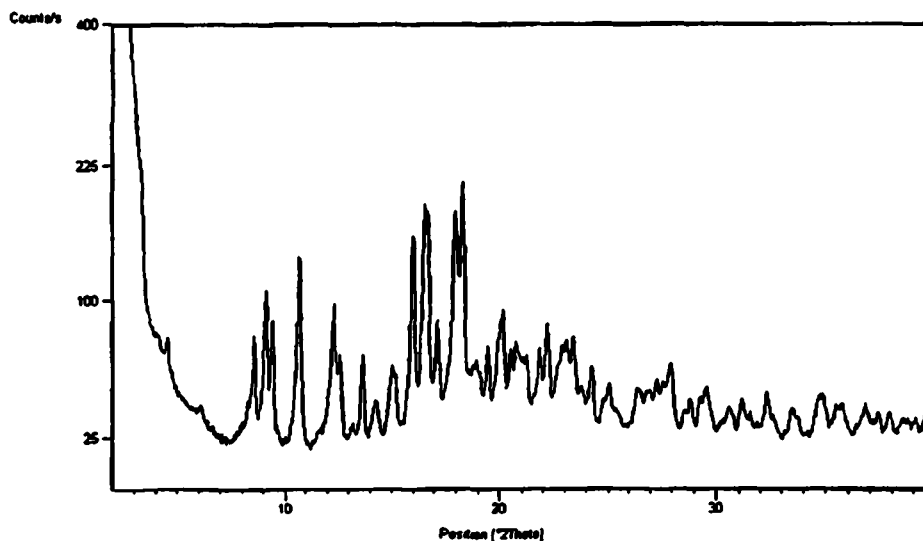
(74) Agent: **BAKER, Suzanne, Jane**; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property CN925.1, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE,

[Continued on next page]

(54) Title: CRYSTALLINE DERIVATIVE OF 2- (5-CHLOROTHIEN-2-YL)-N-((3S)-1((1S)-1-METHYL-2-MORPHOLIN-4-YL)-2-OXOETHYL)-2-OPYRROLIDIN-3-YL) ETHENSULFONAMIDE



X-Ray Powder Diffractogram of substantially crystalline Example 2.

(57) Abstract: (E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethenesulfonamide in substantially crystalline form, pharmaceutical formulations thereof, processes for preparing it, and its use in medicine, particularly use in the amelioration of a clinical condition for which a Factor Xa inhibitor is indicated.

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

- 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 August 2004

36
36**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**
IPC 7 C07D409/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHEDMinimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

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, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 02/100830 A (SHAH GITA PUNJABHAI ; YOUNG ROBERT JOHN (GB); SENGHER STEFAN (GB); CHAN) 19 December 2002 (2002-12-19) cited in the application example 61, page 62	1-17
P,A	WO 02/100886 A (SHAH GITA PUNJABHAI ; YOUNG ROBERT JOHN (GB); SENGHER STEFAN (GB); CHAN) 19 December 2002 (2002-12-19) cited in the application example 386, page 173	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in 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

16 June 2004

Date of mailing of the international search report

23/06/2004

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/13800

31
31

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 18 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark or Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

38

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 02100830	A	19-12-2002	CA	2449629 A1	19-12-2002
			EP	1395553 A1	10-03-2004
			WO	02100830 A1	19-12-2002
WO 02100886	A	19-12-2002	EP	1395606 A1	10-03-2004
			WO	02100886 A1	19-12-2002

Forma cristalina

La presente invención se refiere a derivados cristallinos de un compuesto de oxopirrolidina y a su uso en medicina. Más particularmente, la invención está relacionada con una forma sustancialmente cristalina de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida, con sus formulaciones farmacéuticas, con procedimientos para prepararla, y con su uso en medicina, particularmente con su uso en la mejora de un estado clínico para el que está indicado un agente inhibidor del factor Xa.

El factor Xa es un miembro de la clase de enzimas de las serina proteasas semejantes a la tripsina. Es una enzima clave en la cascada de coagulación. Un enlace uno a uno de los factores Xa y Va con iones calcio y un fosfolípido convierte la protrombina en trombina. La trombina juega un papel central en el mecanismo de coagulación de la sangre convirtiendo la proteína soluble del plasma, fibrinógeno, en fibrina insoluble. Para la estabilización del tapón hemostático primario se requiere la matriz de fibrina insoluble. Muchos estados enfermizos significativos están relacionados con la hemostasis anormal. Con respecto a la vasculatura arterial coronaria, la formación anormal del trombo debido a la ruptura de una placa aterosclerótica establecida es la causa principal del infarto agudo de miocardio y de la angina de pecho inestable. El tratamiento de un trombo coronario oclusivo tanto por terapia trombolítica como por angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) está con frecuencia acompañado por otro cierre trombótico agudo del vaso afectado que requiere resolución inmediata. Con respecto a la vasculatura venosa, un alto porcentaje de pacientes sufren cirugía mayor en las extremidades inferiores o el área abdominal sufre de formación de trombo en la vasculatura venosa que puede dar lugar a un flujo sanguíneo reducido a la extremidad afectada y a una predisposición a la embolia pulmonar. Comúnmente, la coagulopatía intravascular diseminada se produce dentro de am-

5 bos sistemas vasculares durante el choque séptico, ciertas infecciones víricas y cáncer, y se caracteriza por el rápido consumo de factores de coagulación y coagulación sistémica que da lugar a la formación de trombos que amenazan la vida que se producen por toda la vasculatura lo que conduce al fallo general de los órganos.

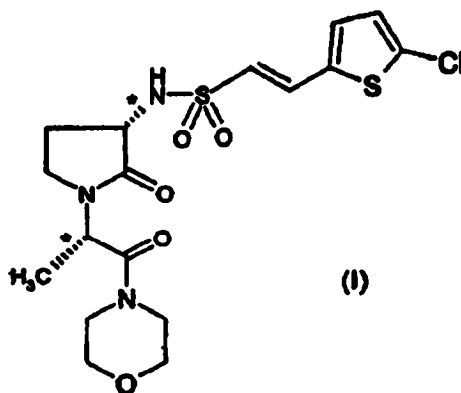
10 Más allá de su papel directo en la formación de coágulos de sangre ricos en fibrina, se ha informado que la trombina tiene profundos efectos biorreguladores sobre varios componentes celulares dentro de la vasculatura y de la sangre (Suman, M.A., Ann. NY Acad. Sci., 405:349 (1986)).

15 Un agente inhibidor del factor Xa puede ser útil en el tratamiento de enfermedades vasculares agudas tales como los síndromes coronarios agudos (por ejemplo, la prevención primaria y secundaria del infarto de miocardio y de la angina de pecho inestable y el tratamiento de secuelas protrombóticas asociadas con el infarto de miocardio o el fallo cardíaco), tromboembolia, cierre agudo de los vasos sanguíneos asociado con la terapia trombolítica y angioplastia transluminal percutánea, ataques isquémicos transitorios, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, oclusión arterial periférica, prevención del estrechamiento luminal de los vasos sanguíneos (restenosis) y la prevención de sucesos tromboembólicos asociados con la fibrilación atrial, por ejemplo, la apoplejía. Los agentes inhibidores del factor Xa también pueden ser útiles para prevenir la trombosis y las complicaciones en pacientes genéticamente predispuestos a la trombosis arterial o a la trombosis venosa, y en pacientes que tienen predisposición a la trombosis asociada a una enfermedad (por ejemplo, diabéticos del tipo 2). Se ha informado que la trombina contribuye a la proliferación de fibroblastos en los pulmones, por tanto, los agentes inhibidores del factor Xa también podrían ser útiles para el tratamiento de algunas enfermedades pulmonares fibróticas. Los agentes inhibidores del factor Xa también podrían ser útiles en el tratamiento de la metástasis tumoral suprimiendo la coagulación e impidiendo así la de-

20
25
30
35

posición de la fibrina y su concomitante facilitación de la metástasis. Un agente inhibidor del factor Xa también puede tener utilidad como agente antiinflamatorio a través de su inhibición de la activación de receptores activados por proteasas mediada por el FXa (PAR 1-4). Un agente inhibidor del factor Xa también puede tener utilidad como agente antiaterosclerótico a través de la supresión de la activación de las plaquetas. La trombina puede inducir la retracción de neuritas y, por tanto, los agentes inhibidores del factor Xa pueden tener potencial en las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. Los agentes inhibidores del factor Xa también pueden tener utilidad como agentes anticoagulantes en conexión con la preparación, almacenamiento, fraccionamiento o uso de la sangre total. También se ha informado de su uso en conexión con agentes trombolíticos, permitiendo así el uso de una menor dosis de agente trombolítico.

La (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-eteno-sulfonamida es un agente inhibidor del FXa descrito en los documentos WO02/100886 y WO02/100830, incorporados a la presente memoria por referencia, en una forma sustancialmente amorfa. La (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida tiene la estructura mostrada seguidamente:



Sumario de la invención

Los presentes inventores han encontrado ahora que la (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)eteno-

5 sulfonamida se puede obtener en una forma sustancialmente cristalina. Por tanto, en un primer aspecto de la invención se proporciona (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida en forma sustancialmente cristalina.

10 Otros aspectos de la invención son:

- Una composición farmacéutica que comprende (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida en forma sustancialmente cristalina junto con un vehículo

15 y/o excipiente farmacéutico.

- (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida en forma sustancialmente cristalina para usar en terapia.

20

- El uso de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida en forma sustancialmente cristali-

25 na para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que sufre de un estado clínico susceptible de mejora mediante un agente inhibidor del factor Xa.

- Un método para tratar a un paciente que sufre de un estado clínico susceptible de mejora mediante un agente inhibidor del factor Xa, que comprende administrar

30 una cantidad terapéuticamente efectiva de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida en forma sustancialmente cristalina.

Descripción de la invención

La forma sustancialmente pura de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-

oxopirrolidin-3-il}etenosulfonamida se puede obtener, como se describe más adelante, por cristalización en ciertas condiciones en forma de partículas con forma de agujas y/o varillas, de hasta 250 micrómetros de longitud. Así, en un primer aspecto de la invención se proporciona (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}etenosulfonamida sustancialmente cristalina en forma de cristales con forma de agujas. En otro aspecto de la invención, también se proporciona (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}etenosulfonamida sustancialmente cristalina en forma de cristales con forma de varillas. En otro aspecto de la invención, también se proporciona (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}etenosulfonamida sustancialmente cristalina en forma de una mezcla de cristales con forma de agujas y de cristales con forma de varillas. Preferiblemente, los cristales son de hasta 250 micrómetros de longitud. Sin embargo, se apreciará que, en ciertas circunstancias, se pueden formar formas alternativas de cristales. Por lo tanto, se tiene que entender que todas tales formas alternativas de cristales están dentro del alcance de la presente invención.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "con forma de aguja" quiere decir un prisma semejante a una aguja. Esta forma también se conoce como "acicular". Preferiblemente, los cristales con forma de agujas son de hasta 250 micrómetros de longitud.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "con forma de varilla" quiere decir un cristal con forma de pala o espátula. En otras palabras, una forma acicular aplanada. Preferiblemente, los cristales con forma de varilla son de hasta 400 micrómetros de longitud. Más preferiblemente, los cristales con forma de varilla son de hasta 250 micrómetros de longitud.

La (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}eteno-

sulfonamida sustancialmente cristalina tiene un inicio del punto de fusión de 163-165°C. Por tanto, en otro aspecto de la invención se proporciona (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-

5 oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida en forma sustancialmente cristalina que tiene un inicio del punto de fusión medido por DSC ($\pm 0,5^\circ\text{C}$) de: 160°C o mayor, preferiblemente en el intervalo de 161-167°C, más preferiblemente en el intervalo de 163-165°C.

10 Una muestra de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida sustancialmente cristalina, preparada como se describe posteriormente en la presente memoria, dio los patrones de difracción de rayos X en polvo de la figura 15 1 y la figura 2. El patrón de difracción de rayos X es único de la forma cristalina. La forma sustancialmente cristalina exhibe un patrón de difracción con una única serie de picos de difracción que se pueden expresar en ángulos 2 theta ($^\circ$), distancias interplanares d ($\text{\AA}$) y/o intensidades 20 relativas de picos.

Los ángulos de difracción 2 theta y los correspondientes valores de las distancias interplanares d justifican las posiciones de varios picos en el patrón de difracción de rayos X. Los valores de las distancias interplanares d 25 se calculan con ángulos 2 theta observados y la longitud de onda $\text{K}\alpha 1$ del cobre usando la ecuación de Bragg. En función del difractómetro específico empleado y de la técnica de preparación de muestras del analista son de esperar ligeras variaciones de las distancias interplanares d y de los ángulos 2 theta observados. Es de esperar una variación mayor 30 de las intensidades relativas de los picos. La identificación de la forma exacta del cristal de un compuesto debe basarse principalmente en las distancias interplanares d o en los ángulos 2 theta observados con una menor importancia 35 puesta en las intensidades relativas de los picos. Para identificar la (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-

il)etenosulfonamida sustancialmente cristalina, el pico característico del ángulo 2 theta se produce a $18,3 \pm 0,1$ grados, o una distancia interplanar de $4,8 \pm 0,1$ Å. En un aspecto de la invención, el pico característico del ángulo
5 2 theta se produce a 18,39 grados, o una distancia interplanar de 4,82 Å.

Aunque un experto en la técnica puede identificar la (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)eteno-
10 sulfonamida sustancialmente cristalina a partir de los picos característicos de los ángulos 2 theta a $18,3 \pm 0,1$ grados, por ejemplo 18,39 grados, en algunas circunstancias, para la identificación de la (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-
15 oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida sustancialmente cristalina puede ser deseable confiar en múltiples ángulos 2 theta o múltiples distancias interplanares d. La (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida sustancial-
20 mente cristalina también se puede identificar mediante la presencia de múltiples picos característicos a ángulos 2 theta que incluyen dos, tres o todos los cuatro ángulos 2 theta que son razonablemente característicos de esta forma cristalina particular. Estos picos se producen en las siguientes posiciones, expresadas en ángulos 2 theta ($\pm 0,1$ grados): 9,1-9,2, 16,0-16,1, 18,0-18,2, 18,3-18,4 grados. En una realización, para identificar la (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida sustancialmente cristalina se emplea al menos uno de los ángulos 2 theta prece-
30 dentes.

En un aspecto particular de la invención, los picos se producen en las siguientes posiciones, expresadas en ángulos 2 theta ($\pm 0,1$ grados): 9,21, 13,79, 16,11, 18,11,
35 18,39 grados. Para identificar la (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-

oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida sustancialmente cristalina al menos se emplea uno, preferiblemente dos, más preferiblemente 3, incluso más preferiblemente 4, mucho más preferiblemente 5, de los ángulos 2 theta precedentes.

5 En otro aspecto particular de la invención, los picos se producen en las siguientes posiciones, expresadas en ángulos 2 theta ($\pm 0,1$ grados): 9,1, 16,0, 18,0, 18,3 grados. Para identificar la (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-
10 [(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida sustancialmente cristalina al menos se emplea uno, preferiblemente dos, más preferiblemente 3, mucho más preferiblemente 4, de los ángulos 2 theta precedentes.

En cada una de las asignaciones de ángulos 2 theta y
15 distancias interplanares d anteriormente reportadas está presente cierto margen de error. El error en la determinación de las distancias interplanares d disminuye con el aumento del ángulo de barrido de difracción o la disminución de la distancia interplanar d. El margen de error en los
20 ángulos 2 theta precedentes es aproximadamente $\pm 0,1$ grados, preferiblemente $\pm 0,05$ grados, para cada una de las asignaciones de picos precedentes. El margen de error de los valores de las distancias interplanares d es aproximadamente $\pm 0,1$ Ångstrom, preferiblemente $\pm 0,05$ Ångstrom.

25 Puesto que en la asignación de los ángulos 2 theta y las distancias interplanares d es posible cierto margen de error, el método preferido de comparar los patrones de difracción de rayos X en polvo con el fin de identificar una forma cristalina particular es superponer el patrón de difracción de rayos X de la forma desconocida sobre el patrón
30 de difracción de rayos X en polvo de una forma conocida. Por ejemplo, un experto en la técnica puede superponer un patrón de difracción de rayos X en polvo de una forma no identificada de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-
35 metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida, obtenida usando los métodos descritos anteriormente en la presente memoria, sobre la figura 1 ó

47
47

la figura 2, y determinar fácilmente si el patrón de difracción de rayos X de la forma no identificada es sustancialmente el mismo que el patrón de difracción de rayos X en polvo de la (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida sustancialmente cristalina. Si el patrón de difracción de rayos X en polvo es sustancialmente el mismo que en la figura 1 ó la figura 2, la forma previamente desconocida se puede fácil y exactamente identificar como (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida sustancialmente cristalina.

Aunque los ángulos 2 theta o las distancias interplanares d son el método principal de identificar una forma cristalina particular, también puede ser deseable comparar las intensidades relativas de picos. Como se advirtió anteriormente, las intensidades relativas de picos pueden variar dependiendo del difractómetro específico empleado y de la técnica de preparación de muestras del analista. Las intensidades de picos se dan como intensidades relativas a la intensidad de pico del pico más intenso. Las unidades de intensidad de la representación gráfica de difracción de rayos X son cuentas/s. Las cuentas absolutas = cuentas/tiempo x tiempo de recuento = cuentas/s x 10 s.

Cuando se usa en la presente memoria, la expresión "forma sustancialmente cristalina" quiere decir que está sustancialmente exenta de la forma amorfa de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida. Por "sustancialmente exenta" se quiere decir que contiene menos que 50% de la forma amorfa, preferiblemente menos que 20% de la forma amorfa, más preferiblemente menos que 10% de la forma amorfa, más preferiblemente menos que 5% de la forma amorfa, incluso más preferiblemente menos que 2% de la forma amorfa, mucho más preferiblemente menos que 1% de la forma amorfa.

Cuando se usa en la presente memoria, la expresión "forma sustancialmente amorfa" quiere decir la forma amorfa de la (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-eteno-
5 sulfonamida la cual puede contener hasta 10% de la forma cristalina de la (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-
etenosulfonamida, pero preferiblemente contiene menos que 5% de la forma cristalina, más preferiblemente menos que 3%
10 de la forma cristalina, incluso más preferiblemente menos que 2% de la forma cristalina, mucho preferiblemente menos que 1% de la forma cristalina.

La (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-eteno-
15 sulfonamida contiene centros quirales (asimétricos), véase * en la fórmula (I). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y las mezclas de éstos están dentro del alcance de la presente invención. Preferiblemente, la estereoquímica es (S) en la posición 3 del
20 anillo de 2-oxopirrolidina. Preferiblemente, la estereoquímica es (S) en la posición 1 del grupo oxoetilo.

La presente invención también proporciona un método para la preparación de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-
25 il)-etenosulfonamida en forma sustancialmente cristalina, método que comprende la cristalización de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-etenosulfonamida en una disolución orgánica, opcionalmente en presencia de agua. En
30 general, la (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-etenosulfonamida se disuelve en un disolvente orgánico, por ejemplo un hidrocarburo aromático (por ejemplo, tolueno), un cicloalcano (por ejemplo, ciclohexano), un éster (por
35 ejemplo, acetato de etilo), un alcohol (por ejemplo, etanol, metanol o propan-2-ol), o una cetona (por ejemplo, acetona), preferiblemente, una cetona (por ejemplo, aceto-

na) o un cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexano), más preferiblemente ciclohexano, preferiblemente a temperatura elevada, por ejemplo 50-70°C, y, opcionalmente, se añade agua como contradisolvente. La cristalización se lleva a cabo reduciendo la temperatura de la disolución, preferiblemente entre temperatura ambiente y 0°C, más preferiblemente 0-5°C. En un aspecto preferido de la invención, los cristales de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-etenosulfonamida se aíslan por filtración.

Los métodos para la preparación de un material sustancialmente cristalino descritos en la presente memoria constituyen otro aspecto de la presente invención.

La (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-etenosulfonamida es un agente inhibidor del factor Xa y como tal es útil en el tratamiento de estados clínicos susceptibles de mejora por administración de un agente inhibidor del factor Xa. Tales estados clínicos incluyen enfermedades vasculares agudas tales como los síndromes coronarios agudos (por ejemplo, la prevención primaria y secundaria del infarto de miocardio y de la angina de pecho inestable y el tratamiento de secuelas protrombóticas asociadas con el infarto de miocardio o el fallo cardíaco), tromboembolia, cierre agudo de los vasos sanguíneos asociado con la terapia trombolítica y la angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), ataques isquémicos transitorios, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, oclusión arterial periférica, prevención del estrechamiento luminal de los vasos sanguíneos (restenosis) y la prevención de sucesos tromboembólicos asociados con la fibrilación atrial, por ejemplo, la apoplejía; tratamiento de la apoplejía isquémica; en la prevención de la trombosis y de complicaciones en pacientes genéticamente predispuestos a la trombosis arterial o a la trombosis venosa y en pacientes que tienen predisposición a la trombosis asociada a una enfermedad (por ejemplo, diabéticos del tipo 2); el tratamiento de la fi-

brosis pulmonar; el tratamiento de la metástasis tumoral; el tratamiento de las inflamaciones; aterosclerosis; enfermedades neurodegenerativas tales como las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer; el síndrome de Kasabach Merritt; 5 el síndrome urémico hemolítico; la disfunción endotelial; como anticoagulantes de la sangre extracorpórea en, por ejemplo, diálisis, filtración de la sangre, by-pass, y almacenamiento de productos sanguíneos; y en el revestimiento de dispositivos invasores tales como prótesis, válvulas artificiales y catéteres, para reducir el riesgo de formación 10 de trombos.

Por consiguiente, un aspecto de la presente invención proporciona (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)- 15 etenosulfonamida en forma sustancialmente cristalina para usar en terapia médica, particularmente para usar en la mejora de un estado clínico en un mamífero, incluyendo un ser humano, para el que está indicado un agente inhibidor del factor Xa.

20 En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o la profilaxis de un mamífero, incluyendo un ser humano, que sufre de un estado clínico susceptible de mejora mediante un agente inhibidor del factor Xa, método que comprende administrar al sujeto una cantidad 25 efectiva de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-etenosulfonamida en forma sustancialmente cristalina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2- 30 morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-eteno-sulfonamida en forma sustancialmente cristalina, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de un estado clínico susceptible de mejora mediante un agente inhibidor del factor Xa.

35 Preferiblemente, el estado clínico susceptible de mejora mediante un agente inhibidor del factor Xa se selecciona del tratamiento de enfermedades vasculares agudas ta-

les como la trombosis coronaria (por ejemplo, el infarto de miocardio y la angina de pecho inestable), tromboembolia, cierre agudo de los vasos sanguíneos asociado con la terapia trombolítica y la angioplastia coronaria transluminal percutánea, ataques isquémicos transitorios, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, oclusión arterial periférica, prevención del estrechamiento luminal de los vasos sanguíneos (restenosis) y la prevención de sucesos tromboembólicos asociados con la fibrilación atrial, por ejemplo, la apoplejía.

Más preferiblemente, el estado susceptible de mejora mediante el agente inhibidor del factor Xa se selecciona de la trombosis coronaria (por ejemplo, el infarto de miocardio y la angina de pecho inestable), embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, y la prevención de sucesos tromboembólicos asociados con la fibrilación atrial, por ejemplo, la apoplejía.

Se apreciará que la referencia al tratamiento incluye el tratamiento agudo o la profilaxis así como la mejora de síntomas establecidos.

Aunque es posible que, para usar en terapia, se pueda administrar la (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-eteno-sulfonamida en forma sustancialmente cristalina como materia prima, es preferible presentar el ingrediente activo como una formulación farmacéutica.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-etenosulfonamida en forma sustancialmente cristalina en asociación con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. El vehículo y/o excipiente tiene que ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no dañino para sus receptores.

Por consiguiente, la presente invención proporciona además una formulación farmacéutica que comprende E)-2-(5-

51
52

clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-etenosulfonamida en forma sustancialmente cristalina, en asociación con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. El vehículo y/o
5 excipiente tiene que ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no dañino para sus receptores.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo
10 (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-eteno-sulfonamida en forma sustancialmente cristalina en asociación con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable, para usar en terapia, y en particular en el trata-
15 miento de sujetos humanos o animales que sufren de un estado clínico susceptible de mejora mediante un agente inhibidor del factor Xa.

Mediante la presente invención, se proporciona además un procedimiento para la preparación de una composición
20 farmacéutica, procedimiento que comprende mezclar (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-etenosulfonamida en forma sustancialmente cristalina junto con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 La (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-eteno-sulfonamida en forma sustancialmente cristalina se puede formular para la administración oral, bucal, parenteral, tópica, rectal o transdérmica, o en una forma adecuada para
30 la administración por inhalación o insuflación (a través de la boca o de la nariz).

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con exci-
35 pientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes ligantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por

ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógenofos-
fato de calcio); agentes lubricantes (por ejemplo, esteara-
to de magnesio, talco o sílice); agentes desintegrantes
(por ejemplo, almidón de patata o almidón-glicolato de so-
5 dio); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de
sodio). Los comprimidos se pueden revestir por métodos bien
conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la
administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo,
disoluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar
10 como productos secos para su reconstitución con agua u
otros vehículos adecuados antes de su uso. Tales prepara-
ciones líquidas se pueden preparar por medios convenciona-
les con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como
agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, de-
15 rivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas);
agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o acacia); ve-
hículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, éste-
res aceitosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccio-
nados); y agentes conservantes (por ejemplo, p-
20 hidroxibenzoatos de metilo o propilo, o ácido sórbico).
Cuando se considere apropiado, las preparaciones también
pueden contener sales amortiguadoras del pH, agentes sabo-
rizantes, colorantes y edulcorantes.

Las preparaciones para la administración oral se pue-
25 den formular adecuadamente para dar una liberación contro-
lada del compuesto activo usando vehículos y/o excipientes
farmacéuticamente aceptables, por ejemplo hidroxipropilme-
tilcelulosa.

Para la administración bucal, las composiciones pueden
30 tomar la forma de comprimidos o grageas formuladas de una
manera convencional.

Los compuestos según la presente invención se pueden
formular para la administración parenteral por inyección,
por ejemplo por inyección por bolo o infusión continua. Las
35 formulaciones para inyectar se pueden presentar en una for-
ma de dosificación unitaria, por ejemplo en ampollas o en
recipientes de múltiples dosis, con un agente conservante

añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formulatorios tales como agentes de suspensión, de estabilización y/o de dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituir con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril exenta de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos según la presente invención se pueden formular para la administración tópica por insuflación o por inhalación. Ejemplos de tipos de preparación para la administración tópica incluyen pulverizaciones y aerosoles para usar en un agente inhalador o insuflador.

Para aplicación externa, se pueden formar polvos con la ayuda de cualquier base en polvo adecuada, por ejemplo lactosa, talco o almidón. Las composiciones para pulverizar se pueden formular como disoluciones o suspensiones acuosas, o como aerosoles suministrados desde depósitos presurizados, tales como inhaladores para dosificar las dosis, con el uso de un propulsante adecuado.

Los compuestos según la presente invención también se pueden formular en composiciones para administración rectal tales como supositorios o enemas contra la retención, por ejemplo, que contienen bases convencionales de supositorios tales como mantequilla de coco u otros glicéridos.

Además de las formulaciones previamente descritas, los compuestos también se pueden formular como una preparación depósito. Tales formulaciones que actúan durante largo tiempo se pueden administrar por implantación (por ejemplo, subcutánea, transcutánea o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos según la presente invención se pueden formular con materiales polímeros o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio de iones o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como sales escasamente solubles.

Según la presente invención, una dosis propuesta de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-eteno-sulfonamida en forma sustancialmente cristalina para administrar a un ser humano (de aproximadamente 70 kg de peso corporal) es de 0,1 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 500 mg del ingrediente activo por dosis unidad, expresada como peso de base libre. La dosis unidad se puede administrar, por ejemplo, de 1 a 4 veces por día. La dosis dependerá de la ruta de administración. Se apreciará que, dependiendo de la edad y del peso del paciente así como de la gravedad del estado clínico a tratar, puede ser necesario hacer variaciones rutinarias de la dosificación. La dosificación también dependerá de la ruta de administración. La dosis precisa y la ruta de administración quedarán finalmente a la discreción de médico o el veterinario que atiende.

La (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-eteno-sulfonamida en forma sustancialmente cristalina también se puede usar en combinación con otros agentes terapéuticos. En otro aspecto, la invención proporciona así una combinación que comprende (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-etenosulfonamida en forma sustancialmente cristalina junto con otro agente terapéutico.

Cuando la (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-eteno-sulfonamida en forma sustancialmente cristalina se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado enfermizo, la dosis de cada compuesto puede diferir de la de cuando el compuesto se administra solo. Las dosis apropiadas serán fácilmente apreciadas por los expertos en la técnica. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para usar en el tratamiento variará con la naturaleza del estado clínico que se trata y con la edad y estado clínico del paciente, y finalmente quedará a la discreción del médico o veterinario

que atiende. La (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-etenosulfonamida en forma sustancialmente cristalina se puede usar en combinación con otros fármacos antitrombóticos (tales como agentes inhibidores de la trombina, antagonistas de los receptores del tromboxano, agentes miméticos de la prostaciclina, agentes inhibidores de la fosfodiesterasa, agentes antagonistas del fibrinógeno, fármacos trombolíticos tales como el agente activador tisular del plasminógeno y la estreptoquinasa, fármacos antiinflamatorios no esteroidales tales como la aspirina, y semejantes), agentes antihipertensores (tales como agentes inhibidores de la enzima que convierte la angiotensina, agentes antagonistas de los receptores de la angiotensina-II, agentes inhibidores ACE/NEP, agentes β -bloqueantes, agentes bloqueantes de los canales del calcio, agentes inhibidores PDE, agentes bloqueantes de la aldosterona), agentes antiateroscleróticos/dislipidémicos (tales como los agentes inhibidores de la HMG-CoA reductasa) y agentes antiarrítmicos.

Las combinaciones anteriormente referidas se pueden convenientemente presentar para usar en forma de una formulación farmacéutica y, así, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se definió anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden otro aspecto de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas mediante cualquier ruta conveniente.

Cuando la administración es secuencial, se puede administrar primero el agente inhibidor del factor Xa o el segundo agente terapéutico. Cuando la administración es simultánea, la combinación se puede administrar en la misma o diferente composición farmacéutica.

Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos tienen que ser estables y compatibles uno con otro y con los otros componentes de la

formulación. Cuando se formulan separadamente, se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, convenientemente de tal manera que sea conocida en la técnica para tales compuestos.

5 Ahora, la presente invención se ilustrará adicionalmente mediante los ejemplos que la acompañan los cuales no se debe pretender que de ninguna manera limitan el alcance de la invención.

10 Todas las publicaciones, que incluyen pero no se limitan a las patentes y solicitudes de patentes, citadas en esta memoria descriptiva se incorporan a la presente memoria por referencia como si cada publicación individual estuviera específica e individualmente indicada para incorporarse por referencia a la presente memoria como si expusiera
15 ra completamente.

Ejemplos

Abreviaciones

20	API	Ingrediente farmacéuticamente activo
	DCM	Diclorometano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
	GC	Cromatografía de gases
25	LOD	Pérdida por secado
	PAR	Relación pico/área

Compuesto intermedio 1

30 N-[(Benciloxi)carbonil]-L-metionil-L-alaninato de terc-butilo

Se disolvió L-metionina Z-protegida (10 g) en DMF (200 ml) y se añadió hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (8,13 g), seguido por HOBT (5,72 g) y trietilamina (19,7 ml). La mezcla se agitó durante 1 h, a
35 continuación se añadió el éster de terc-butilo de la L-alanina (7,7 g) y se continuó la agitación durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se repartió entre

éter dietílico y agua. La fase orgánica separada se lavó con ácido clorhídrico (1M), disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (11,9 g) como un aceite naranja que cristalizó tras mantenerlo en reposo.

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 411.

Compuesto intermedio 2

10 (2S)-2-((3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo

Se trató una disolución del compuesto intermedio 1 (11,9 g) en acetona (75 ml) con yoduro de metilo (18 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un sólido naranja que se disolvió en acetonitrilo (200 ml). Se añadió resina Dowex (forma OH^-) (19,42 g) y la mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y la resina se lavó con acetato de etilo. 15 El filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en BlotageTM (eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 3:2) para dar el compuesto del título (2,92 g) como un aceite incoloro.

25 Espectro de masas: encontrado: MH^+ 363.

Compuesto intermedio 3

Ácido (2S)-2-((3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

30 Se disolvió el compuesto intermedio 2 (0,5 g) en DCM (7 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (4,7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y, a continuación, se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,423 g) como un aceite incoloro que cristalizó después de someterse a destilación azeotrópica con tolueno. 35

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 307.

Compuesto intermedio 4(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il-carbamato de bencilo

Se disolvió el compuesto intermedio 3 (84,5 g) en DMF
5 (2 l) y se añadió tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (161 g), seguido por N,N-diisopropiletilamina (92 ml) y morfolina (46 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2,5 h, y se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La
10 mezcla se agitó durante 15 min, y a continuación se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con cloruro de litio (10% en peso), seguido por bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica se secó (sobre sulfato de sodio) y se concentró a presión
15 reducida para dar el compuesto del título (65 g) como un sólido amarillo.

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 376.

Compuesto intermedio 5

20 (3S)-3-amino-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-pirrolidin-2-ona

Se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h una mezcla del compuesto intermedio 4 (20 g), paladio al 10% sobre carbono (2 g) y etanol (1,3 l). La mezcla de re-
25 acción se filtró a través de CeliteTM y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (12,3 g) como un aceite blanco pálido.

¹RMN (D₄MeOH): δ 5,05 (1H, dd), 3,59 (9H, m), 3,37 (2H, m), 2,42 (1H, m), 1,75 (1H, m), 1,30 (3H, d) ppm.

30

Compuesto intermedio 6Hidrocloreuro de (3S)-3-amino-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-pirrolidin-2-ona

Se añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono
35 humectado con 50% de agua (100 mg, 2% en peso) a una suspensión del compuesto intermedio 4 (5 g, 0,013 moles, 1 equivalente) en etanol (75 ml) y ácido clorhídrico (2,2 ml,

0,026 moles, 2 equivalentes). La suspensión se agitó a temperatura ambiente a aproximadamente 1,03-1,37 atm, durante aproximadamente 3 horas. La mezcla se filtró a través de celite. La torta se lavó con acetonitrilo (2 x 30 ml). El
 5 filtrado contenía hidrocloreuro de (3S)-3-amino-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-pirrolidin-2-ona (rendimiento asumido, 100%).

Ejemplo 1

10 (E)-2-(5-Clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-eteno-
sulfonamida (método 1)

A una disolución del compuesto intermedio 5 (1,49 g) en acetonitrilo anhidro (750 ml) se añadieron cloruro de
 15 (E)-2-(5-clorotien-2-il)etenosulfonilo (16,5 g) en acetonitrilo (250 ml) y piridina (11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se
 20 concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre cloroformo y una mezcla 1:1 de ácido clorhídrico (2 M) y agua. La capa orgánica se lavó con una mezcla 1:1 de bicarbonato de sodio saturado y agua, y salmuera. La capa orgánica se aisló, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se
 25 concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (19,3 g) como un sólido blanco (forma sustancialmente amorfa).

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 448.

HPLC. Tiempo de retención, 2,99 min.

30 ^1RMN (CDCl_3): δ 7,48 (1H, d), 7,08 (1H, d), 6,90 (1H, d), 6,55 (1H, d), 5,12 (1H, br.d), 5,06 (1H, q), 3,96 (1H, m), 3,70-3,48 (9H, m), 3,35 (1H, m), 2,62 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,34 (3H, d) ppm.

35 Cristalización del compuesto del ejemplo 1

El compuesto del ejemplo 1 (33,3 g) se disolvió en acetona (350 ml) a 55°C, mientras se agitaba en atmósfera

61
6

de nitrógeno. Se añadió agua (780 ml) gota a gota y en porciones durante 3,5 h, durante las cuales la disolución comenzó a tomar un aspecto turbio. Se eliminó el calor y se dejó que la disolución alcanzara la temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante otras 18h en ausencia de luz. La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua fría (200 ml) y a continuación se secó a vacío a 30°C durante 24 h, para dar el compuesto del título como un sólido blanco sustancialmente cristalino.

El material sustancialmente cristalino obtenido se usó como semilla para iniciar la cristalización en un procedimiento de cristalizaciones repetidas (como se describió anteriormente) en el que la semilla se añadió después de eliminar el calor para dar el compuesto del título (29,2 g) como un sólido blanco sustancialmente cristalino.

Punto de fusión (DSC): inicio de la fusión, 163 a 165°C.

El sólido sustancialmente cristalino existe predominantemente como partículas con forma de agujas y de varillas, de hasta 250 micrómetros de longitud, que forman aglomerados sueltos.

El patrón de difracción de rayos X en polvo del compuesto cristalino que se muestra en la figura 1 se obtuvo usando los ajustes mostrados en la tabla 1. La tabla 2 lista los datos de los picos característicos.

Tabla 1(a). Condiciones de medida y detalles del instrumento XRPD

Faabricante	Philips Analytical X-Ray B.V. Holanda
Tipo de difractómetro	PW3040
Serie	DY667
Tubo del ánodo	Cu
Labda alfa 1	1,54056
Labda alfa 2	1,54439
Relación alfa 21	0,50000
Ranura de divergencia	Programa Div. Slit
Ranura receptora	Programa Div. Slit
Se usa Monocromador	SI
Voltaje del generador	40 kV
Corriente del tubo	50 mA
Intervalo de ángulos dato ($^{\circ}2\theta$)	2,0000-45,0000
Tamaño del paso de barrido ($^{\circ}2\theta$)	0,020
Tipo de barrido	Continuo
Tiempo de paso de barrido	1,00 segundos

5 Tabla 1(b). Condiciones de medida y detalles del instrumento DSC para medir el inicio de la fusión

Instrumento	Fabricante/Modelo	TA Instruments/DSC2920
	Serie n°	M2920-234
Método	Pretratamiento de la muestra	Ninguno
	Identidad del gas de purga/caudal	Nitrógeno/20 ml.min ⁻¹
	Tipo de copela de muestras	Aluminio con agujero pequeño
	Velocidad de calentamiento	10°C.min ⁻¹
	Intervalo de temperatura	Ambiente a 300°C

El inicio de la fusión del material sustancialmente cristalino es 163-165°C.

Microscopía

- 5 Partículas descritas como cristales con forma acicular o de varilla de hasta 400 micrómetros de longitud.

10 Tabla 2. Datos de los picos XRPD de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-etenosulfonamida en forma sustancialmente cristalina (ejemplo 1); caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene, pero no está limitado a, los picos de la tabla 2

Ángulo (°2θ)	D K-alfa1 (Å)	Intensidad relativa (%)
4,65	18,98	0,9
8,67	10,19	0,69
9,21	9,59	17,5
9,55	9,26	1,1
10,82	8,17	3,2
12,41	7,13	3,4
12,71	6,96	1,0
13,79	6,42	11,6
14,38	6,16	3,2
15,19	5,83	0,7
16,11	5,50	13,2
16,64	5,32	5,8
16,80	5,27	6,7
17,27	5,13	2,5
18,11	4,89	16,8
18,39	4,82	100,0
18,90	4,69	2,7
19,57	4,53	2,3
20,25	4,38	3,7
20,62	4,30	3,1
21,14	4,20	4,0
21,95	4,05	2,6
22,37	3,97	9,6

Ejemplo 2

(E)-2-(5-Clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-eteno-
sulfonamida (método 2)

5 La estequiometría de las materias primas y de los re-
activos, y los volúmenes (vol) de los disolventes usados se
calcularon sobre la base de la cantidad de hidrocloreto de
(S)-3-amino-1-[(S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-
pirrolidin-2-ona, que se asumió de un rendimiento del 100%
10 a partir del compuesto intermedio 5.

Se cargó en el reactor hidrocloreto de (S)-3-amino-1-
[(S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-pirrolidin-2-ona
(1,0 eq.) (compuesto intermedio 6) en etanol y piridina (3
volúmenes), y a continuación se concentró a vacío por deba-
15 jo de 40°C hasta aproximadamente 3 volúmenes. Se añadieron
10 volúmenes de acetonitrilo, y a continuación la disolu-
ción se concentró a vacío por debajo de 40°C hasta aproxi-
madamente 3 volúmenes. Se repitieron la adición y concen-
tración de acetonitrilo (4 ciclos) hasta que la concentra-
20 ción aceptable de etanol estuvo por debajo de 0,1% en peso
(análisis de etanol por GC). La muestra para GC se tomó en-
tre los ciclos 4° y 5°, después de la adición de 10 vol de
acetonitrilo.

Los volúmenes de disolución de hidrocloreto de (S)-3-
25 amino-1-[(S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-pirrolidin-
2-ona se ajustaron a aproximadamente 13 volúmenes con ace-
tonitrilo (aproximadamente, piridina 3 vol; acetonitrilo,
10 vol) a temperatura ambiente. Se cargó en el reactor clo-
ruro de (E)-2-(5-clorotiofen-2-il)etenosulfonilo (1,0-1,4
30 eq) como sólido en una porción. La mezcla se agitó a tempe-
ratura ambiente hasta que la reacción se completó, monito-
rizando por HPLC (nota: la reacción se consideró completa
cuando el análisis por HPLC mostró que la relación de (E)-
2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-
35 il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-etenosulfonamida : clo-
ruro de (E)-2-(5-clorotiofen-2-il)-etenosulfonilo (más áci-
do de cloruro de (E)-2-(5-clorotiofen-2-il)-etenosulfonilo)

65
65

fue mayor que 86:14 PAR). Se añadió acetato de butilo (15 vol) a la mezcla de reacción. Los disolventes se separaron por destilación a vacío por debajo de 70°C hasta aproximadamente 12-13 vol. Se añadió agua (10 vol) y se agitó a
5 aproximadamente 70°C durante 30-60 min para asegurar que todos los materiales oleosos se disolvieran. La mezcla se dejó sedimentar durante aproximadamente 30 min y se separó. La fase orgánica se lavó con agua (5 vol) a 60-70°C. Las
10 fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de butilo (15 vol) a aproximadamente 60°C. Las fases orgánicas combinadas se filtraron a 50-60°C (API final) y a continuación se concentraron a aproximadamente 10 vol a vacío y a menos que 80°C. Durante la concentración se separaron sólidos por precipitación. La suspensión se enfrió a temperatura
15 ambiente. Se añadió ciclohexano (10 vol, filtrado) y la suspensión se mantuvo durante 4-24 h. El sólido se filtró y se lavó con ciclohexano (10 vol, filtrado). El producto se secó a 60-70°C a vacío hasta peso consistente o LOD < 0,5% a 125°C durante 5 min, para dar un sólido blanco apagado.
20 Intervalo de rendimientos observado: 60-70%.

Cristalización del compuesto del ejemplo 2

Se suspendió (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-
25 etenosulfonamida (29,25 g) en n-propanol (225 ml, 7,5 volúmenes). La suspensión se calentó a 75°C. A continuación, la disolución se filtró en caliente. Se añadió ciclohexano (225 ml, 7,5 volúmenes) y la mezcla se calentó a reflujo (74°C). A continuación, la disolución se enfrió hasta alrededor de 65°C y se añadieron semillas (0,2% en peso en ciclohexano). La suspensión resultante se mantuvo a 65°C durante 30 minutos después del inicio de la cristalización. El contenido se enfrió a 0-5°C (velocidad de refrigeración, 0,5°C/min). La suspensión se agitó a 0-5°C durante 1 hora y
35 se filtró a vacío. A continuación, la torta se lavó con ciclohexano (150 ml, 5,0 volúmenes) y se colocó en un horno de vacío (60°C/25 mm de Hg) para secarla hasta peso cons-

tante. El peso de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-etenosulfonamida fue 24,7 g (85%). Intervalo de rendimientos observado en tanto por ciento: 85-90% de un sólido amarillo ligero.

Tabla 3. Condiciones de medida y detalles del instrumento XRPD

Fabricante	Philips Analytical
Tipo de difractómetro	Difractómetro X'Pert Pro MPD
Tipo de detector	X'Celerator RTMS (muticintas en tiempo real)
Tubo del ánodo	Cu
Labda alfa 1 (Å)	1,54056
Labda alfa 2 (Å)	1,54439
Relación alfa 21	0,50000
Óptica del rayo incidente	Ranuras fijas (apertura 0,5°), ranuras soller de 0,04 radianes, máscara de rayo de 10 mm)
Voltaje del generador (kV)	40
Corriente del tubo (mA)	40
Intervalo de ángulos dato ($^{\circ}2\theta$)	2,0-40,0
Tamaño del paso de barrido ($^{\circ}2\theta$)	0,017
Tipo de barrido	Continuo
Tiempo de paso de barrido (s)	80
Rotación de la muestra (rpm)	25

10

15

67

5 Tabla 4. Datos de los picos XRPD de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-etenosulfonamida en forma sustancialmente cristalina (ejemplo 2); caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene, pero no está limitado a, los picos de la tabla 4

Ángulo (°2θ)	D K-alfa1 (Å)	Intensidad relativa (%)
4,5	19,5	21
8,6	10,3	22
9,1	9,7	38
9,4	9,4	28
10,7	8,3	53
12,3	7,2	34
12,6	7,0	16
13,7	6,5	17
16,0	5,5	66
16,6	5,3	86
16,7	5,3	77
17,2	5,2	27
18,0	4,9	81
18,3	4,8	100
19,5	4,6	19
20,2	4,4	31
20,5	4,3	18
21,9	4,1	19
22,3	4,0	27
22,9	3,9	19
23,1	3,8	20
23,5	3,8	22

REIVINDICACIONES

1. (E)-2-(5-Clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-eteno-
5 sulfonamida, en forma sustancialmente cristalina.

2. La forma sustancialmente cristalina según la reivindicación 1, en forma de cristales con forma de agujas.

10 3. La forma sustancialmente cristalina según la reivindicación 1, en forma de cristales con forma de varillas.

4. La forma sustancialmente cristalina según la reivindicación 1, en forma de una mezcla de cristales con forma de agujas y con forma de varillas.
15

5. La forma sustancialmente cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el punto de fusión es mayor que 160°C.
20

6. La forma sustancialmente cristalina según la reivindicación 1, que tiene un patrón de rayos X en polvo expresado en términos de ángulos 2 theta y obtenido con un difractómetro, en la que dicho patrón de rayos X en polvo
25 comprende ángulos 2 theta en una o más posiciones seleccionadas del grupo que consta de 9,1-9,2 ($\pm 0,1$), 16,0-16,1 ($\pm 0,1$), 18,0-18,2 ($\pm 0,1$), y 18,3-18,4 ($\pm 0,1$) grados.

7. La forma sustancialmente cristalina según la reivindicación 1, que tiene un patrón de rayos X en polvo expresado en términos de ángulos 2 theta y obtenido con un difractómetro, en la que dicho patrón de rayos X en polvo
30 comprende ángulos 2 theta en una o más posiciones seleccionadas del grupo que consta de 9,2 $\pm 0,05$, 13,79 $\pm 0,05$, 16,11 $\pm 0,05$, 18,11 $\pm 0,05$, y 18,39 $\pm 0,05$ grados.
35

8. La forma sustancialmente cristalina según la reivindicación 1, que tiene un patrón de rayos X en polvo expresado en términos de ángulos 2θ y obtenido con un difractómetro, en la que dicho patrón de rayos X en polvo
5 comprende ángulos 2θ en una o más posiciones seleccionadas del grupo que consta de $9,1 \pm 0,1$, $16,0 \pm 0,1$, $18,0 \pm 0,1$, y $18,3 \pm 0,1$ grados.

9. La forma sustancialmente cristalina según la reivindicación 1, para la cual los datos de difracción de rayos X se muestran en la tabla 2.

10. La forma sustancialmente cristalina según la reivindicación 1, para la cual los datos de difracción de rayos X se muestran en la tabla 4.

11. La forma sustancialmente cristalina según la reivindicación 1, para la cual el patrón de difracción de rayos X es como se muestra en la figura 1.

20

12. La forma sustancialmente cristalina según la reivindicación 1, para la cual el patrón de difracción de rayos X es como se muestra en la figura 2.

13. Un método para la preparación de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida en forma sustancialmente cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, método que comprende la cristalización de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida en una disolución orgánica, opcionalmente en presencia de agua.

14. Un método según la reivindicación 13, en el que la disolución orgánica se selecciona de: un hidrocarburo aro-

mático, un cicloalcano, un éster, un alcohol o una cetona, o una de sus mezclas.

15 15. (E)-2-(5-Clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-eteno-sulfonamida en forma sustancialmente cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para usar en terapia.

10 16. Una composición farmacéutica, que comprende (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-etenosulfonamida en forma sustancialmente cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, junto con un vehículo y/o excipiente
15 farmacéutico.

20 17. El uso de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-etenosulfonamida en forma sustancialmente cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que sufre de un estado clínico susceptible de mejora mediante un agente inhibidor del factor Xa.

25 18. Un método para tratar un paciente que sufre de un estado clínico susceptible de mejora mediante un agente inhibidor del factor Xa, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-etenosulfonamida en forma sustancialmente cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
30

RESUMEN

(E)-2-(5-Clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)eteno-

5 sulfonamida en forma sustancialmente cristalina, sus formulaciones farmacéuticas, procedimientos para prepararla, y su uso en medicina, particularmente su uso en la mejora de un estado clínico para el que está indicado un agente inhibidor del factor Xa.

10

15

20

25

30

35

71
72

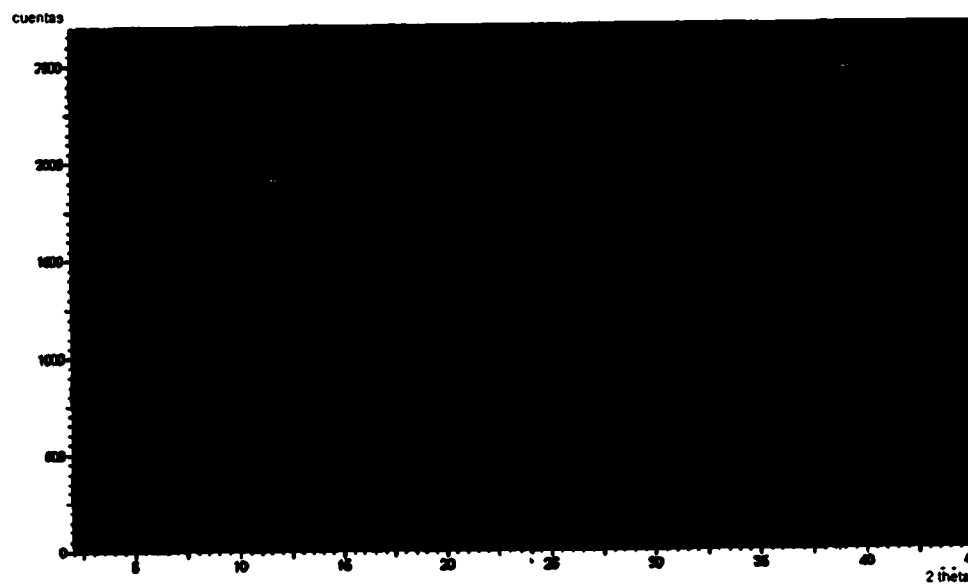


Figura 1. Difractograma de rayos X en polvo del compuesto del ejemplo 1 sustancialmente cristalino.

5

10

15

20

75
73

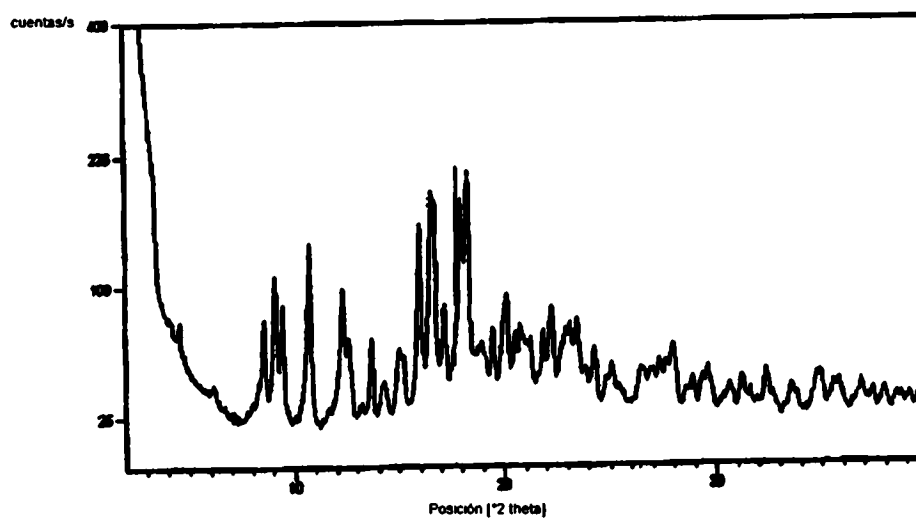


Figura 2. Difractograma de rayos X en polvo del compuesto del ejemplo 2 sustancialmente cristalino.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Regla 71.1)

De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:

BAKER, Suzanne, Jane
 GLAXOSMITHKLINE
 Corporate Intellectual Property CN9
 980 Great West Road
 Brentford, Middlesex TW8 9GS
 Gran Bretaña

Sello de recibido de GlaxoSmithKline Corporate Propiedad Industrial Brentford de fecha 4 de enero de 2005

Fecha de envío: 20/12/2004

Referencia del solicitante o representante: SJB/PG5042

No. de Solicitud Internacional: PCT/EP03/13800

Fecha de presentación internacional: 04/12/2003

Fecha de prioridad: 06/12/2002

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

1. Por la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional transmite adjunto a la presente el reporte de examen preliminar internacional y sus anexos, si existen, establecidos en la solicitud internacional.

2. Una copia del reporte y sus anexos, si los hay, serán transmitidos a la Oficina Internacional para dar comunicación a todas las Oficinas designadas.

3. Donde se requiera por cualquiera de las Oficinas designadas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del reporte (pero no de sus anexos) y transmitirá tal traducción a aquellas Oficinas.

4. RECORDATORIO

El solicitante deberá entrar en la fase nacional ante cada Oficina designada realizando ciertos actos (presentando traducciones y cancelando tarifas nacionales) dentro de 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o después en algunas Oficinas) (Artículo 39 (1)) (ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formulario PCT/IB/301).

Donde se deba presentar una traducción de la solicitud internacional ante una Oficina designada, la traducción deberá contener una traducción de cualquier anexo del reporte de

examen preliminar internacional. Es responsabilidad del solicitante preparar y presentar tal traducción directamente a cada Oficina designada.

Para más información con respecto a los plazos y requisitos de las Oficinas designadas, ver el Volumen II de la Guía del Solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), el cual estipula que los criterios de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) sirven meramente para propósitos del examen preliminar internacional y que "cualquier estado miembro puede aplicar criterios adicionales o diferentes para los propósitos de decidir si, en ese estado, los inventos reivindicados son patentables o no" (ver también Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden estar relacionados, por ejemplo, con excepciones a partir de la patentabilidad, requerimientos para permitir la divulgación, claridad y soporte para las reivindicaciones.

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea – Gitschiner Str. 103

D-10958 Berlin

Tel: +49 30 25901 - 0

Fax: +49 30 25901 - 840.

Funcionario Autorizado: Geier, A.

Tel: + 49 30 25901-706

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del solicitante o representante: SJB/PG5042
No. de Solicitud Internacional: PCT/EP03/13800
Fecha de presentación internacional: 04/12/2003
Fecha de prioridad: 06/12/2002
Clasificación Internacional de Patentes: C07D409/12
Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de 7 hojas, incluyendo esta cubre hoja.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones, y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contengan rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos constan de _____ hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones con relación a los siguientes ítems:

- I. ☒ Base para el reporte
- II. ☐ Prioridad
- III. ☒ Ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.
- IV. ☐ Falta de unidad inventiva
- V. ☒ Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración.
- VI. ☐ Ciertos documentos citados
- VII. ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII. ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 16/06/2004

Fecha de elaboración de este reporte: 20/12/2004

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea – Gitschiner Str. 103

D-10958 Berlin

Tel: +49 30 25901 - 0

Fax: +49 30 25901 - 840.

Funcionario Autorizado: Frelon, D.

Tel: + 49 30 25901-312

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/13800

I. Base del reporte

1. Con respecto a los **elementos** de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo, entregadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14, son referidas en este reporte como “presentadas originalmente” y no están anexadas al presente puesto que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas:

1-20 tal como se presentó originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-18 tal como se presentó originalmente

Dibujos,

1-2 tal como se presentó originalmente

2. Con respecto al **idioma**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el siguiente idioma: , el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1(b)).
- ☐ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier **secuencia nucleótida y/o de amino ácidos** divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue realizado con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional por escrito.

- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma electrónica
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad por escrito
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma electrónica
- ☐ Ha sido suministrada la declaración donde indica que el listado suministrado de secuencias escrito no va más allá de la divulgación encontrada en la solicitud internacional tal como se presentó
- ☐ Ha sido suministrada la declaración que indica que la información registrada en forma electrónica es idéntica al listado de secuencias escrito.

4. Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, hojas:

5. Este reporte ha sido establecido como si no estuvieran hechas las enmiendas, puesto que se consideró que iban más allá de la divulgación tal como se presentó (Regla 70.2(c)).

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe referirse al ítem 1 y estar adjunto a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. Ninguna formulación de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, tener nivel inventivo (no ser obvio), o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas con respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ reivindicaciones Nos. 1-18

puesto que:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 18 se relacionan con el siguiente tema el cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver página adjunta

- ☐ la descripción, reivindicaciones, o dibujos (indique elementos en particular a continuación) o tales reivindicaciones Nos. están tan ambiguas que ninguna opinión significativa pudo formularse (especifique):

☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones No. están tan inapropiadamente soportadas que no se pudo formar una opinión significativa.

☒ no se ha establecido ninguna búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen preliminar internacional significativo no puede efectuarse debido a que el listado de secuencias nucleótidas y/o de amino ácidos no cumple con el estándar suministrado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ la forma escrita no ha sido suministrada o no cumple con el estándar

☐ la forma electrónica no ha sido suministrada o no cumple con el estándar

V. Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-18
	No: Reivindicaciones

Nivel Inventivo (NI)	Si: Reivindicaciones
	No: Reivindicaciones 1-18

Aplicación Industrial (AI)	Si: Reivindicaciones 1-17
	No: Reivindicaciones

2. Anterioridades y explicaciones

ver hoja adjunta.

80

**REPORTE DE EXÁMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
- HOJA SEPARADA**

Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/13800

Re Sección III

La Reivindicación 18 se dirige a métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia al igual que a métodos de diagnóstico. Se refiere a materia considerada por esta Autoridad que está cubierta por las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia, no se formulará opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de esta reivindicación (Artículo 34 (4) (a)(i) PCT).

Bajo los términos de la Regla 39.1 (iv) PCT, no se requirió el ISA para llevar a cabo la búsqueda de dichas reivindicaciones, pero tal como se indica en el ISR, la búsqueda se llevó a cabo y se basó en los efectos alegados de los compuestos. De manera similar, no se requiere el IPEA (el cual es el ISA) para llevar a cabo el examen preliminar internacional de dichas reivindicaciones, pero así como para el ISR, el IPER se basará en los efectos alegados de los compuestos (Regla 67.1 (iv) PCT).

Re Sección V

1. Documentos citados

- D1: WO 02/100830 A (SHAH GITA PUNJABHAI; YOUNG ROBERT JOHN (GB); SENGHER STEFAN (GB); CHAN) 19 de Diciembre de 2002 - documento intermedio
- D2: WO 02/100886 A (SHAH GITA PUNJABHAI; YOUNG ROBERT JOHN (GB); SENGHER STEFAN (GB); CHAN) 19 de Diciembre de 2002 - documento intermedio

2. Novedad

Los documentos intermedios D1 y D2 son relevantes para los propósitos de las Reglas 33.1 c, 64.3 y 70.10 PCT, pero debido a la prioridad, los documentos no están disponibles en el momento del establecimiento de la opinión escrita, estos no se pueden tener en cuenta. Esto se basa en la suposición de que todas las reivindicaciones disfrutan de derechos de prioridad a partir de la fecha de radicación, del (los) documento(s) de la prioridad. Si posteriormente ocurre que esta suposición no es correcta, el documento intermedio en el Reporte de Búsqueda Internacional (ISR) podría convertirse relevante con el fin de avalar si las reivindicaciones satisfacen el criterio manifestado en el Artículo 33(1) PCT.

Si la fecha de prioridad no es válida para la materia reivindicada completa, este documento puede convertirse en arte previo relevante en una posible fase regional/nacional.

Nótese que el compuesto de fórmula el cual está dada en la reivindicación principal está divulgada en D1 (ejemplo 61) y en D2 (ejemplo 386), en particular como un "sólido blanco".

La forma no cristalina parece haber sido divulgada previamente de manera específica.

El solicitante ha demostrado que el compuesto en cuestión puede ser cristalizado utilizando un método proporcionado. Una persona medianamente versada en el arte conoce usualmente que los compuestos cristalizables pueden formar varios tipos de cristales dependiendo de los métodos de obtención (la "forma" aguja- o forma de tablilla- es un aspecto macroscópico que no es siempre necesario -a menos que sea contrariamente demostrado- característica de un tipo de cristal). Por lo tanto, el cristal obtenido no es "cualquier" cristal sino un tipo particular definido y reconocido por características físicas específicas tal como se muestra en su patrón de difracción de polvo de Rayos X en condiciones particulares de procesamiento, especialmente el aparato.

Estas condiciones pertenecen a una definición propia del cristal y deberían ser complementadas en la reivindicación principal. Adicionalmente, se menciona que el término "sustancialmente" como aparece, afecta el criterio esencial de la materia

reivindicada, es decir, se requiere que la forma cristalina no sea ambigua. Existe un soporte claro en la descripción.

3. Nivel inventivo

3.1 El problema subyacente en la presente solicitud era proveer una forma cristalina de un agente inhibidor del Factor Xa reivindicado en una solicitud de patente intermedia.

3.2 Esta es parte de la rutina usual (conocimiento general) de una persona medianamente versada en el arte de buscar y obtener formas cristalinas de compuestos conocidos, especialmente de medicamentos, debido a las ventajas que se pueden esperar para su almacenamiento o administración (biodisponibilidad, formulación de la medicina, etc).

No se menciona nada en el arte previo sobre algún prejuicio que hubiera prevenido a la persona medianamente versada en el arte a hacer un cristal a partir de un compuesto de fórmula conocida en forma sólida. Tampoco se hace mención sobre algún efecto particular y sorprendente (posiblemente una ventaja no esperada) alcanzado por la presente "forma sustancialmente cristalina" reivindicada de manera inespecífica. Por el contrario, la especificación del cristal por sus características fisicoquímicas podría permitir identificar el producto de forma no ambigua de manera tal que podría no ser considerada directamente derivable de la enseñanza del conocimiento general de las personas versadas en el arte. Dichas características distintivas especificadas constituyen de hecho el efecto inesperado requerido para el reconocimiento del nivel inventivo.

82
PCT

To:

BAKER, Suzanne, Jane
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property CN9
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
GRANDE BRETAGNE

GlaxoSmithKline
Corporate IP
Received at BRENTFORD

- 4 JAN 2005

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

20.12.2004

Applicant's or agent's file reference
SJB/PG5042

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP 03/13800

International filing date (day/month/year)
04.12.2003

Priority date (day/month/year)
06.12.2002

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office - Gitschiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Authorized Officer

Geier, A

Tel. +49 30 25901-706



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference SJB/PG5042	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/EP 03/13800	International filing date (day/month/year) 04.12.2003	Priority date (day/month/year) 06.12.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D409/12		
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

1.	This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2.	This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.
3.	This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the opinion - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 16.06.2004	Date of completion of this report 20.12.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Authorized Officer Frelon, D Telephone No. +49 30 25901-312

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/13800**

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-20 as originally filed

Claims, Numbers

1-18 as originally filed

Drawings, Sheets

1-2 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP 03/13800

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 18

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 18 with regards to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 18 with regards to industrial applicability

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-18
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-18
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-17
	No: Claims	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/13800**

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Claim 18 is directed to methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy as well as diagnostic methods. It relates to a subject-matter considered by this authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claims (Article 34 (4) (a)(i) PCT).

Under the terms of Rule 39.1(iv) PCT, the ISA was not required to carry out a search of such claims, but as indicated in the ISR, the search was carried out and based on the alleged effects of the compounds. Similarly, the IPEA (which is the ISA) is not required to carry out an International preliminary examination of such claims, but as for the ISR, the IPER will be based on the alleged effects of the compounds (Rule 67.1 (iv) PCT).

Re Item V

1. Cited documents

- D1: WO 02/100830 A (SHAH GITA PUNJABHAI ; YOUNG ROBERT JOHN (GB);
SENGER STEFAN (GB); CHAN) 19 December 2002 - intermediate document
D2: WO 02/100886 A (SHAH GITA PUNJABHAI ; YOUNG ROBERT JOHN (GB);
SENGER STEFAN (GB); CHAN) 19 December 2002 - intermediate document

2. Novelty

The intermediate documents D1 and D2 are relevant for the purposes of Rules 33.1 c, 64.3 and 70.10 PCT, but since the priority documents are not available at the time of establishing the written opinion, they are cannot be taken into account. It is based on the assumption that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document(s). If it later turns out that this assumption is not correct, the intermediate document in the International Search Report (ISR) could become relevant in order to assess whether the claims satisfy the criteria set forth in Article 33(1) PCT.

If the priority date is not valid for the complete claimed subject-matter, this document may

become relevant prior art in a possible regional/national phase.

Note that the compound the formula of which is given in the main claim is disclosed in D1 (example 61) and D2 (example 386), in particular as a "white solid".

No crystalline form appears to have been specifically previously disclosed.

The applicant has shown that the compound in question can be crystallized by using a given method. It is usually known by the skilled person that crystallizable compounds may form various crystal types depending on the methods of obtention (the "form" needle- or lath-shape- is a macroscopic aspect which is not always necessarily -unless contrarily proved- characteristic of a crystal type). The crystal obtained is therefore not "any" crystal but a particular type defined and recognized by specific physical characteristics as shown by an X-ray powder diffraction pattern in particular processing conditions, especially the apparatus.

These conditions belong to a proper crystal definition and should be supplemented in the main claim. It is additionally mentioned that the term "substantially" as it affects the essential criterion of the claimed subject-matter, *i.e.* the crystalline form, requires to be unambiguous. A clear support exists in the description.

3. Inventive step

3.1 The problem underlying the present application was to provide a crystalline form of a Factor Xa inhibiting agent claimed in an intermediate patent application.

3.2 It belongs to the usual routine (general knowledge) of the skilled person to look for and obtain crystalline forms of known compounds, especially medicaments, because advantages can be expected for their storage or their dispensing (biological availability, medicine formulation, etc).

Nothing is said in the prior art that any prejudice would have prevent the skilled person from making a crystal starting from a compound known in solid form. Neither is said which particular and surprising effect (possibly an unexpected advantage) is brought by the presently claimed unspecific "substantially crystalline form". On the contrary, the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/13800

specification of the crystal by its physico-chemical characteristics would allow to identify the product unambiguously in such a way that it could not be considered as directly derivable from the teaching of the general knowledge of skilled persons. These so specified distinguishing features constitute in fact the unexpected effect required for the acknowledgment of an inventive step.

Direct line: +44 20 8047 4383
Fax: +44 20 8047 6894

URGENT



GlaxoSmithKline

25 MAY 2005

Our Ref: SJB/PG5042/WO

BY COURIER

The International Bureau of World Intellectual Property
34 chemin des Colombettes
PO Box 18
CH-1211 Geneva 20
Switzerland

GlaxoSmithKline Services Unlimited

980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS

Tel +44 (0)20 8047 5000
www.gsk.com

Dear Sirs

International Application No. PCT/EP2003/013800

Filed: 4 December 2003

Applicant: Glaxo Group Limited

With reference to the above PCT application, please note that the address of the inventor **Philip C. DELL'ORCO** was incorrectly stated on the published specification and should read as:

GlaxoSmithKline
709 Swedeland Road
King of Prussia, PA 19406
USA

WIPO is kindly requested to make the appropriate amendments on the above-mentioned application to reflect this change of address.

We would appreciate if you could **urgently** issue the Form PCT/IB/306 as confirmation of notification of this change, before the National Phase deadline of **06 June 2005**.

Yours faithfully

Suzanne Jane BAKER
European Patent Attorney

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

GLAXOSMITHKLINE

Corporate Intellectual Property

Attn. Baker, Suzanne Jane

CN925.1

980 Great West Road

Brentford, Middlesex TW8

UNITED KINGDOM

Corporate IP
Received
25 JUN 2004

ATTY: []
PGN/A ON UPDATED ON: []
ATTY CHECKED/FILE []

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

23/06/2004

Applicant's or agent's file reference

SJB/PG5042

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/EP 03/13800

International filing date

(day/month/year)

04/12/2003

Applicant

GLAXO GROUP LIMITED

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Further action(s):** The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90b/s.1 and 90b/s.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Authorized officer

Tanja Rührmund

42
92

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

43
93

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference SJB/PG5042	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/13800	International filing date (day/month/year) 04/12/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 06/12/2002
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box I).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box II).

4. With regard to the **title**,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

CRYSTALLINE DERIVATIVES OF 2-(5-CHLOROTHIEN-2-YL)-N-((3S)-1-(1S)-1-METHYL-2-MORPHOLIN-4-YL)-2-OXOETHYL)-2-OXOPYRROLIDIN-3-YL) ETHENSULFONAMIDE

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No.

☒ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

2
☐ None of the figures.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D409/12

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)
IPC 7 C07D

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, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 02/100830 A (SHAH GITA PUNJABHAI ; YOUNG ROBERT JOHN (GB); SENER STEFAN (GB); CHAN) 19 December 2002 (2002-12-19) cited in the application example 61, page 62	1-17
P,A	WO 02/100886 A (SHAH GITA PUNJABHAI ; YOUNG ROBERT JOHN (GB); SENER STEFAN (GB); CHAN) 19 December 2002 (2002-12-19) cited in the application example 386, page 173	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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

16 June 2004

Date of mailing of the international search report

23/06/2004

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Frelon, D

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 18 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02100830	A	19-12-2002	CA 2449629 A1 19-12-2002
		EP 1395553 A1 10-03-2004	
		WO 02100830 A1 19-12-2002	
WO 02100886	A	19-12-2002	EP 1395606 A1 10-03-2004
		WO 02100886 A1 19-12-2002	

98

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
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 se 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 o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

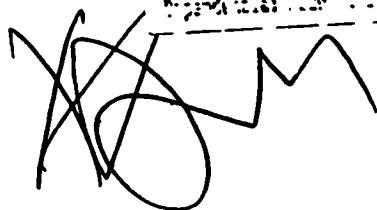
ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que 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 de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:

Fecha:
 Radicación: 1055-174 1000000 Folios: 89
 Fecha (CM): 2005-07-02 14:21:10
 Trámite: 011 COM-PROTECTOR 379 FOLIO 1 411 DOCUMENTO
 Organismo: 0000 DIRECCIÓN DE DISEÑOS INDUSTRIALES



99

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	5 54174
	Solicitud internacional	EP2003/013800
	Fecha inicio fase nacional	06/07/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	7109

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. 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. (Art. 26-k) Decisión 486.

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 Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 19 AGO 2005
adpal

95 100 102

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

A CARLOS REINALDO
y/o Representante de
LIMITED

Radicación No. S 54174
Solicitud internacional EP2003/013800
Fecha inicio fase nacional 06/07/2005
Trámite 11
Evento 379
Actuación 430
Oficio No. 7109

Estado 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 Madrid en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho de la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

De no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación. De acuerdo con lo dispuesto en el numeral 5.2, literal c) del artículo 10 del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

MENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de

19 AGO. 2005