



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-106506

54. TÍTULO

FORMAS POLIMORFICAS DE HIDROBROMURO ACETATO

DE METIL(+)-(S)-ALFA-(2-CLOROWENTIL)-6,7-

DIHIDROTIENO (3,2-C)PIRIDINA-5(4H), HIDROBROMURO

DE CLOPIDOGREL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOPI- AVENTIS

DOMICILIO

PARIS 75013, FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 06-106506- 00000-0000
 Pac. 2006-10-20 17:39:10 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Trz. 11 PATENTEYI
 EYE 378 FASENACIONALI
 Act 411 PRESENTACION Folio 42

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

S LICITANTE
(71)

 Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
 sociedad constituida y existente bajo las leyes
 de Francia.

 Dirección: 174 avenue de France
 Paris 75013
 Francia

 Domicilio: Paris 75013
 Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

 Nombre: **EMILIO FERRERO**
 Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
 Teléfono: 347 36 11
 Fax: 211 86 50
 E-mail: clientes@camvp.com.
 Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

 Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

 1. Keith Richard LORIMER
 1000 Northwestern Avenue
 West Lafayette
 Indiana 47906
 Estados Unidos de América

 2. Alicia Tee Fuy NG
 2501 Soldiers Home Road
 Apt. 13D, West Lafayette
 Indiana 47906
 Estados Unidos de América

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/US2005/013146

 Fecha: 18 de abril de 2005

 Publicación Internacional No. WO 2005/103058 A1

 Fecha: 3 de noviembre de 2005

6

Título (54)

FORMAS POLIMÓRFICAS DE HIDROBROMURO ACETATO DE
METIL(+)-(S)- ALFA-(2-CLOROFENIL)-6,7-DIHIDROTIENO[3,2-C]PIRIDINA-5(4H).
HIDROBROMURO DE CLOPIDOGREL

7

Clasificación Internacional (51) C07D 495/04
A 61 K 31/4365
A 61 P 7/02

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

 SI ☒ NO ☐
US
20 de abril de 2004
60/563.796

9

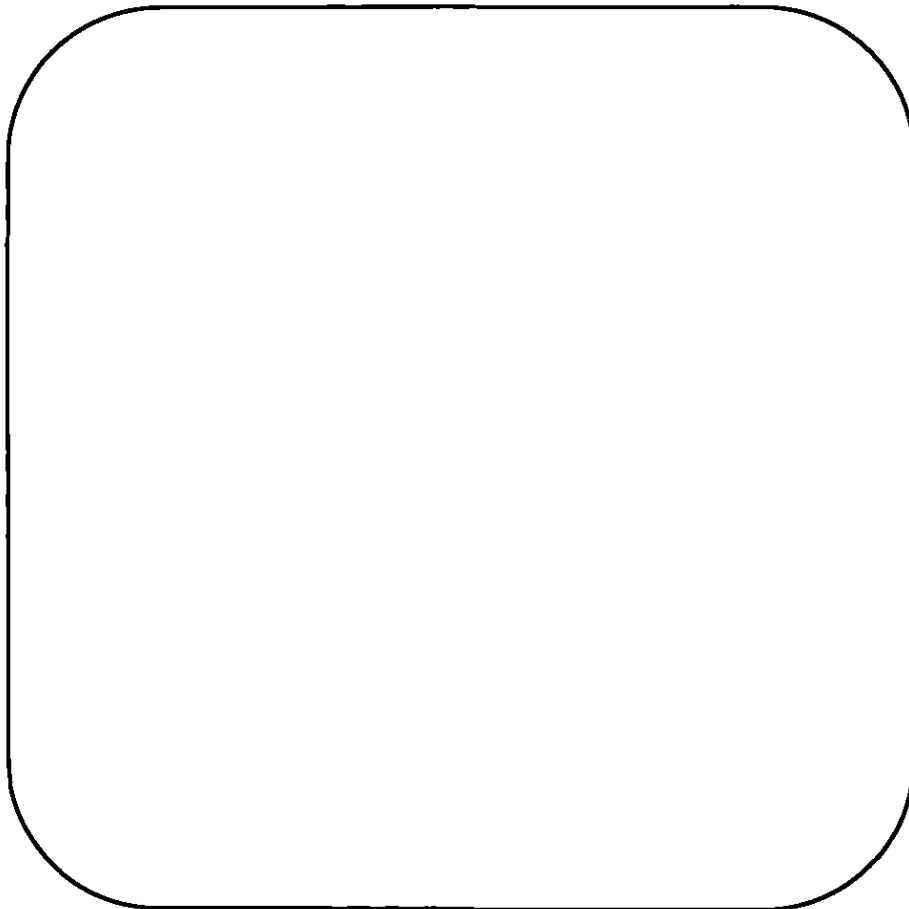
Comprobante de pago No.: 06-75.963
Fecha: 3 de octubre de 2006

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredita 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 12x12
- ☐ 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.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :


C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/103058 A1
2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
FASE INTERNACIONAL**

179.

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

14175
7804

domiciliado (s) en/of 174, avenue de France

#-75013 Paris, France, hereby ratify the patent

application No. 05,057,645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 5-33 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23535 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª No 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates, in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul, in the case of impediment, the appropriate certificate being served in due time on the authorities of the country where the said alternates are appointed to be definitely absent, for the purpose of making them take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternates in their turn, or of the representation can be taken again in the absence of the principal, the first or second alternate depending on the case, and the first or second alternates will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall not be subject to any special

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs, the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade asblans, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me(us) or against me (us). And that in all the above manners they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admi-

promoveren. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiales.

the facts of the case, desist, amend, receive, resign, and ratify acts done by
representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy: Given and signed this

en/a

party

Firm

Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

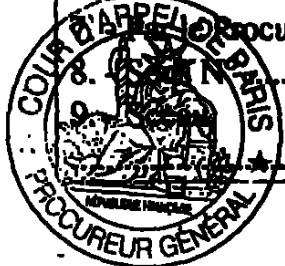
Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Markus Jacobi
apposée ci-dessous.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
- Le présent acte public
2. - a été signé par M. KORNIA
3. - agissant en qualité de NOTAIRE
4. - est revêtu du sceau de la Cour

ATTESTE

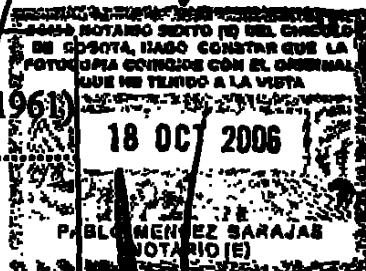
5. - à Paris le **21 JUIN 2005**



Procureur Général près la Cour d'Appel

81902/2005

Le signature



CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

K. L. ASSOCIÉS

Notaires
20, rue de la Paix
75002 PARIS
Tél. 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise 174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents
correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris

Le 20 / 06 / 05

Le Notaire
(signature – cachet)

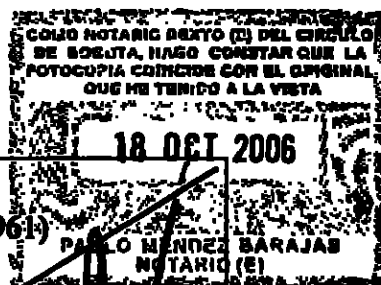


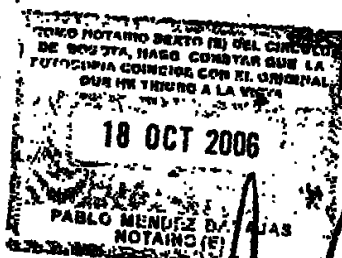
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
2. Le présent acte public
3. a été signé par
4. agissant en qualité de
est revêtu du sceau/cachet de/du

5. à
7. par
8. N°
9. Sceau/cachet :

Attesté
6. le
10. Signature :





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par *M^r KORNIG*
3. - agissant en qualité de *Notaire*
4. - est revêtu du sceau de *son ETUDE*

ATTESTE **21 JUIN 2005**

5. - à Paris le
7. - Par le Procureur G^{ral} près la Cour d'Appel
8. Sous N° *91903*
9. - Sceau

Le. *[Signature]* signature



Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES

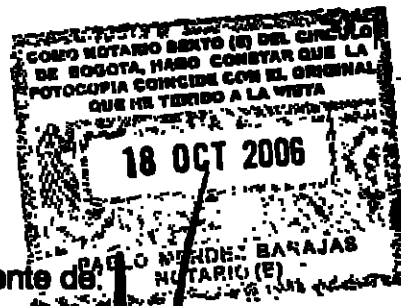
Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por SANOFI- AVENTIS, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(Firma ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.

(Firma ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma - sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION No. 671 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION No. 4110 DEL
5 DE SEPT. DE 2003
del Ministerio de Justicia

8

(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa
El presente Documento Público
2. Fue firmado por el Abogado Koenig
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

5. En París
6. El 21 de junio de 2005
7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
8. Bajo el Número 81903
9. Sello/Estampilla:

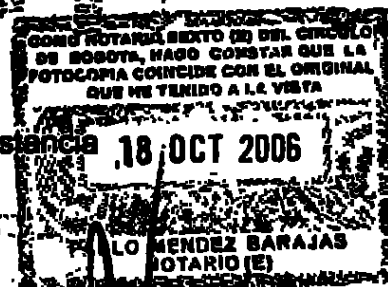
Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

Maria Eugenia Sanint
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 118 DEL
J DE SE. No. 30
del Ministerio de Justicia



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

Maria Eugenia Sanin

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

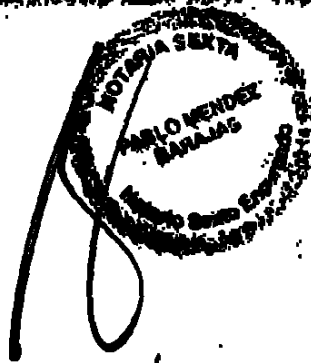
ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA 12 JUL 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

UOS
NOT DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243
Juan 2005
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESAFECTA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO (N) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE ME TRAYENDO A LA VISTA

18 OCT 2005

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (N)

Visto 10/11/2005

9

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 November 2005 (03.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/103058 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 495/04, A61K 31/4365
- (21) International Application Number: PCT/US2005/013146
- (22) International Filing Date: 18 April 2005 (18.04.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/563,796 20 April 2004 (20.04.2004) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): SANOFI-AVENTIS [US/US]; 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey 08807-2854 (US).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): LORIMER, Keith Richard [GB/US]; 1000 Northwestern Avenue, West Lafayette, Indiana 47906 (US). NG, Alicia Tee Fung [MY/US]; 2501 Soldiers Home Road, Apt. 13D, West Lafayette, Indiana 47906 (US).
- (74) Agents: BOLCSAK, James, W. et al.; Aventis Pharmaceuticals Inc., Route 202-206, P. O. Box 6800, Bridgewater, New Jersey 08807-0807 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Declaration under Rule 4.17:
— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- 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.

(54) Title: POLYMORPHIC FORMS OF METHYL (+) - (S) -ALPHA- (2-CHLOROPHENYL) -6, 7-DIHYDROTHIENO [3,2-C]PYRIDINE-5(4H) ACETATE HYDROBROMIDE, CLOPIDROGEL HYDROBROMIDE

(57) Abstract: The invention relates to polymorphic Forms B, C, and D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide, to pharmaceutical compositions containing the same, and to the method of use thereof for inhibiting platelet aggregation.

WO 2005/103058 A1

POLYMORPHIC FORMS OF METHYL(+)-(S)-ALPHA-(2-CHLOROPHENYL)-6,7-DIHYDROTHIENO[3,2-C]PYRIDINE-5(4H) ACETATE HYDROBROMIDE, CLOPIDOGREL HYDROBROMIDE

The invention relates to polymorphic Forms B, C, and D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide, to
5 pharmaceutical compositions containing the same and to the method of use thereof for inhibiting platelet aggregation.

U.S. Patent No. 4,847,265, issued July 11, 1989, discloses the dextrorotatory enantiomer of methyl α -5-(4,5,6,7-tetrahydro-(3,2-C)thienopyridyl)-(2-chlorophenyl)acetate or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Specifically disclosed are
10 the hydrochloride, hydrogen sulfate, hydrobromide, and taurocholate salts.

U.S. Patent No. 6,429,210, issued August 6, 2002, discloses polymorphic Form II of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrogen sulfate known as clopidogrel hydrogen sulfate.

WO 03/066637, published August 14, 2003, discloses crystalline Forms I and II of
15 methyl-(S)-(+)-(2-chlorophenyl)-2-(6,7-dihydro-4H-thieno[3,2-C]pyridine-5-yl) acetate hydrochloride.

U.S. 2003/0114479, published June 19, 2003, discloses crystalline Forms III, IV, and V, and an amorphous form of clopidogrel hydrogen sulfate.

US 2003/0225129, published December 4, 2003, discloses crystalline Forms III, IV, V,
20 and VI and an amorphous form of clopidogrel hydrogen sulfate.

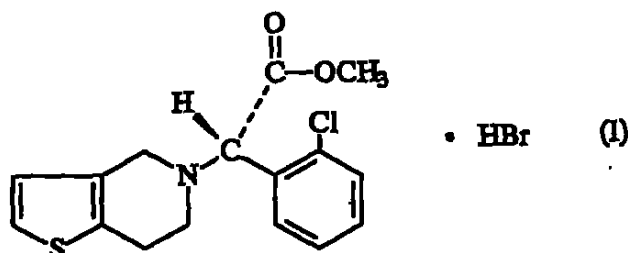
The solid state physical properties of a pharmaceutical compound can be influenced by the conditions under which the compound is obtained in solid form. Solid state physical properties include, for example, the flowability of the milled solid which affects the ease with which the compound is handled during processing into a pharmaceutical product. Another
25 important solid state property of a pharmaceutical compound is its rate of dissolution in aqueous fluid. The rate of dissolution of an active ingredient in a patient's stomach fluid can have therapeutic consequences because it imposes an upper limit on the rate at which an orally administered active ingredient can reach the blood. The solid-state form of a compound may also affect its solubility, bioavailability, behavior on compaction, stability, or its electrostatic
30 nature.

These physical properties of a pharmaceutical compound can be influenced by the conformation and orientation of molecules in the unit cell which defines a particular polymorphic form of a compound. The polymorphic form may give rise to thermal behavior

different from that of the amorphous material or another polymorphic form. Thermal behavior is measured in the laboratory by such techniques as capillary melting point, thermogravimetric analysis and differential scanning calorimetry and can be used to distinguish one polymorphic form from another. A particular polymorphic form may also give rise to distinct properties that may be detectable by X-ray powder diffraction, solid-state ¹³CNMR spectrometry and infrared spectrometry.

The discovery of new crystalline polymorphic or amorphous forms of a pharmaceutical compound provides an opportunity to improve the physical or performance characteristics of a pharmaceutical product in that it enlarges the repertoire of materials that a formulation scientist has available for designing, for example, a pharmaceutical dosage form of a drug with a targeted release profile or other desired characteristic.

The invention relates to polymorphic Forms B, C, and D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide of the formula I:



As described more particularly hereinafter, polymorphic Forms B, C and D of the present invention are distinguished from the hydrobromide salts disclosed in aforementioned U.S. Patent No. 4,847,265.

Polymorphic Form B is characterized by an X-ray powder diffraction pattern with a peak at about 20.9 degrees two-theta and more particularly with peaks at about 10.4, 14.2, 19.5 and 20.9 degrees two-theta. Form B is also characterized by an FTIR spectrum with peaks at about 537, 800, 1758, 3488, and 3949 cm⁻¹. Form B, which has a melting point of about 140-143°C, exhibits an X-ray powder diffraction pattern substantially as depicted in Figure 1B. and an FTIR spectrum substantially as depicted in Figure 3.

Polymorphic Form C is characterized by an X-ray powder diffraction pattern with a peak at about 22.0 degrees two-theta, and more particularly with peaks at about 20.6, 22.0, 28.1 and 31.7 degrees two-theta. Form C is also characterized by an FTIR spectrum with peaks at about 534, 789, 1753, 3639, 3657, and 3959 cm⁻¹. Form C, which has a melting

point of about 138-148°C, exhibits an X-ray powder diffraction pattern substantially as depicted in Figure 1C and an FTIR spectrum substantially as depicted in Figure 4.

Polymorphic Form D is characterized by an FTIR spectrum with peaks at about 456, 723, 756, 1647, and 1748 cm^{-1} . Form D exhibits an X-ray powder diffraction pattern
5 substantially as depicted in Figure 1D and an FTIR spectrum substantially as depicted in Figure 5.

The present invention further relates to a pharmaceutical composition comprising:
polymorphic Forms B, C, or D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-
C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide, together with a pharmaceutically acceptable carrier,
10 adjuvant, diluent, or vehicle.

The present invention further relates to a method for inhibiting platelet aggregation which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of
polymorphic Form B, C, or D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-
C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide.

15 The present invention further relates to the use of polymorphic Form B, C, or D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide for the preparation of a medicament for inhibiting platelet aggregation.

The present invention further relates to a method of reducing atherosclerotic events which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of
20 polymorphic Form B, C, or D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide.

The present invention further relates to the use of polymorphic Form B, C, or D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide for the preparation of a medicament for reducing atherosclerotic events.

25 Figure 1A is an X-ray powder diffraction pattern of Form A of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide hydrate.

Figure 1B is an X-ray powder diffraction pattern of Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide.

Figure 1C is an X-ray powder diffraction pattern of Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-
30 chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide.

Figure 1D is an X-ray powder diffraction pattern of Form D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide.

A

Figure 2 is an FTIR spectrum of Form A of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide hydrate.

Figure 3 is an FTIR spectrum of Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide.

5 Figure 4 is an FTIR spectrum of Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide.

Figure 5 is an FTIR spectrum of Form D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide.

10 Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide may be prepared by adding Form A of the compound to acetonitrile and then adding isopropylacetate to the solution until a precipitate of Form D is obtained. The solvents are decanted and evaporated to afford Form B.

15 Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide may be prepared by dissolving Form A in a mixture of acetonitrile and isopropylacetate, seeding the solution with Form B, and then evaporating the solvents to afford Form C.

20 Form A of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide is obtained by reacting methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate with hydrobromic acid as described in Example 1.

Methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate can be prepared, for example, by the method described in U.S. Patent No. 4,847,265, which is incorporated herein by reference, or by the methods described herein in the examples.

25 The following examples will further illustrate the invention with, however, limiting it thereto. All melting points are given in degrees centigrade ($^{\circ}$ C) and are obtained by placing the sample in a glass capillary. X-ray powder diffraction (XRPD) analyses were performed using a Shimadzu XRD-6000 (with a tube voltage of 40kV, an amperage of 40 mA, divergence and scattering slits set at 1° , the receiving slit set at 0.15 mm, and a theta two theta continuous scan at 3° /min from 2.5 to 40° 2 theta) X-ray powder diffractometer using $\text{CuK}\alpha$ radiation. Infrared spectrum were acquired on a Magna-IR 860 Fourier transform infrared (FT-IR) spectrophotometer equipped with an Ever-Glo mid/far IR source, and the samples were prepared by mixing the sample with KBr.

30

Preparation 1

Methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate

5 A solution of clopidogrel hydrogensulfate (which can be prepared according to the methods described in U.S. Patent No. 6,429,210 the contents of which are incorporated herein by reference) was treated with an aqueous solution of sodium carbonate. The title compound was extracted with diethyl ether and the solution was dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure to afford the title compound as a yellow gel.

10

Example 1

Form A of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide hydrate

15 A solution of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate of preparation 1 (1.8067g in 25mL of ethanol) (2.767mL) was added to hydrobromic acid (2.0 mol/L, 0.310 mL). Heptane (1.00mL) was added and the solution was filtered through a 0.2 μm nylon filter into a clean vial and left to evaporate under nitrogen. The solid which formed was slurried in a 1,4-dioxane-ethanol (9:1) mixture (1.0mL) at room temperature and then the sample was then temperature cycled between 25-35°C. The sample was then refrigerated, filtered and dried to afford 0.0187 g of the title compound, m.p. 116°C. U.S. Patent No. 4,847,265 discloses two hydrobromide salts, one melting at 111°C and the other at 140°C. The compound of the instant example was analyzed by FTIR and XRPD and found to correspond to the lower melting hydrobromide salt disclosed in U.S. Patent No. 25 4,847,265.

30

Example 2

Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide

Form A of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide hydrate of Example 1 (0.0323g) was added to acetonitrile (0.200mL) and the mixture was sonicated until complete dissolution was achieved. The solution was filtered through a 0.2 μ m nylon filter into a clean vial and isopropylacetate (2.600mL) was added until a precipitate formed. The solution was decanted off and was then filtered through a 0.2 μ m nylon filter into a clean vial, and left to evaporate uncovered to dryness to afford the title compound, m.p. 140-143°C, which was analyzed by FTIR and XRPD.

Example 3

Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide.

Form A of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide hydrate of Example 1 (0.1019g) was dissolved in acetonitrile (0.500 mL) and isopropylacetate (1.0mL) was added. Additional acetonitrile (0.10mL) was added to the slightly murky solution. The solution was filtered through a 0.2 μ m nylon filter into a clean vial and was seeded with a small amount of Form B of Example 2. The vial was covered with parafilm which was perforated with holes and the solution was left to evaporate to dryness to afford the title compound, m.p. 138-148°C, which was analyzed by FTIR and XRPD.

Example 4

Form D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide

The precipitate obtain in Example 2 was dried to afford the title compound as an amorphous solid which was analyzed by FTIR and XRPD.

As disclosed in U.S. Patent No. 4,847,265 and U.S. Patent No. 5,576,328 (the entire contents of each of which is incorporated herein by reference) methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate and its pharmaceutically acceptable salts have been found to possess valuable pharmacological properties. In

particular, they have been found to inhibit platelet aggregation and thus would be useful in reducing atherosclerotic events, such as myocardial infarction, stroke, and vascular death.

The compounds of the invention are generally administered to patients which include, but are not limited to, mammals such as, for example, man. It will also be apparent to those skilled in the art that a compound according to the invention can be coadministered with other therapeutic or prophylactic agents and/or medicaments that are not medically incompatible therewith.

The compounds of the invention can be prepared for pharmaceutical use by conventional pharmaceutical procedures that are well known in the art, that is, by formulating a pharmaceutical composition which comprises compounds of the invention together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants, diluents or vehicles, for oral administration in solid or liquid form, parenteral administration, topical administration, rectal administration, or aerosol inhalation administration, and the like.

Solid compositions for oral administration include compressed tablets, pills, powders and granules. In such solid compositions, the active compound is admixed with at least one inert diluent such as starch, calcium carbonate, sucrose or lactose. These compositions may also contain additional substances other than inert diluents, e.g., lubricating agents, such as magnesium stearate, talc and the like.

Liquid compositions for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs containing inert diluents commonly used in the art, such as water and liquid paraffin. Besides inert diluents, such compositions may also contain adjuvants, such as, wetting and suspending agents and sweetening, flavoring, perfuming, and preserving agents. According to the invention, the compounds for oral administration also include capsules of absorbable material, such as gelatin, containing said active component with or without the addition of diluents or excipients.

Preparations according to the invention for parenteral administration include sterile aqueous, aqueous-organic, and organic solutions, suspensions and emulsions. Examples of organic solvents, or suspending media are propylene glycol, polyethylene glycol, vegetable oils such as olive oil and injectable organic esters such as ethyl oleate. These compositions can also contain adjuvants such as stabilizing, preserving, wetting, emulsifying and dispersing agents.

Preparations according to the invention for topical administration or aerosol inhalation administration include dissolving or suspending a compound of the invention in a

pharmaceutically acceptable vehicle such as water, aqueous alcohol, glycol, oil solution or oil-water emulsion, and the like.

Preparations according to the invention for rectal administration include suppositories prepared by using suitable carriers, e.g., cacao butter, hardened oils, glycerides or saturated fatty acids, and the like.

If desired, the compounds of the invention can further be incorporated into slow release or targeted delivery systems such as polymer matrices, liposomes, and microspheres.

The percentage of active component in such compositions may be varied so that a suitable dosage is obtained. The dosage administered to a particular patient is variable depending upon the clinician's judgment using as criteria: the route of administration, the duration of treatment, the size and physical condition of the patient, the potency of the active component, and the patient's response thereto. An effective dosage amount of the active component can thus readily be determined by the clinician after a consideration of all criteria and using his best judgment on the patient's behalf. In general, a compound of the instant invention is administered at a dose in the range of about 0.01 to about 100 mg/kg body weight.

What is claimed is:

1. Polymorphic Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide.

5

2. Polymorphic Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide according to claim 1 having an X-ray powder diffraction pattern with a peak at about 20.9 degrees two-theta.

10

3. Polymorphic Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide according to claim 1 having an X-ray powder diffraction pattern with peaks at about 10.4, 14.2, 19.5 and 20.9 degrees two-theta.

15

4. Polymorphic Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide according to claim 1 having an FTIR spectrum with peaks at about 537, 800, 1758, 3488, and 3949 cm^{-1} .

5. Polymorphic Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide according to claim 1 having a melting point of about 140-143°C.

20

6. Polymorphic Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide according to claim 1 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as depicted in Figure 1B.

25

7. Polymorphic Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide according to claim 1 having an FTIR spectrum substantially as depicted in Figure 3.

30

8. Polymorphic Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide.

~~10~~

9. Polymorphic Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide according to claim 8 having an X-ray powder diffraction pattern with a peak at about 22.0 degrees two-theta.

5 10. Polymorphic Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide according to claim 8 having an X-ray powder diffraction pattern with peaks at about 20.6, 22.0, 28.1, and 31.7 degrees two-theta.

10 11. Polymorphic Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide according to claim 8 having an FTIR spectrum with peaks at about 534, 789, 1753, 3639, 3657 and 3959 cm^{-1} .

15 12. Polymorphic Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide according to claim 8 having a melting point of about 138-148°C.

20 13. Polymorphic Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide according to claim 8 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as depicted in Figure 1C.

14. Polymorphic Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide according to claim 8 having an FTIR spectrum substantially as depicted in Figure 4.

25 15. Polymorphic Form D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide.

30 16. Polymorphic Form D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide according to claim 15 having an FTIR spectrum with peaks at about 456, 723, 756, 1647, and 1748 cm^{-1} .

17. Polymorphic Form D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide according to claim 15 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as depicted in Figure 1D.

5 18. Polymorphic Form D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide according to claim 15 having an FTIR spectrum substantially as depicted in Figure 5.

10 19. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1-18 together with a pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant, diluent, or vehicle.

20. A method for inhibiting platelet aggregation which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound according to any one of claims 1-18.

15 21. A method of reducing atherosclerotic events which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound according to any one of claims 1-18.

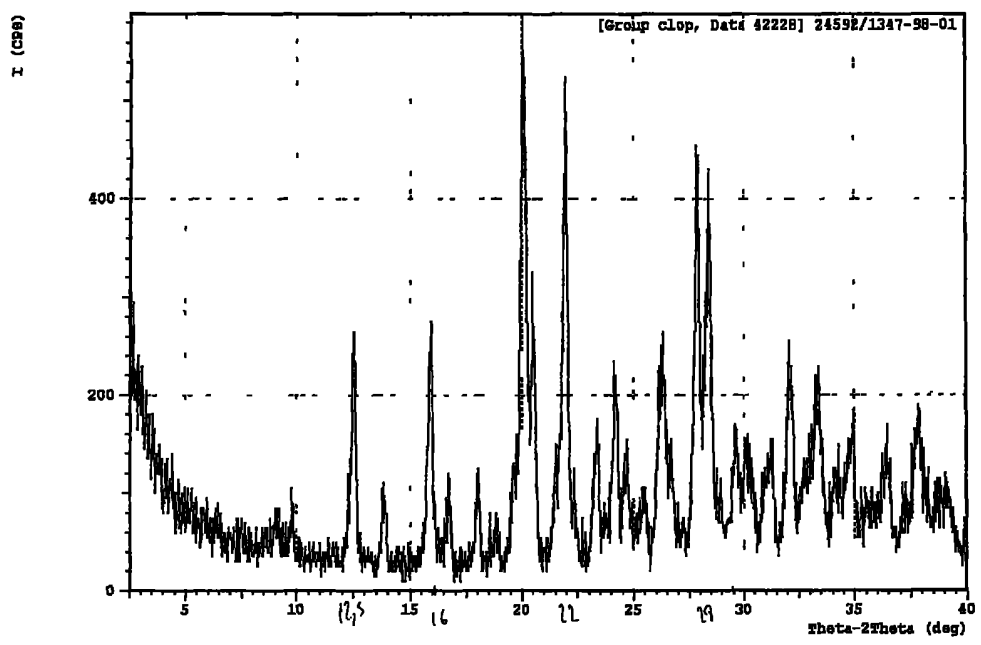
75

Figure 1A. XRPD pattern of Form A of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide

W 2005/103058

Sheet 1 of 8

PCT/US2005/013146



75

Figure 1B XRPD pattern of Form B of methyl(+)-(S)-α-(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide

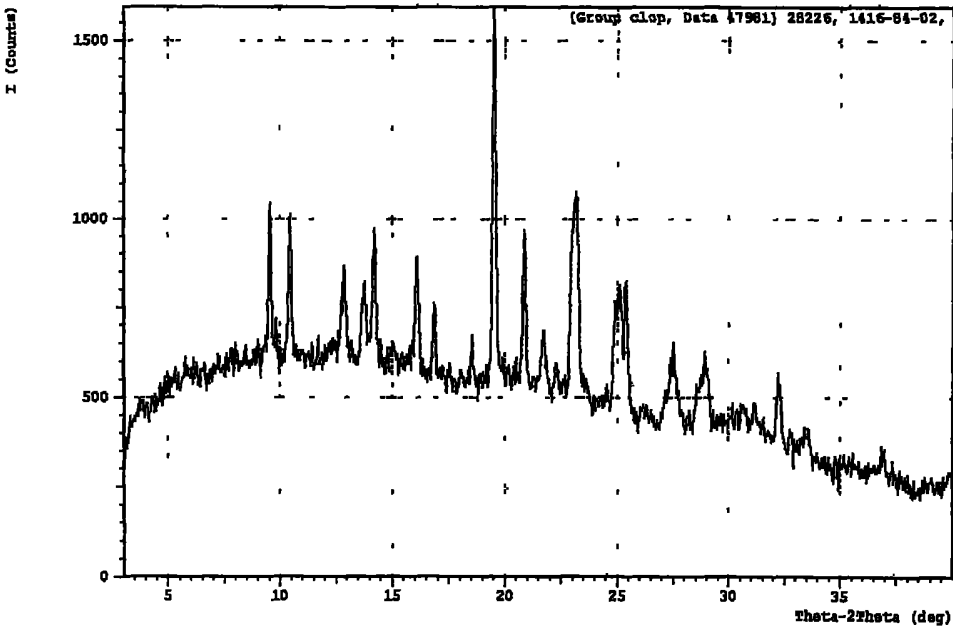


Figure 1C XRPD pattern of Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide

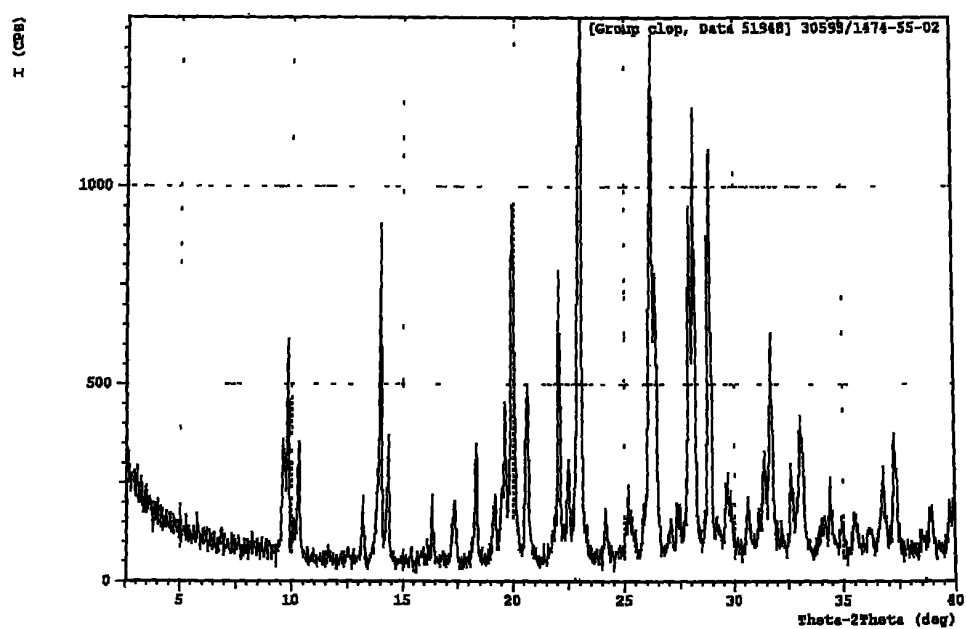


Figure 1D XRPD pattern of Form D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide

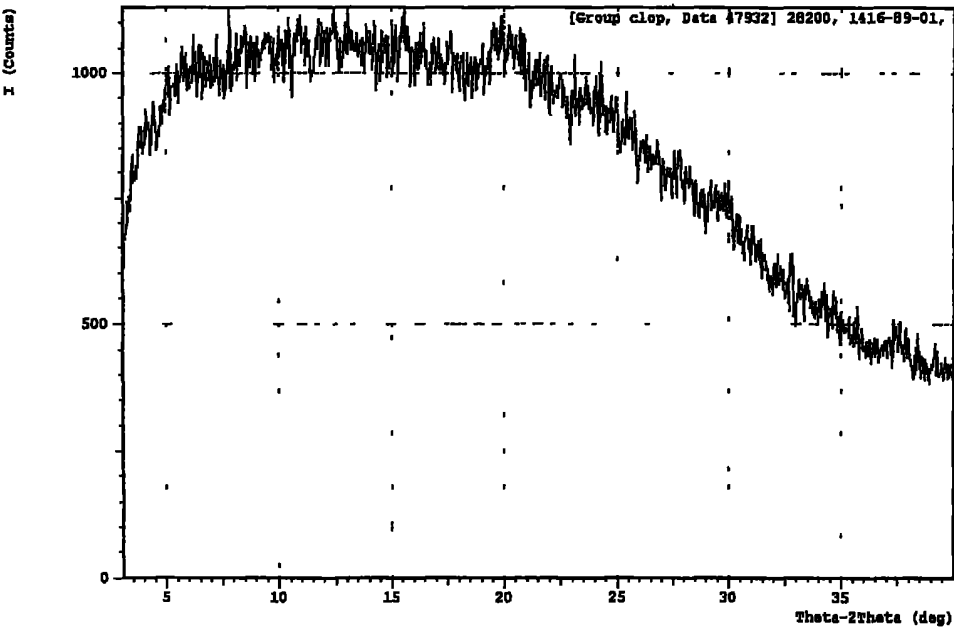
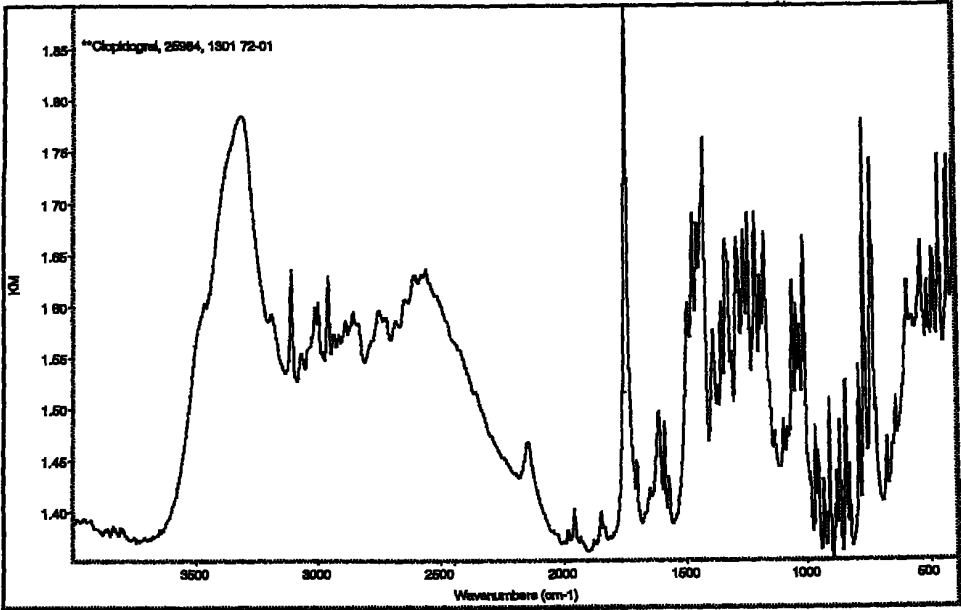
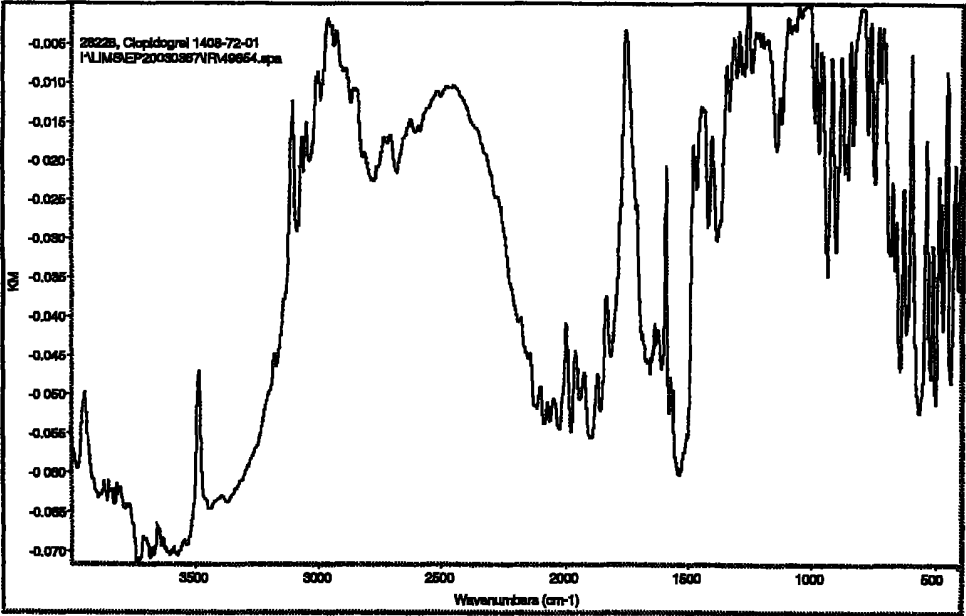


Figure 2. FT-IR spectrum of Form A of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide



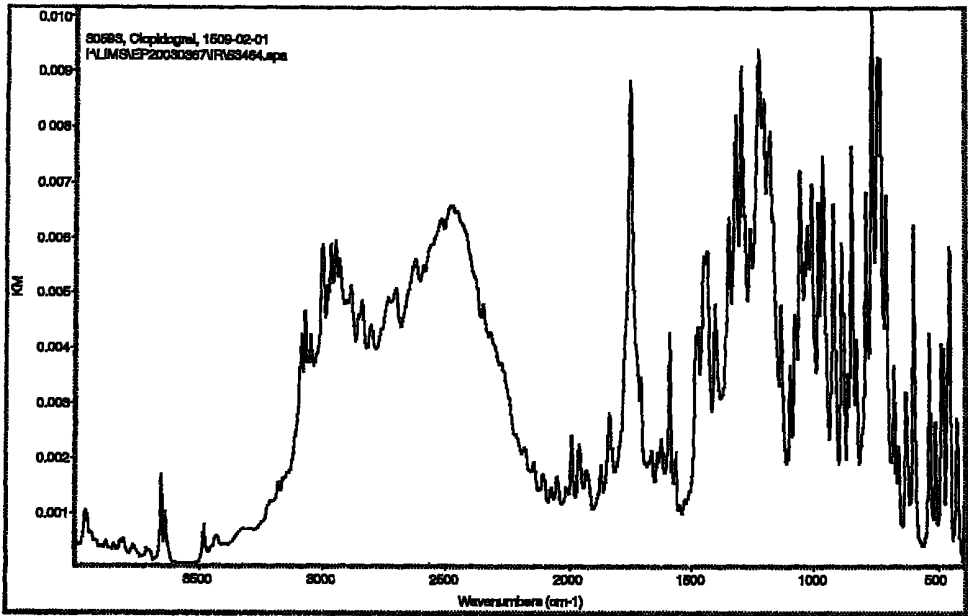
2

Figure 3 FT-IR spectrum of Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide



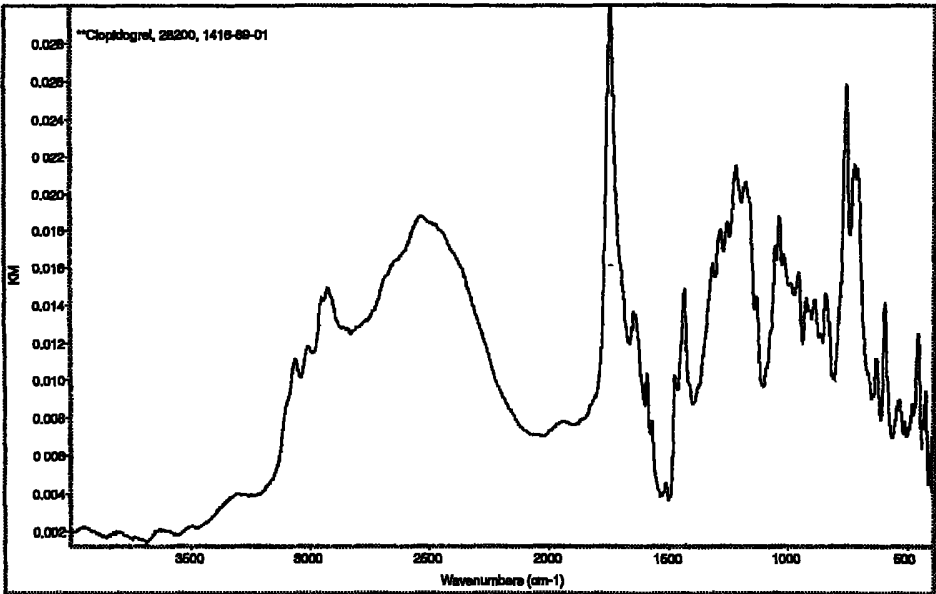
78

Figure 4. FT-IR spectrum of Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide



78

Figure 5 FT-IR spectrum of Form D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridine-5(4H) acetate hydrobromide



3,785 19

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(10) Número de publicación Internacional

(43) Fecha de publicación Internacional
3 Noviembre 2005 (03.11.2005)

PCT

WO 2005/103058 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 495/04
A61K 31/4385
- (21) Número de solicitud Internacional: PCT/US2005/013148
- (22) Fecha de presentación Internacional: 18 Abril 2005 (18.04.2005)
- (25) Idioma de la presentación: Inglés
- (26) Idioma de la publicación: Inglés
- (30) Datos de prioridad: 60/563,796 20 Abril 2004 (20.04.2004) US
- (71) Solicitante(para todos los Estados designados excepto EE.UU.): SANOFI-AVENTIS [EE.UU./EE.UU.]; 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, NJ 08807-2854 (EE.UU.)
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.): LORIMER, Keith Richard [GB/EE.UU.]; 1000 Northwestern Avenue, West Lafayette, Indiana 47906 (EE.UU.). NG, Alicia Tee Fung [MY/EE.UU.]; 2501 Soldiers Home Road, Apt. 13D, West Lafayette, Indiana 47906 (EE.UU.).
- (74) Agente: BOLCSAK, James, W. et al.; Aventis Pharmaceuticals Inc., Route 202-206, P.O. Box 8800, Bridgewater, NJ 08807-0807 (EE.UU.).

- (81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, 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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaración según la Regla 4.17:

— del inventor (Regla 4.17(h) solo para EE.UU.

Publicada:

- Con informe de búsqueda internacional.
- Antes de expirar el plazo previsto para la modificación de las reivindicaciones, se volverá a publicar si se reciben las modificaciones

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada índice regular del Boletín PCT.

(54) Título: FORMAS POLIMÓRFICAS DE HIDROBROMURO ACETATO DE METIL(+)-(S)- ALFA-(2-CLOROFENIL)-6,7-DIHI-DROTENO[3,2-C]PIRIDINA-5(4H), HIDROBROMURO DE CLOPIDOGREL

(57) Resumen: La invención se refiere a las formas polimórficas B, C y D de acetato de hidrobromuro de metil(+)-(S)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H), a las composiciones farmacéuticas que contienen el mismo y al método de utilización del mismo para inhibir la acumulación de plaquetas.

WO 2005/103058 A1

~~X~~

FORMAS POLIMÓRFICAS DE HIDROBROMURO DE METIL(+)-(S)-ALFA-(2-CLOROFENIL)-6,7-DIHIDROTIENO[3,2-C]PIRIDINA-5(4H), HIDROBROMURO DE CLOPIDOGREL

5 La invención se refiere a las formas polimórficas B, C y D de acetato de hidrobromuro de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H), a las composiciones farmacéuticas que contienen el mismo y al método de utilización del mismo para inhibir la ^{agregación} acumulación de plaquetas.

La patente U.S. nº 4.847.265, publicada el 11 de julio de 1989, da a conocer el enantiómero dextrarrotatorio del alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro-(3,2-C)tienopiridil)(2-clorofenil)acetato de metilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Se dan a conocer específicamente las sales de hidrocloruro, bisulfuro, hidrobromuro y taurocolato.

La patente U.S. nº 6.429.210, publicada el 6 de agosto de 2002, da a conocer la forma polimórfica del bisulfato acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) conocido como bisulfato de clopidogrel.

El documento WO 03/066537, publicado el 14 de agosto de 2003, da a conocer las Formas cristalinas I y II del hidrocloruro acetato de metil(+)-(S)-(+)-(2-clorofenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-C]piridina-5-il).

20 El documento U.S. 2003/0114479, publicado el 19 de junio de 2003, da a conocer las Formas cristalinas III, IV y V, y una forma amorfa del bisulfato de clopidogrel.

El documento U.S. 2003/0225129, publicado el 4 de diciembre de 2003 da a conocer las Formas cristalinas III, IV, V y VI, y una forma amorfa del bisulfato de clopidogrel.

25 Las propiedades físicas en estado sólido de un compuesto farmacéutico pueden estar influenciadas por las condiciones en las que se obtiene el compuesto en forma sólida. Las propiedades físicas en estado sólido incluyen, por ejemplo, la fluidez del sólido molido que afecta a la facilidad con la que se manipula el compuesto durante el tratamiento en un producto farmacéutico. Otra propiedad importante del estado sólido de un compuesto farmacéutico es la velocidad de disolución en un fluido acuoso. La velocidad de disolución de un ingrediente activo en un fluido del estómago del paciente puede tener consecuencias terapéuticas porque impone un límite superior a la velocidad a la que puede alcanzar la sangre el ingrediente activo administrado por vía oral. La forma en estado sólido de un compuesto puede también afectar a su

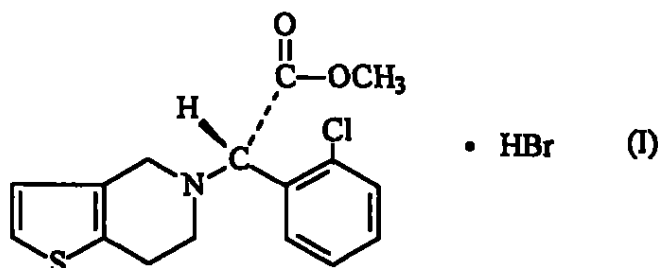
2-

solubilidad, biodisponibilidad, comportamiento en la compactación, estabilidad o su naturaleza electrostática.

Las propiedades físicas de un compuesto farmacéutico pueden estar influenciadas por la configuración y orientación de las moléculas en la unidad celular que define una forma polimórfica especial de un compuesto. La forma polimórfica puede dar lugar a un comportamiento térmico diferente del comportamiento térmico del material amorfo o de otra forma polimórfica. El comportamiento térmico se mide en el laboratorio por técnicas tales como el punto de fusión capilar, análisis termogravimétrico y calorimetría de barrido diferencial y pueden utilizarse para distinguir una forma polimórfica de otra. Una forma polimórfica determinada puede dar lugar también a distintas propiedades que pueden ser detectables por difracción de polvo de rayos X, espectrometría ^{13}C NMR en estado sólido y espectrometría infrarroja.

El descubrimiento de nuevas formas cristalinas polimórficas o amorfas de un compuesto farmacéutico proporciona una oportunidad para mejorar las características físicas o de rendimiento de un producto farmacéutico porque amplía el repertorio de materiales que dispone un formulador científico para diseñar, por ejemplo, una formulación farmacéutica de un fármaco con un perfil de liberación dirigido u otras características deseadas.

La invención se refiere a las Formas polimórficas B, C y D de hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) de fórmula I:



Como se describe más especialmente después en la presente memoria, las Formas polimórficas B, C y D de la presente invención se distinguen de las sales de hidrobromuro dadas a conocer en la patente U.S. n° 4.847.265.

La Forma polimórfica B se caracteriza por un modelo de difracción en polvo de rayos X con un pico de aproximadamente 20,9 grados dos-theta y más particularmente con picos a 10,4, 14,2, 19,5 y 20,9 grados dos-theta. La Forma B se caracteriza también por un espectro FTIR con picos a aproximadamente 537, 800, 1.758, 3.488 y 3.949 cm^{-1} . La Forma B, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 140-143°C,

22

~~7~~

presenta un modelo de difracción en polvo de rayos X sustancialmente como el representado en la Figura 1B y un espectro de FTIR sustancialmente como el representa en la Figura 3.

5 La Forma polimórfica C se caracteriza por un modelo de difracción en polvo de rayos X con un pico de aproximadamente 22,0 grados dos-theta y más particularmente con picos a 20,6, 22,0, 28,1 y 31,7 grados dos-theta. La Forma C se caracteriza también por un espectro FTIR con picos a aproximadamente 534, 789, 1.753, 3.639, 3657 y 3.959 cm^{-1} . La Forma C, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 138-148°C, presenta un modelo de difracción en polvo de rayos X sustancialmente
10 como el representado en la Figura 1C y un espectro de FTIR sustancialmente como el representa en la Figura 4.

La Forma polimórfica D se caracteriza por un espectro FTIR con picos a aproximadamente 456, 723, 756, 1.647 y 1.748 cm^{-1} . La Forma D presenta un modelo de difracción en polvo de rayos X sustancialmente como el representado en la Figura 1D y un espectro de FTIR sustancialmente como el representa en la Figura 5.
15

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende: las Formas polimórficas B, C o D del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H), junto con un excipiente, adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
20

La presente invención se refiere además a un método para inhibir la aglomeración de plaquetas que comprende la administración a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de las Formas polimórficas B, C o D del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H).
25

La presente invención se refiere además a la utilización de la Forma polimórfica B, C o D del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) para la preparación de un medicamento destinado a inhibir la aglomeración de plaquetas.
30

La presente invención se refiere además a un método de reducción de episodios ateroscleróticos que comprende la administración a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de las Formas polimórficas B, C o D del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H).
35

La presente invención se refiere además a la utilización de la Forma polimórfica B, C o D del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) para la preparación de un medicamento destinado a reducir los episodios ateroscleróticos.

A

La Figura 1A es un modelo de difracción en polvo de rayos X de la Forma A del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) hidratado.

La Figura 1B es un modelo de difracción en polvo de rayos X de la Forma B del
5 hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H).

La Figura 1C es un modelo de difracción en polvo de rayos X de la Forma C del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H).

10 La Figura 1D es un modelo de difracción en polvo de rayos X de la Forma D del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H).

La Figura 2 es un espectro FTIR de la Forma A del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) hidratado.

15 La Figura 3 es un espectro FTIR de la Forma B del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H).

La Figura 4 es un espectro FTIR de la Forma C del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H).

La Figura 5 es un espectro FTIR de la Forma D del hidrobromuro acetato de
20 metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H).

La Forma B del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) puede prepararse añadiendo la Forma A del compuesto a acetonitrilo y a continuación añadiendo acetato de isopropilo a la solución hasta que se obtenga un precipitado de la Forma D. Se decantan los disolventes y se
25 evaporan para dar la Forma B.

La Forma C del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) puede prepararse disolviendo la Forma A en una mezcla de acetonitrilo y acetato de isopropilo, sembrando la solución con la Forma B, y a continuación evaporando los disolventes para dar la Forma C.

30 La Forma A del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) se obtiene haciendo reaccionar el acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) con ácido bromhídrico como se describe en el Ejemplo 1.

El acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H)
35 puede prepararse, por ejemplo, por el método descrito en la patente U.S. nº 4.847.265,

que está incorporada en la presente memoria como referencia, o por los métodos descritos en la presente memoria en los ejemplos.

Los ejemplos siguientes ilustrarán con más detalle la invención limitándolos, sin embargo, a la misma. Todos los puntos de fusión se dan en grados centígrados (°C) y se obtienen colocando la muestra en un capilar de vidrio. Los análisis de difracción en polvo de rayos X (XRPD) se realizaron utilizando un difractómetro para polvo de rayos X Shimadzu XRD-6000 (con un voltaje del tubo de 40 kV, un amperaje de 40 mA, rendijas de divergencia y dispersión ajustadas a 1°, la rendija de absorción ajustada a 0,15 mm y una exploración continua uno theta dos theta a 3°/min desde 2,5 a 40° 2 theta) utilizando radiación CuK α . Se obtuvo el espectro infrarrojo en un espectrofotómetro infrarrojo de transformada de Fourier (FT-IR) Magna-IR 860 equipado con una fuente Ever-Glo de IR medio/lejano, y se prepararon las muestras mezclando la muestra con KBr.

15

Preparación 1

Acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H)

Se trató una solución de bisulfato de clopidogrel (que puede prepararse según los métodos descritos en la patente U.S. nº 6.429.210 cuyos contenidos están incorporados en la presente memoria como referencia) con una solución acuosa de carbonato sódico. Se extrajo el compuesto del título con éter dietílico y se secó la solución sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título como un gel amarillo.

25

Ejemplo 1

Forma A del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) hidratado

Se añadió una solución de acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) de la preparación 1 (1,8067 g en 25 ml de etanol) (2,767 ml) a ácido bromhídrico (2,0 mol/l, 0,310 ml). Se añadió heptano (1,00 ml) y se filtró la solución a través de un filtro de nilón de 0,2 μ m en un vial limpio y se dejó evaporar bajo nitrógeno. El sólido que se formó se puso en suspensión en una mezcla de 1,4-dioxano-etanol (9:1) (1,0 ml) a temperatura ambiente y a continuación la muestra se cicló a una temperatura entre 25 y 35°C. La muestra se refrigeró a

~~6~~

continuación, se filtró y se secó para dar 0,0187 g del compuesto del título, p.f. 116°C. La patente U.S. nº 4.847.265 da a conocer dos sales de hidrobromuro, una que funde a 111°C y la otra a 140°C. El compuesto del presente ejemplo se analizó por FTIR y XRPD y se obtuvo la sal correspondiente al hidrobromuro de punto de fusión inferior
5 descrito en la patente U.S. nº 4.847.265.

Ejemplo 2

**Forma B del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)-α-(2-clorofenil)-
6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H)**

10

La Forma A del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) del Ejemplo 1 (0,0323 g) se añadió a acetonitrilo (0,200 ml) y la mezcla se sometió a ultrasonidos hasta conseguir la disolución completa. Se filtró la solución a través de un filtro de nilón de 0,2 µm en un vial y se
15 añadió acetato de isopropilo (2,600 ml) hasta formar un precipitado. Se decantó la solución y se filtró a continuación a través de un filtro de nilón de 0,2 µm en un vial limpio, y se dejó evaporar a sequedad al descubierto para dar el compuesto del título, p.f. 140-143°C, que se analizó por FTIR y XRPD.

20

Ejemplo 3

**Forma C del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)-α-(2-clorofenil)-
6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H)**

Se disolvió la Forma A del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)-α-(2-clorofenil)-
25 6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) hidratado del Ejemplo 1 (0,1010 g) en acetonitrilo (0,500 ml) y se añadió acetato de isopropilo (1,0 ml). Se añadió más acetonitrilo (0,10 ml) a la solución ligeramente turbia. Se filtró la solución a través de un filtro de nilón de 0,2 µm en un vial limpio y se sembró con una pequeña cantidad de la Forma B del Ejemplo 2. Se cubrió el vial con parafilm que se perforó con orificios y se dejó la
30 solución evaporar a sequedad para dar el compuesto del título, p.f. 138-148°C, que se analizó por FTIR y XRPD.

35

Ejemplo 4

Forma D del acetato hidrobromuro de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-
6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H)

5 El precipitado obtenido en el Ejemplo 2 se secó para dar el compuesto del título como un sólido amorfo que se analizó por FTIR y XRPD.

Como se da a conocer en la patente U.S. n° 4.847.265 y en la patente U.S. n° 5.576.328 (los contenidos completos de cada una de las cuales están incorporados en la presente memoria como referencia) se ha descubierto que el acetato de metil(+)-
10 (S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacológicas valiosas. En particular, se ha descubierto que inhiben la aglomeración de plaquetas y así serían útiles en la reducción de los episodios ateroscleróticos, tales como el infarto de miocardio, ictus y muerte vascular.

15 Los compuestos de la invención se administran generalmente a pacientes que incluyen, pero no se limitan a, mamíferos tales como, por ejemplo, el hombre. Es evidente también para los expertos en la materia que un compuesto según la invención puede administrarse conjuntamente con otros agentes terapéuticos o profilácticos y/o medicamentos que no son sanitariamente incompatibles con éstos.

20 Los compuestos de la invención pueden prepararse para uso farmacéutico por procedimientos farmacéuticos convencionales que son bien conocidos en la técnica, esto es, formulando una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la invención junto con uno o más excipientes, adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables, para administración oral en forma sólida o líquida,
25 administración parenteral, administración tópica, administración rectal o administración por inhalación de aerosol, y similares.

Las composiciones sólidas para administración oral incluyen los comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas composiciones sólidas, el componente activo se mezcla con al menos un diluyente inerte tal como almidón, carbonato cálcico, sacarosa
30 o lactosa. Estas composiciones pueden contener también sustancias adicionales aparte de los diluyentes inertes, p. ej., agentes lubricantes, tal como estearato de magnesio, talco y similares.

Las composiciones líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen
35 diluyentes inertes utilizados normalmente en la técnica, tales como agua y parafina

líquida. Además de los diluyentes inertes, dichas composiciones pueden también contener adyuvantes, tales como agentes humectantes y de suspensión y edulcorantes, aromatizantes, perfumes y agentes conservantes. Según la invención, los compuestos para administración oral incluyen también cápsulas de material absorbible, tales como gelatina, que contienen dichos componentes activos con o sin la adición de diluyentes o excipientes.

Las preparaciones según la invención para la administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas, acuoso-orgánicas y orgánicas esterilizadas. Ejemplos de disolventes orgánicos, o medios de suspensión son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como el aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables tales como el oleato de etilo. Estas composiciones pueden contener además adyuvantes tales como agentes estabilizantes, conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes.

Las preparaciones según la invención para administración tópica o administración por inhalación de aerosol incluyen la disolución o suspensión de un compuesto de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como el agua, el alcohol acuoso, glicol, solución en aceite o emulsión de aceite en agua, y similares.

Las preparaciones según la invención para la administración rectal incluyen los supositorios preparados utilizando excipientes adecuados, p. ej., manteca de cacao, aceites hidrogenados, glicéridos o ácidos grasos saturados, y similares.

Si se desea, los compuestos de la invención pueden incorporarse además en sistemas de administración de liberación lenta o dirigida tales como matrices de polímero, liposomas y microesferas.

El porcentaje de componente activo en dichas composiciones puede variarse de modo que se obtenga una dosis adecuada. La dosis administrada a un paciente determinado es variable dependiendo del juicio del médico que utiliza como criterios: la vía de administración, la duración del tratamiento, la talla y estado físico del paciente, la potencia del componente activo y la respuesta del paciente a éste. Una cantidad de dosis eficaz del componente activo puede ser determinada de este modo fácilmente por el médico después de una consideración de todos los criterios y utilizando su mejor juicio en beneficio del paciente. En general, un compuesto de la presente invención se administra a una dosis comprendida en el intervalo entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal.

/

REIVINDICACIONES

1. Forma polimórfica B del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H).
5
2. Forma polimórfica B del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) según la reivindicación 1, que presenta un modelo de difracción en polvo de rayos X con un pico a aproximadamente 20,9 grados dos-theta.
10
3. Forma polimórfica B del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) según la reivindicación 1, que presenta un modelo de difracción en polvo de rayos X con picos a aproximadamente 10,4, 14,2, 19,5 y 20,9 grados dos-theta.
15
4. Forma polimórfica B del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) según la reivindicación 1, que presenta un espectro FTIR con picos a aproximadamente 537, 800, 1758, 3488 y 3949 cm^{-1} .
20
5. Forma polimórfica B del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) según la reivindicación 1, que tiene un punto de fusión aproximadamente entre 140 y 143°C.
25
6. Forma polimórfica B del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) según la reivindicación 1, que presenta un modelo de difracción en polvo de rayos X sustancialmente como se representa en la Figura 1B.
30
7. Forma polimórfica B del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) según la reivindicación 1, que presenta un espectro FTIR sustancialmente como se representa en la Figura 3.
35
8. Forma polimórfica C del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H).

~~20~~

- 5 9. Forma polimórfica C del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) según la reivindicación 8, que presenta un modelo de difracción en polvo de rayos X con un pico a aproximadamente 22,0 grados dos-theta.
- 10 10. Forma polimórfica C del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) según la reivindicación 8, que presenta un modelo de difracción en polvo de rayos X con picos a aproximadamente 20,6, 22,0, 28,1 y 31,7 grados dos-theta.
- 15 11. Forma polimórfica C del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) según la reivindicación 8, que presenta un espectro FTIR con picos a aproximadamente 534, 789, 1753, 3639, 3657 y 3959 cm^{-1} .
- 20 12. Forma polimórfica C del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) según la reivindicación 8, que tiene un punto de fusión aproximadamente entre 138 y 148°C.
- 25 13. Forma polimórfica C del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) según la reivindicación 8, que presenta un modelo de difracción en polvo de rayos X sustancialmente como se representa en la Figura 1C.
- 30 14. Forma polimórfica C del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) según la reivindicación 8, que presenta un espectro FTIR sustancialmente como se representa en la Figura 4.
- 35 15. Forma polimórfica D del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H).
16. Forma polimórfica C del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) según la reivindicación 15, que presenta un espectro FTIR con picos a aproximadamente 456, 723, 756, 1647 y 1748 cm^{-1} .

17. Forma polimórfica D del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) según la reivindicación 15, que presenta un modelo de difracción en polvo de rayos X sustancialmente como se representa en la Figura 1D.

5

18. Forma polimórfica D del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) según la reivindicación 15, que presenta un espectro FTIR sustancialmente como se representa en la Figura 5.

10

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 junto con un excipiente, adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

20. Un método para inhibir la aglomeración de plaquetas que comprende la administración a un paciente necesitado de ésta de una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

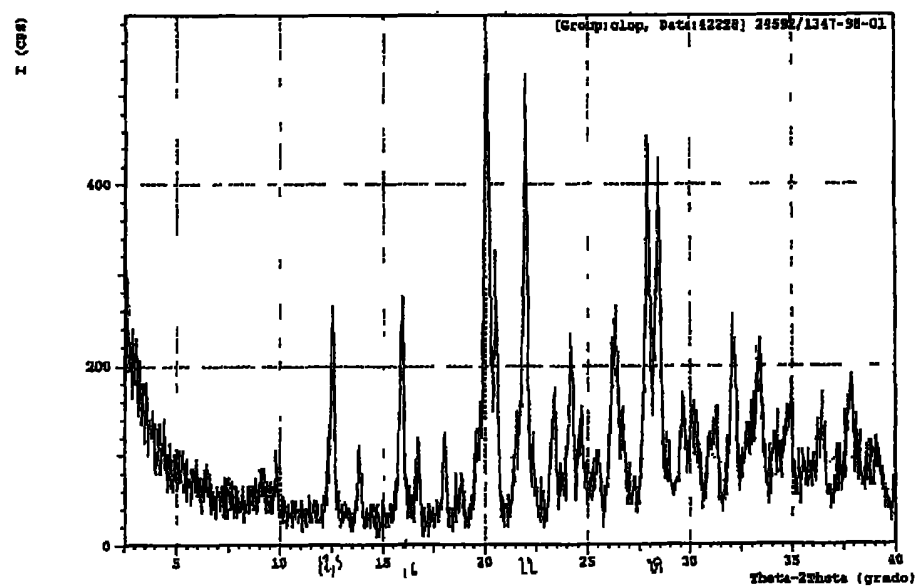
20

21. Un método para reducir los episodios ateroscleróticos que comprende la administración a un paciente necesitado de ésta de una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

25

Figura 1A

Curva XRPD de la Forma A del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α (2-clorofenil-6,7-dihidroeno[3,2-C]piridina-5(4H)



Hoja 1 de 8

31

Figura 1B

Curva XRPD de la Forma B del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α (2-clorofenil-6,7-dihidroteno[3,2-C]piridina-5(4H)

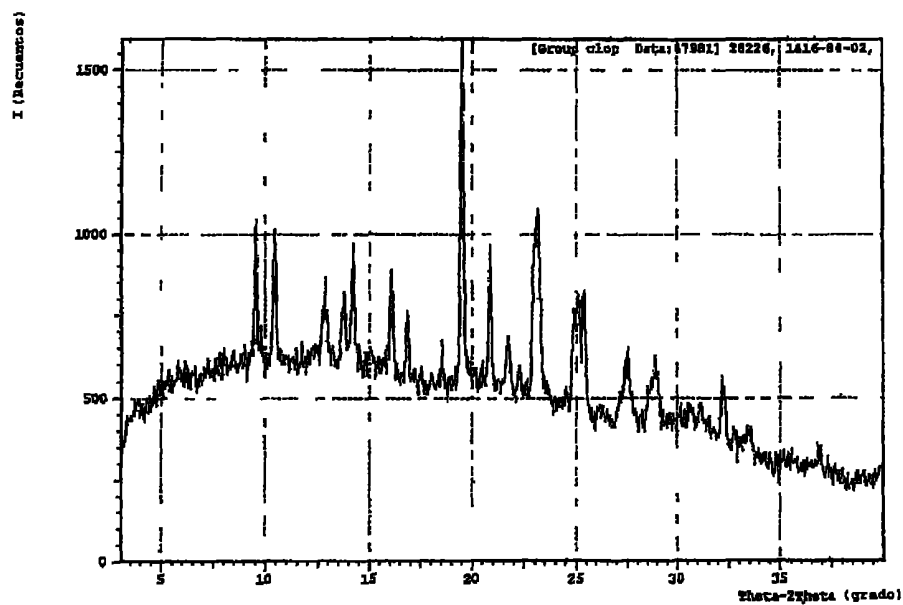


Figura 1C
 Curva XRPD de la Forma C del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil-6,7-dihidroteno[3,2-C]piridina-5(4H)

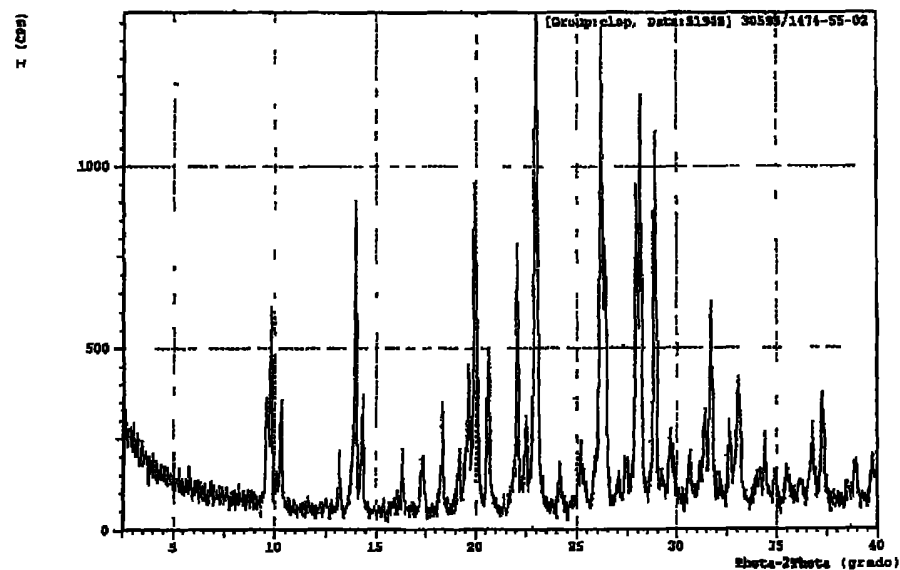
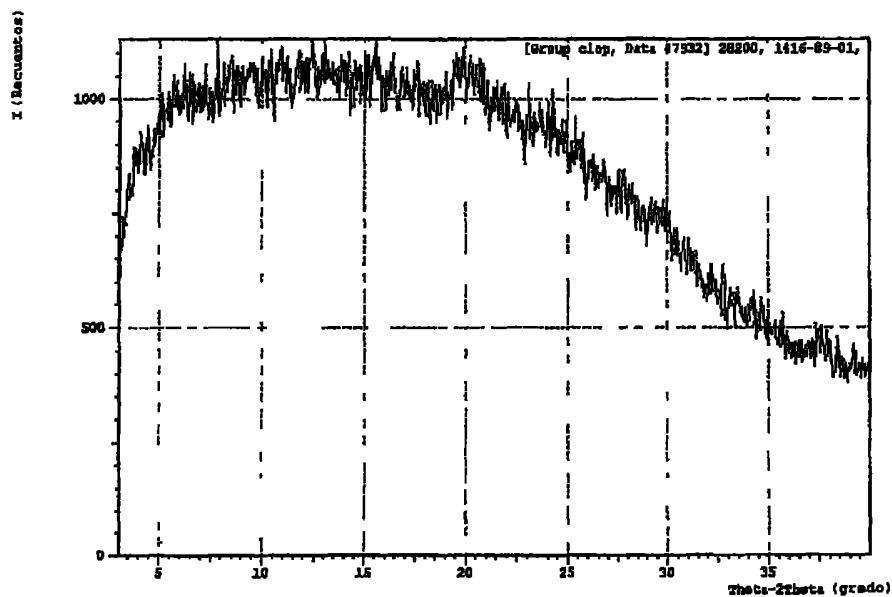


Figura 1D

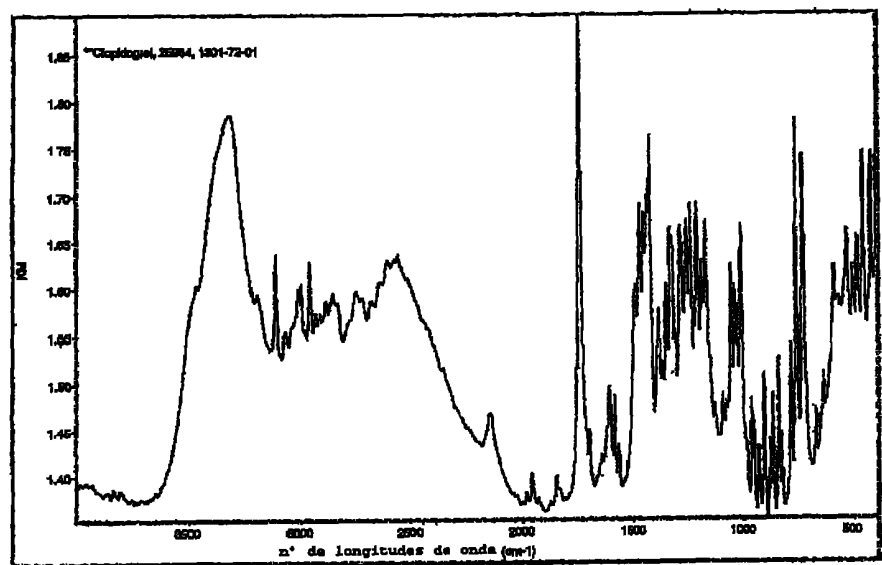
Curva XRPD de la Forma D del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil-6,7-dihidroteno[3,2-C]piridina-5(4H)



Hoja 4 de 8

34

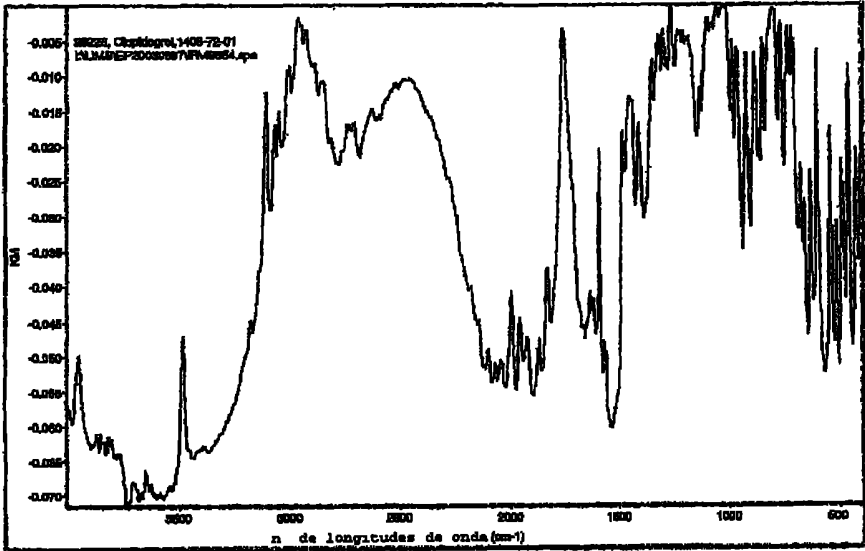
Figura 2
Espectro FT-IR de la Forma A del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α (2-clorofenil-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H)



Hoja 5 de 8

Figura 3

Espectro FT-IR de la Forma B del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil-6,7-dihidroteno[3,2-C]piridina-5(4H)



28

Figura 4

Espectro FT-IR de la Forma C del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil-6,7-dihidroteno[3,2-C]piridina-5(4H)

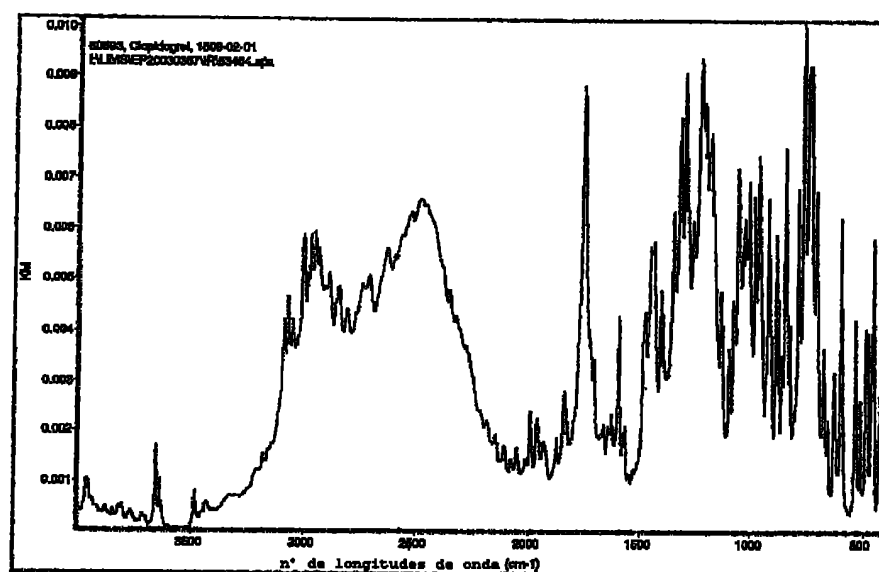
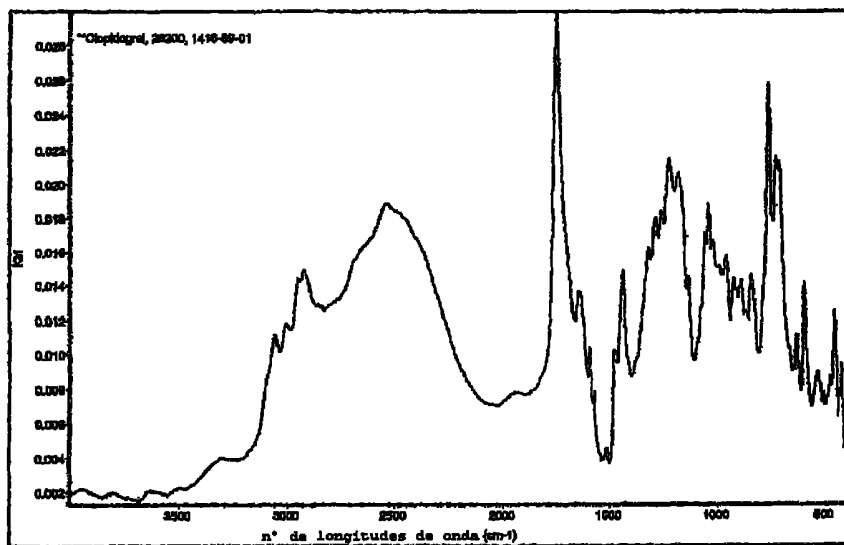


Figura 5

Espectro FT-IR de la Forma D del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)- α (2-clorofenil-6,7'-dihidrotieno[3,2-C']piridina-5(4H)



Hoja 8 de 8

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

International Application No

PCT/US2005/013146

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D495/04 A61K31/4365

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, 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.
X	US 4 847 265 A (BADORE ET AL) 11 July 1989 (1989-07-11) cited in the application the whole document column 6, line 64 - column 7, line 14; claim 4	1-21
E	WO 2005/068471 A (ZENTIVA, A.S; HAJICEK, JOSEF; PIHERA, PAVEL; STEPANKOVA, HANA) 28 July 2005 (2005-07-28) the whole document	1-21
E	WO 2005/048992 A (SANDOZ AG; BHARATRAJAN, RAMASWAMI; KHARKAR, PALLAVI; ROY, SUNIL) 2 June 2005 (2005-06-02) Page 5, fifth full paragraph	1-21
	-/-	

☒ 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.

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 September 2005

Date of mailing of the international search report

30/09/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2340, Tx. 31 651 spo nl,
Fax: (+31-70) 340-2018

Authorized officer

Deutsch, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/013146

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2005/026174 A (GENERICS 'UK! LIMITED; ARUL, RAMAKRISHNAN; RAWAT, AJAY SINGH; GADAKAR,) 24 March 2005 (2005-03-24) the whole document	1-21
E	WO 2005/080890 A (SIEGFRIED GENERICS INTERNATIONAL AG; WEBER, BEAT, T; LEVIS, MICHAEL, K) 1 September 2005 (2005-09-01) the whole document	1-21
A	BRITAIN ET AL: "Polymorphism in Pharmaceutical Solids passage" POLYMORPHISM IN PHARMACEUTICAL SOLIDS, 1999, pages 235-238, XP002278123	1-21
A	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/013146

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4847265	A	11-07-1989	AR 243891 A1	30-09-1993
			AT 121745 T	15-05-1995
			AU 597784 B2	07-06-1990
			AU 1129288 A	18-08-1988
			CA 1336777 C	22-08-1995
			CS 8800965 A2	12-09-1990
			CY 2087 A	05-04-2002
			DE 3853643 D1	01-06-1995
			DE 3853643 T2	30-11-1995
			DE 19875053 I2	23-05-2001
			DK 80088 A	18-08-1988
			EP 0281459 A1	07-09-1988
			ES 2071621 T3	01-07-1995
			FI 880720 A	18-08-1988
			FR 2623810 A2	02-06-1989
			HK 1000093 A1	21-11-1997
			HU 47291 A2	28-02-1989
			HU 210538 B3	28-04-1995
			IE 66922 B1	07-02-1996
			IL 85294 A	15-12-1991
			JP 1921791 C	07-04-1995
			JP 6045622 B	15-06-1994
			JP 63203684 A	23-08-1988
			KR 9603615 B1	20-03-1996
			LU 90324 A9	27-01-1999
			MA 21184 A1	01-10-1988
			MX 9203026 A1	01-07-1992
			NL 990002 I1	01-03-1999
			NO 880666 A	18-08-1988
			NZ 223475 A	29-05-1989
			OA 8808 A	31-03-1989
			PH 25960 A	13-01-1992
			PL 270677 A1	08-12-1988
			PT 86726 A	01-03-1988
			YU 23188 A1	31-08-1989
WO 2005068471	A	28-07-2005	NONE	
WO 2005048992	A	02-06-2005	NONE	
WO 2005026174	A	24-03-2005	NONE	
WO 2005080890	A	01-09-2005	NONE	

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 06106506 (22) Fecha de solicitud: 20/10/2006 (30) Prioridad (31) 60/563,796 (32) 20/04/2004 (33) US		(51) Int Cl: C07D 485/04 (71) Solicitante(s) SANOFI - AVENTIS (72) Inventor(es) KEITH RICHARD LORIMER ALICIA TEE FUAY NG (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20/11/2008 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 18/04/2005 No. de solicitud PCT/US2005/013146		(87) Publicación Internacional Fecha: 03/11/2005 N° publicación: WO 2005/103058 A1	
(54) Título: FORMAS POLIMÓRFICAS DE HIDROBROMURO ACETATO DE METIL(+)-(S)- ALFA-(2-CLOROFENIL)-6,7-DIHIDROTIENO[3,2-C]PIRIDINA-5(4H), HIDROBROMURO DE CLOPIDOGREL			

Reivindicación(es):

- | | |
|--|---|
| <p>1. Forma polimórfica B del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H).</p> <p>2. Forma polimórfica B del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) según la reivindicación 1, que presenta un modelo de difracción en polvo de rayos X con un pico a aproximadamente 20,9 grados dos-theta.</p> <p>3. Forma polimórfica B del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) según la reivindicación 1, que presenta un modelo de difracción en polvo de rayos X con picos a aproximadamente 10,4, 14,2, 19,5 y 20,9 grados dos-theta.</p> <p>4. Forma polimórfica B del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) según la reivindicación 1, que presenta un espectro FTIR con picos a aproximadamente 537, 800, 1758, 3488 y 3949 cm⁻¹.</p> <p>5. Forma polimórfica B del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) según la reivindicación 1, que tiene un punto de fusión aproximadamente entre 140 y 143°C.</p> | <p>6. Forma polimórfica B del hidrobromuro acetato de metil(+)-(S)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) según la reivindicación 1, que presenta un modelo de difracción en polvo de rayos X sustancialmente como se representa en la Figura 1B.</p> |
|--|---|

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 75,963
FECHA : OCTUBRE 3 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-106508- -00000-0000
Fee: 2006-10-20 17:59:10 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYI
Eve: 378 FASENACIONALI
Act1411 PRESENTACION Folio 5.42

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
DELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	59883895	03/10/2006	20,617,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 14775-841-028-5

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha Oct. 20/06

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

44

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

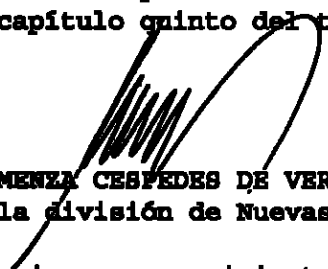
REFERENCIA	Radicación No.	6 106506
	Solicitud internacional	PCT/US2005/013146
	Fecha inicio fase nacional	20/11/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	438
	Oficio No.	1861

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 Única No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 FEB 2007 lerazo

22

2