



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No.

06-106511

54 TÍTULO

SAL DE CLOPIDOGREL Y SUS FORMAS POLIMORFAS

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71 SOLICITANTE

SANOPI - AVENTIS

DOMICILIO

75013 PARTS, FRANCIA

74 APODERADO

EMILI FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22 BOGOTÁ, D. C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad 06-106511- 00000-0000

Fec 2006-10-20 17:45:52 Dep 2020 NUECREACIONES

Tra 11 PATENTE/II
Eve 378 FASE NACIONAL

Act 411 PRESENTACION Folios 74

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL**

20-11-06

SOLICITUD DE

1

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☒ Capítulo I☐ Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre **SANOFI-AVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las leyes
de FranciaDirección 174 Avenue de France
75013 Paris
FranciaDomicilio 75013 Paris
Francia**IDENTIFICACIÓN**C C ☐ NIT ☐C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Numero _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre **EMILIO FERRERO**
Dirección Carrera 4ª No 72-35
Teléfono 347 38 11
Fax 211 88 50
E-mail clientes@camyp.com.
Domicilio Bogotá Colombia**IDENTIFICACIÓN**C C ☒ NIT ☐C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Numero 438 019 T P 31 929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1 **Keith Richard LORIMER**
1000 Northwestern Avenue
West Lafayette
Indiana 47906
Estados Unidos de América2 **Alicia Tee Fuay NG**
2501 Soldiers Home Road
Apt. 13D, West Lafayette
Indiana 47906
Estados Unidos de América

5

PCT (86)Solicitud Internacional No PCT/US2005/013279Fecha 18 de abril de 2005Publicación Internacional No WO 2005/103059 A1Fecha 3 de noviembre de 2005

6

Título (54)**SAL DE CLOPIDOGREL Y SUS FORMAS POLIMORFAS**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 495/04

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Numero de Solicitud

SI ☒ NO ☐US20 de abril de 200460/563.795

9

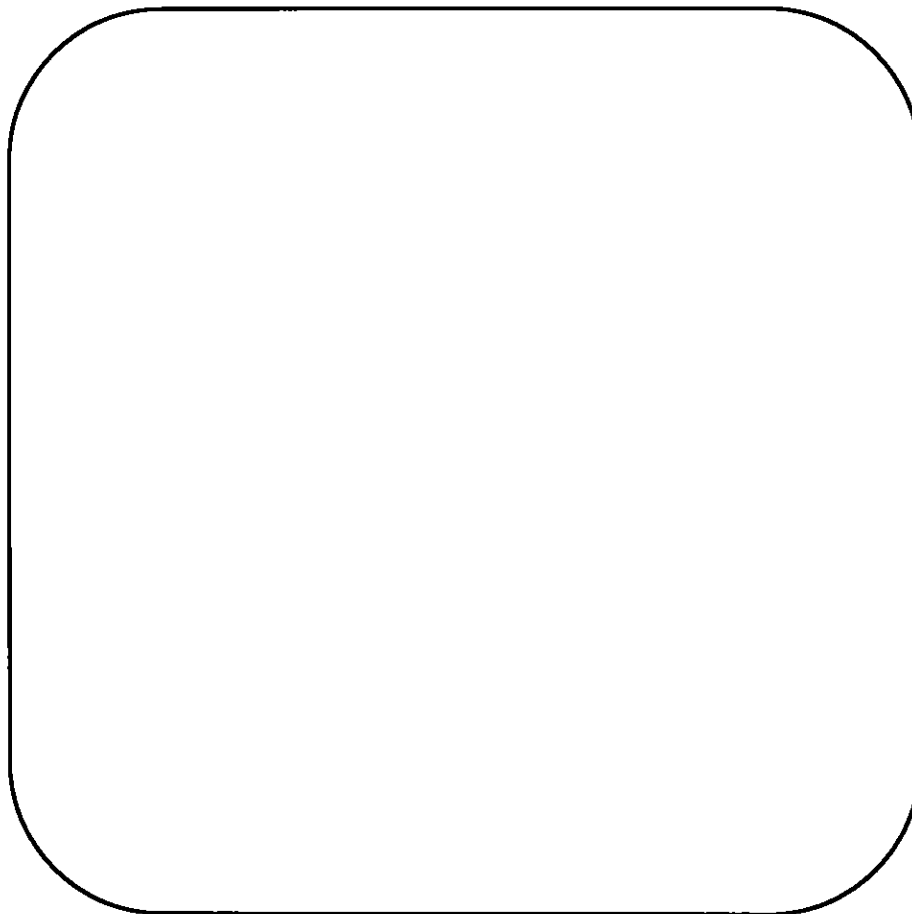
Comprobante de pago No 06-77.854**Fecha** 9 de octubre de 2006

10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463 000 oo
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de propiedad
- ☒ 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 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 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 2005/103059 A1
- 2 ☒ Forma PCT/ISA/210 Informe de Búsqueda Internacional
- 3 ☒ Extracto de publicación

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ - COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostilla 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.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
SANOFI-AVENTIS

14775
7804

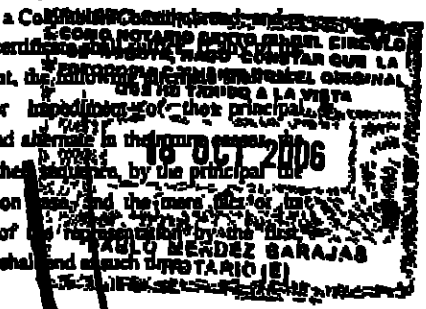
domiciliado (s) en/of 174, avenue de France

9-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent

application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929 GONZALO PERDOMO, tpa. 831 LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4° N° 72-35 Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, al primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o al primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararon su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso asumiéndola por el solo hecho de aparecerla, cuando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO tpa. 31929 GONZALO PERDOMO, tpa. 831 LUZ CLEMENCIA DE PAEZ tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4° N° 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 abroad, and in case of impediment, the appropriate certificate. If any of the appointees were to be definitely absent, the following shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their order, by the principal or the first or second alternate depending on case, and the mere fact of their exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time as the principal representative appears.



Además, confiero (confirmino) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de nombres de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con esos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos

In addition we grant a Power of Attorney to any 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) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems 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 comprising conclusive admin

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

the facts of the case, desist, cancel, receive, transcribe and ratify acts done by representatives without a power of attorney

Dado y firmado hoy/Oiven and signed this

en/ra

por/by

Firma

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 *Dr Markus Jacobi*

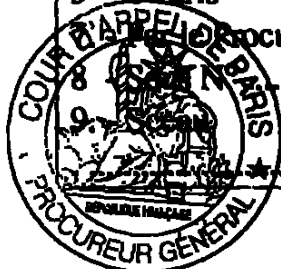
3 - agissant en qualité de *Notaire*

4 - est revêtu du sceau de *la Cour*

ATTESTE

5 - à Paris

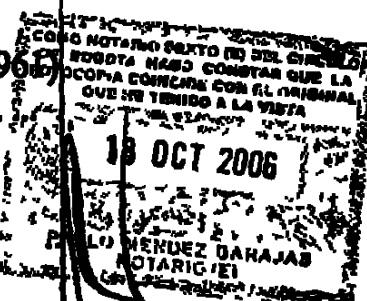
le 21 JUIN 2005



Procureur Général pres 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

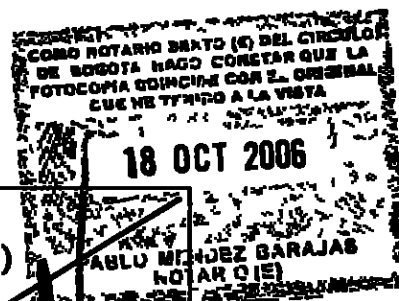
Le 20 / 06 / 05

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	Attesté
7	par	6 le
8	N°	
9	Sceau/cachet	10 Signature



7

Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de Maria 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)

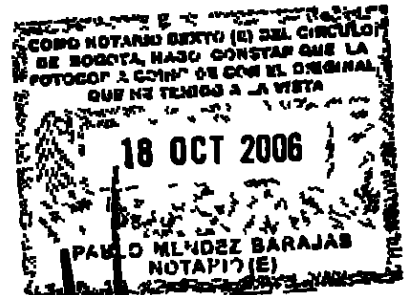
L ASSOCIES

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 Paris, hoy, 20 de junio de 2005

El Notario
(Firma - sello)

MARIA LUCENIA SANINT
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION 671 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION 3110 DEL
5 DE SEPTIEMBRE DE 2005
del Ministerio de Justicia

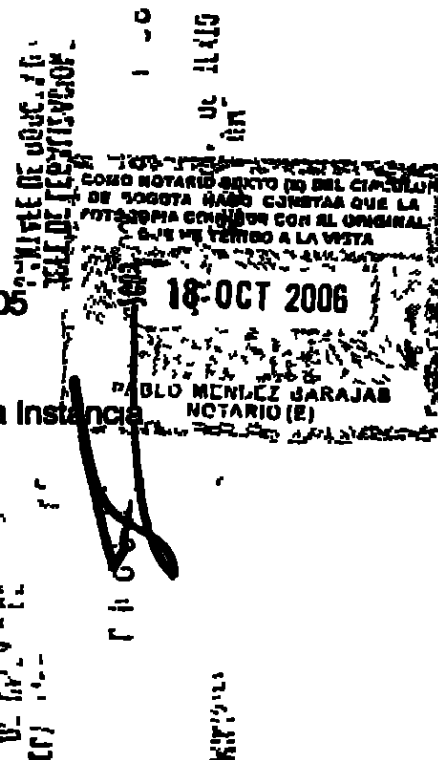
(ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

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

- 1 País Republica Francesa
El presente Documento Publico
- 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 Numero 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
RESOLUCIÓN No 671 de 83
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

[Firma manuscrita]
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCIÓN 110 DEL
DE SE - 99
del Ministerio de Justicia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1 28

UCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAGO DE BOGOTA D.C.

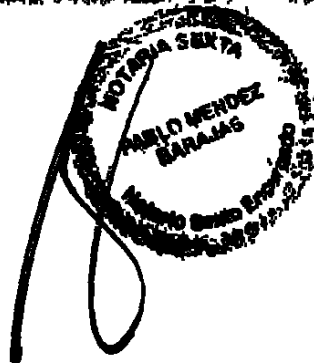
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

Juan 2005
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN JEF DE
LA VISTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
LA(S) PUESTA(S) POR _____
Maria Eugenia Sanin

ES (SON) AUTENTICA(S)
12 JUL 2005



COMO NOTARIO SEXTO (N) DEL CIRCULO
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME TENGO A LA VISTA
18 OCT 2005
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO

[Signature]

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 November 2005 (03 11 2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/103059 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07D 495/04,
A61K 31/4363, A61P 7/02

(21) International Application Number
PCT/US2005/013279

(22) International Filing Date 18 April 2005 (18.04 2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data.
60/563 795 20 April 2004 (20.04.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US) SANOFI
AVENTIS [US/US] 300 Somerset Corporate Boulevard,
Bridgewater NJ 08807 2854 (US)

(72) Inventors, and

(75) Inventors/Applicants (for US only) LORIMER, Keith
Richard [GB/US] 1000 Northwestern Avenue, West
Lafayette, Indiana 47906 (US) NG, Alicia Tee Fuay
[MY/US] 2501 Soldiers Home Road Apt. 13D West
Lafayette Indiana 47906 (US)

(74) Agents BOLCSAK, James, W et al , Aventis Pharma-
ceuticals Inc Route 202-206 P O Box 6800 Bridgewa-
ter NJ 08807-08807 (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, 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) 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, TO)

Declaration under Rule 4.17

— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published

— with international search report

For two letter codes and other abbreviations refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title. CLOPIDOGREL SALT AND POLYMORPHIC FORMS THEREOF

(57) Abstract. The invention relates to methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naph-
thalene 1,5-disulfonate or a polymorphic form and/or a hydrate and/or a solvate thereof to pharmaceutical compositions containing
the same and to the method of use thereof for inhibiting platelet aggregation

WO 2005/103059 A1

CLOPIDOGREL SALT AND POLYMORPHIC FORMS THEREOF

The invention relates to methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate, or a polymorphic form and/or a hydrate and/or a solvate thereof, to 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 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 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.

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

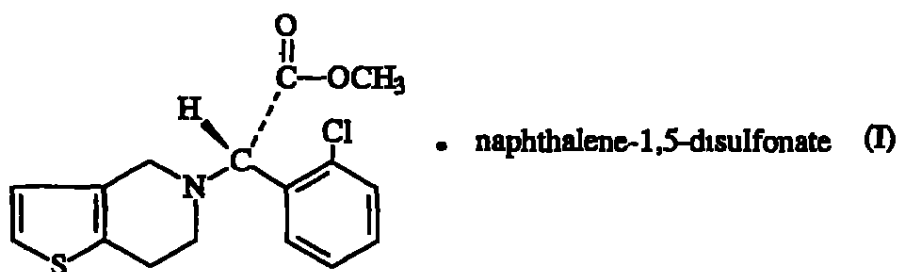
The solid state physical properties of a pharmaceutical compound can be influenced by the conditions under which the compound is obtained in solid form. Solid state physical properties include, for example, the flowability of the milled solid which affects the ease with which the compound is handled during processing into a pharmaceutical product Another 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 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 ^{13}C NMR 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 methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate of the formula I



or a polymorphic form and/or a hydrate and/or a solvate thereof, and more particularly to polymorphic Forms A, B, C, D, E, and F of the compound.

Polymorphic Form A of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate 1,4-dioxane is characterized by an X-ray powder diffraction pattern with a peak at about 11.7 degrees two-theta and more particularly with peaks at about 10.8, 11.7, and 13.0 degrees two-theta. Form A of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate 1,4-dioxane is also characterized by an FTIR spectrum with peaks at about 1249, 1452, 1760, 2848, 2955, 3090, and 3490 cm^{-1} . Form A of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate 1,4-dioxane, which has a melting point of about 165°C, exhibits an X-ray powder diffraction pattern substantially as depicted in Figure 1A and an FTIR spectrum substantially as depicted in Figure 2.

Polymorphic Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate is characterized by an X-ray powder diffraction pattern with a peak at about 13.4 degrees two-theta. Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate is also characterized by an FTIR spectrum with peaks at about 600, 663, 1096, 1156, 3557, and 3605 cm⁻¹. Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate, which has a melting point of about 218°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 of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate acetonitrile-hydrate is characterized by an X-ray powder diffraction pattern with a peak at about 8.7 degrees two-theta and more particularly with peaks at about 8.7, 14.1, and 27.4 degrees two-theta. Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate acetonitrile-hydrate is also characterized by an FTIR spectrum with peaks at about 529, 796, 1035, 1175, 1221, 1251, and 1759 cm⁻¹. Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate acetonitrile-hydrate, which has a melting point of about 228°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 of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate is characterized by an X-ray powder diffraction pattern with a peak at about 24.1 degrees two-theta and more particularly with peaks at about 9.3 and 24.1 degrees two-theta. Form D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate is also characterized by an FTIR spectrum with peaks about 525, 711, 1026, 1170, 1243, and 1746 cm⁻¹. Form D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate, which has a melting point of about 228°C, exhibits an X-ray powder diffraction pattern substantially as depicted in Figure 1D and an FTIR spectrum substantially as depicted in Figure 5.

Polymorphic Form E of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate is characterized by an X-ray

powder diffraction pattern with a peak at about 26.4 degrees two-theta and more particularly with peaks at about 7.6, 11.0, 12.1, and 26.4 degrees two-theta. Form E of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate is also characterized by an FTIR spectrum with peaks at about 610, 764, 1026, 1196, 1224, and 1746 cm^{-1} . Form E of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate, which has a melting point of about 224°C, exhibits an X-ray powder diffraction pattern substantially as depicted in Figure 1E and an FTIR spectrum substantially as depicted in Figure 6.

Polymorphic Form F of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate is characterized by an FTIR spectrum with peaks at about 565, 610, 764, 1028, 1751, and 2579 cm^{-1} . Form F of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate exhibits an X-ray powder diffraction pattern substantially as depicted in Figure 1F and an FTIR spectrum substantially as depicted in Figure 7.

The present invention further relates to a pharmaceutical composition comprising methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate or a polymorphic form and/or a hydrate and/or a solvate thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier, 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 methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate or a polymorphic form and/or a hydrate and/or a solvate thereof.

The present invention further relates to the use of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate or a polymorphic form and/or a hydrate and/or a solvate thereof in 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 methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate or a polymorphic form and/or a hydrate and/or a solvate thereof.

The present invention further relates to the use of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate or a polymorphic

form and/or a hydrate and/or a solvate thereof in the preparation of a medicament for reducing atherosclerotic events

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 naphthalene-1,5-disulfonate 1,4-dioxane

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 naphthalene-1,5-disulfonate hydrate

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

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 naphthalene-1,5-disulfonate hydrate

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

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

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 naphthalene-1,5-disulfonate 1,4-dioxane

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 naphthalene-1,5-disulfonate hydrate

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 naphthalene-1,5-disulfonate acetonitrile-hydrate

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 naphthalene-1,5-disulfonate hydrate

Figure 6 is an FTIR spectrum of Form E of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate

Figure 7 is an FTIR spectrum of Form F of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate

Form A of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate 1,4-dioxane may be prepared by adding a solution of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate in ethanol to a solution of naphthalene-1,5-disulfonic acid in ethanol and then adding heptane to the
5 mixture. The solvents are evaporated, the residue is slurried with 1,4-dioxane/ethanol and the solvents are evaporated to afford Form A

Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate may be prepared by adding methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate to a solution of naphthalene-
10 1,5-disulfonic acid in ethanol, followed by the addition of 1,4-dioxane. Evaporation of the solvent affords a residue, that is seeded with Form A of the compound and dissolved in ethanol and then 1,4-dioxane is added followed by additional seeds of Form A. The solvents are evaporated and the residue is crystallized from acetone to afford Form B

Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate acetonitrile hydrate may be prepared by dissolving Form
15 B of the compound in acetonitrile at about 45°C and collecting the Form C that precipitates upon cooling to room temperature

Form D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate may be prepared by dissolving Form B of the
20 compound in ethanol and collecting the Form D that precipitates upon cooling to about 0°C

Form E of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate may be prepared by subjecting Form A of the compound to 75% relative humidity at about 40°C for about two (2) weeks

Form F of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate may be prepared by dissolving Form B of the compound
25 in acetonitrile and collecting the Form F that precipitates by vapor diffusion upon placing a vial of the solution thus formed in a vial containing isopropylacetate

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
30 incorporated herein by reference, or by the methods described herein in the examples

The following examples will further illustrate the invention with, however, limiting it thereto. All melting points are given in degrees centigrade (°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 CuK α 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.

Preparation 1

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

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 MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to afford the title compound as a yellow gel.

Example 1

20 Form A of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate 1,4-dioxane

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 a naphthalene-1,5-disulfonic acid solution (1.0498g in 10mL of ethanol) (1.066mL), followed by heptane (1.60mL). The solution was filtered through a 0.2 μ m nylon filter into a clean vial and left to evaporate under nitrogen. A gel formed which was slurried in a 1,4-dioxane-ethanol (9:1) mixture (1.0mL). The sample was then covered with Parafilm, perforated and allowed to evaporate. The solids which formed were temperature cycled between 25-35°C, filtered and dried to afford 0.2408g of the title compound, m.p. 165°C, which was analyzed by FTIR and XRPD.

Example 2

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

Methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate of preparation 1 (1.3013g) was added to a naphthalene-1,5-disulfonic acid solution in ethanol (1.0498g in 10mL of ethanol, 7.00 mL). Additional ethanol (3.00mL) was added and mixture sonicated until complete dissolution was achieved. 1,4-Dioxane (10.0mL) was added and the solution was filtered through a 0.2 μ m nylon filter into a clean vial. The sample was left to evaporate uncovered. A gel formed which was seeded with Form A of Example 1, followed by the addition of ethanol (1mL). The mixture was slurried at 40°C until it completely dissolved. 1,4-Dioxane (8mL) was added, followed by seeds of Form A of Example 1 and the mixture left to evaporate uncovered. White solids and gel formed and heptane (3.0mL) was added. The slurry was filtered and solids washed with acetone. Some of the solids (0.0923g) were slurried in acetone (0.80mL) at 45°C. The slurry completely dissolved so more of the solids were added and the mixture was slurried at 45-46°C. The slurry was then filtered through a 0.2 μ m nylon filter into a clean vial, capped, and placed in a water bath at 54°C, which was then slowly cooled to ambient temperature. Solids precipitated and the mixture was refrigerated, then filtered through a 0.2 μ m filter, and solids left in the vial were dried under nitrogen to afford the title compound, m.p. 218°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 naphthalene-1,5-disulfonate acetonitrile-hydrate

Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate of Example 2 (0.1151g) was slurried in acetonitrile (0.800 mL) at 45°C. Once the slurry dissolved, additional compound of Example 2 was added. The title compound precipitated from solution after slowly being cooled to room temperature to afford the title compound, m.p. 228°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 naphthalene-1,5-disulfonate hydrate

5

Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate of Example 2 (0 1074g) was slurried in ethanol (0 80mL). Additional compound of Example 2 was added once the slurry completely dissolved. Solids precipitated from the slow cooled solution in a freezer to afford the title

10

compound, m.p 228°C, which was analyzed by FTIR and XRPD

Example 5

Form E of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate

15

Form A of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate 1,4-dioxane of Example 1 (0 0208g) was placed in a 75% relative humidity chamber at 40°C for two weeks to afford 0 0197g of the title compound, m.p 224°C, which was analyzed by FTIR and XRPD

20

Example 6

Form F of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate

25

Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate of Example 2 (0 0616g) was dissolved in acetonitrile (1 0mL) with sonication. The solution was filtered through a 0 2 μ m nylon filter into a clean vial which was placed in a larger vial containing isopropylacetate (2 0mL). The larger vial was capped and crystallization was afforded by vapor diffusion to afford the title

30

compound in the form of 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

5 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.

10 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
15 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 Methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate
naphthalene-1,5-disulfonate, or a polymorphic form and/or a hydrate and/or a solvate thereof

5

2 Polymorphic Form A of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-
C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate 1,4-dioxane according to claim 1

3 Polymorphic Form A of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-
10 C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate 1,4-dioxane according to claim 2
having an X-ray powder diffraction pattern with a peak at about 11.7 degrees two-theta.

4 Polymorphic Form A of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-
C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate 1,4-dioxane according to claim 2
15 having an X-ray powder diffraction pattern with peaks at about 10.8, 11.7, and 13.0 degrees
two-theta.

5 Polymorphic Form A of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-
C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate 1,4-dioxane according to claim 2
20 having an FTIR spectrum with peaks at about 1249, 1452, 1760, 2848, 2955, 3090, and 3490
cm⁻¹

6 Polymorphic Form A of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-
C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate 1,4-dioxane according to claim 2
25 having a melting point of about 165°C

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

30

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

9 Polymorphic Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate according to claim 1

5 10 Polymorphic Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate according to claim 9 having an X-ray powder diffraction pattern with a peak at about 13.4 degrees two-theta.

10 11 Polymorphic Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate according to claim 9 having an FTIR spectrum with peaks at about 600, 663, 1096, 1156, 3557, and 3605 cm⁻¹

15 12 Polymorphic Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate according to claim 9 having a melting point of about 218°C

20 13 Polymorphic Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate according to claim 9 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as depicted in Figure 1B

14 Polymorphic Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate according to claim 9 having an FTIR spectrum substantially as depicted in Figure 3

25 15 Polymorphic Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate acetonitrile hydrate according to claim 1

30 16 Polymorphic Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate acetonitrile-hydrate according to claim 15 having an X-ray powder diffraction pattern with a peak at about 8.7 degrees two-theta

17 Polymorphic Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate acetonitrile-hydrate according to claim 15 having an X-ray powder diffraction pattern with peaks at about 8.7, 14.1, and 27.4 degrees two-theta.

18 Polymorphic Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate acetonitrile-hydrate according to claim 15 having an FTIR spectrum with peaks at about 529, 796, 1035, 1175, 1221, 1251, and 1759 cm^{-1} .

19 Polymorphic Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate acetonitrile-hydrate according to claim 15 having a melting point of about 228°C.

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

21 Polymorphic Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate acetonitrile-hydrate according to claim 15 having an FTIR spectrum substantially as depicted in Figure 4.

22 Polymorphic Form D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate according to claim 1.

23 Polymorphic Form D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate according to claim 22 having an X-ray powder diffraction pattern with a peak at about 24.1 degrees two-theta.

24 Polymorphic Form D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate according to claim 22 having an X-ray powder diffraction pattern with peaks at about 9.3 and 24.1 degrees two-theta.

17

25 Polymorphic Form D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate according to claim 22 having an FTIR spectrum with peaks at about 525, 711, 1026, 1170, 1243, and 1746 cm⁻¹

5 26 Polymorphic Form D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate according to claim 22 having a melting point of about 228°C

10 27 Polymorphic Form D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate according to claim 22 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as depicted in Figure 1D

15 28 Polymorphic Form D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate according to claim 22 having an FTIR spectrum substantially as depicted in Figure 5

29 Polymorphic Form E of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate according to claim 1

20 30 Polymorphic Form E of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate according to claim 29 having an X-ray powder diffraction pattern with a peak at about 26.4 degrees two-theta.

25 31 Polymorphic Form E of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate according to claim 29 having an X-ray powder diffraction pattern with peaks at about 7.6, 11.0, 12.1, and 26.4 degrees two-theta

30 32 Polymorphic Form E of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate according to claim 29 having an FTIR spectrum with peaks at about 610, 764, 1026, 1196, 1224, and 1746 cm⁻¹

33 Polymorphic Form E of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate according to claim 29 having a melting point of about 224°C

5 34 Polymorphic Form E of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate according to claim 29 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as depicted in Figure 1E.

10 35 Polymorphic Form E of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate hydrate according to claim 29 having an FTIR spectrum substantially as depicted in Figure 6

15 36 Polymorphic Form F of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate according to claim 1

37 Polymorphic Form F of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate according to claim 36 having an FTIR spectrum with peaks at about 565, 610, 764, 1028, 1751, and 2579 cm⁻¹

20 38 Polymorphic Form F of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate according to claim 36 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as depicted in Figure 1F

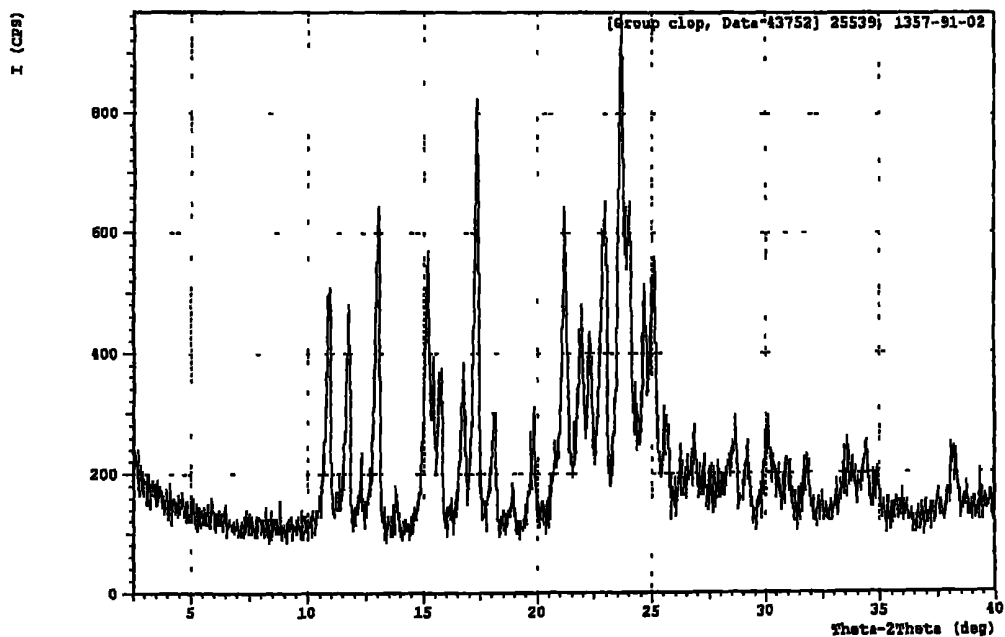
25 39 Polymorphic Form F of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate according to claim 36 having an FTIR spectrum substantially as depicted in Figure 7

40 A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1-39 together with a pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant, diluent, or vehicle

30 41 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 1-39

42 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 1-39

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



[Handwritten signature]

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

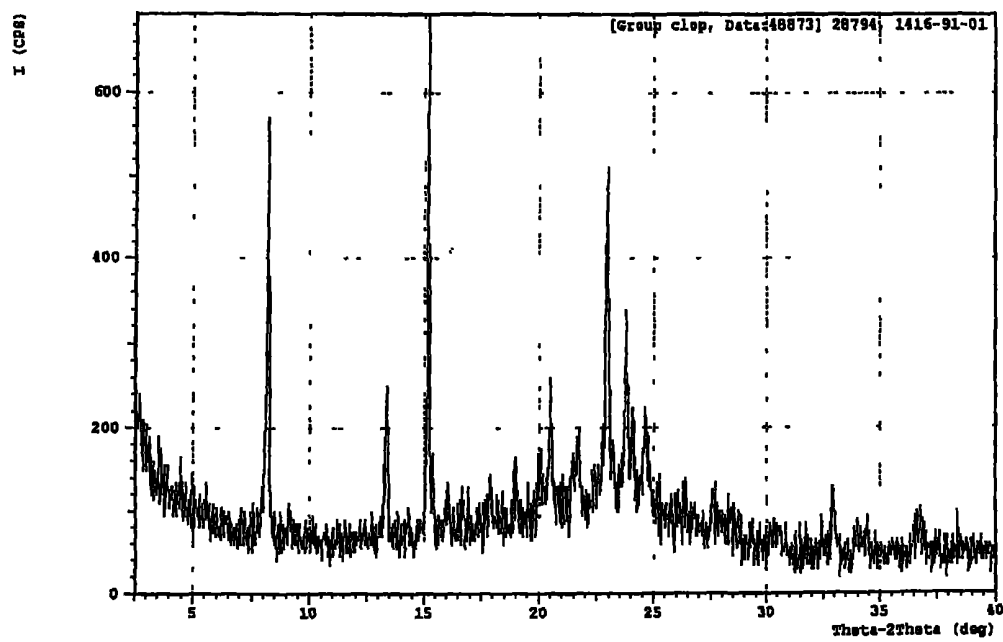


Figure 1C. XRPD pattern of Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate

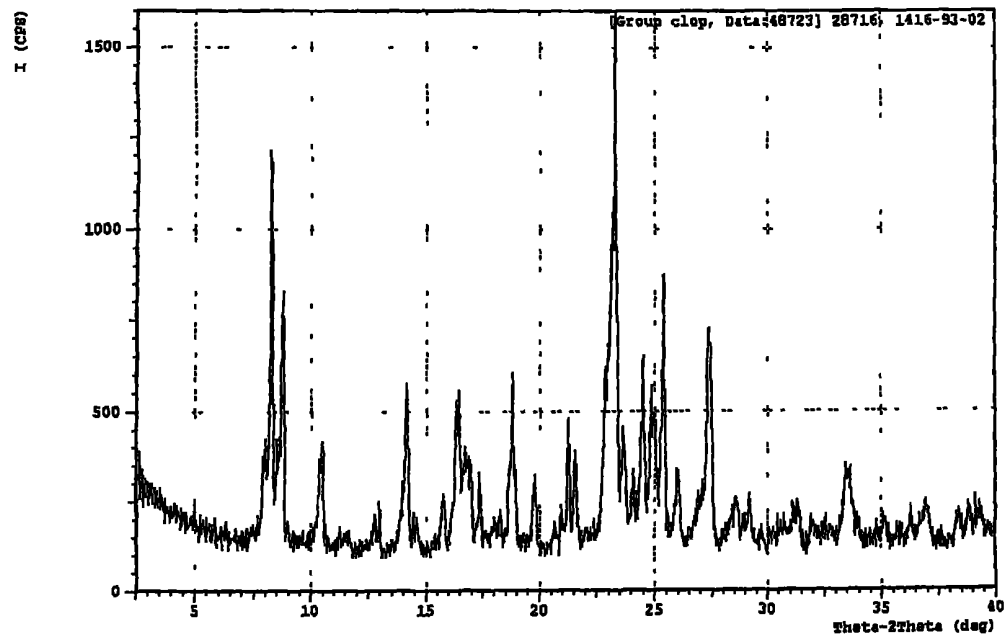
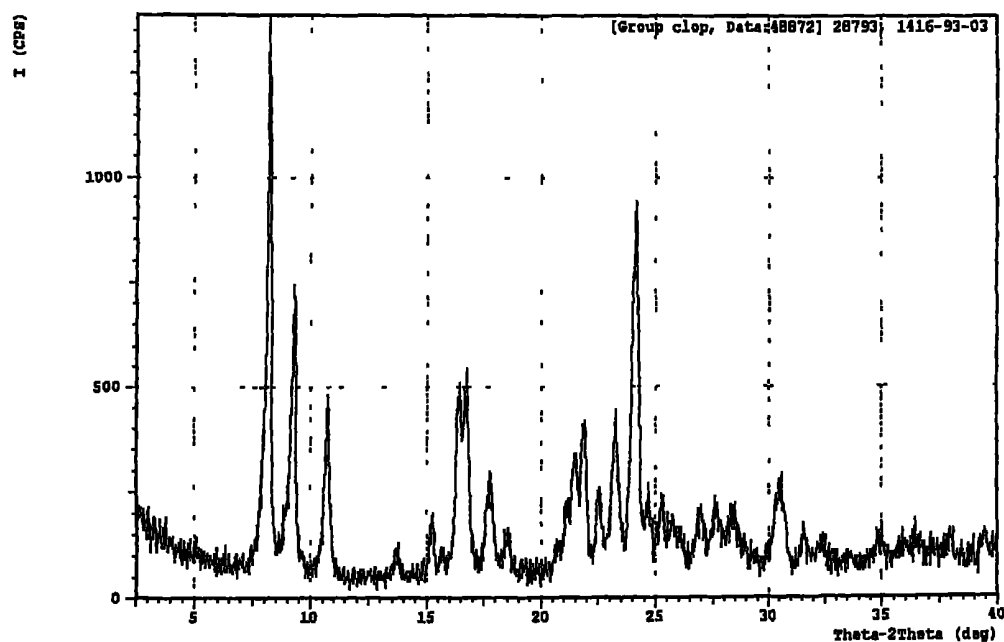


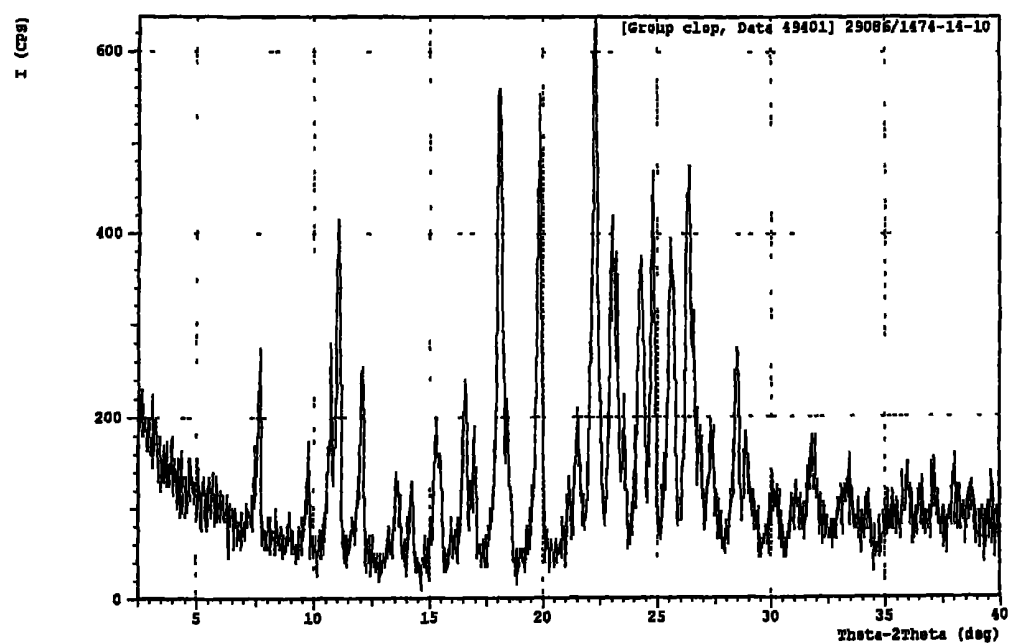
Figure 1D XRPD pattern of Form D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate



24

2/3

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



24

17

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

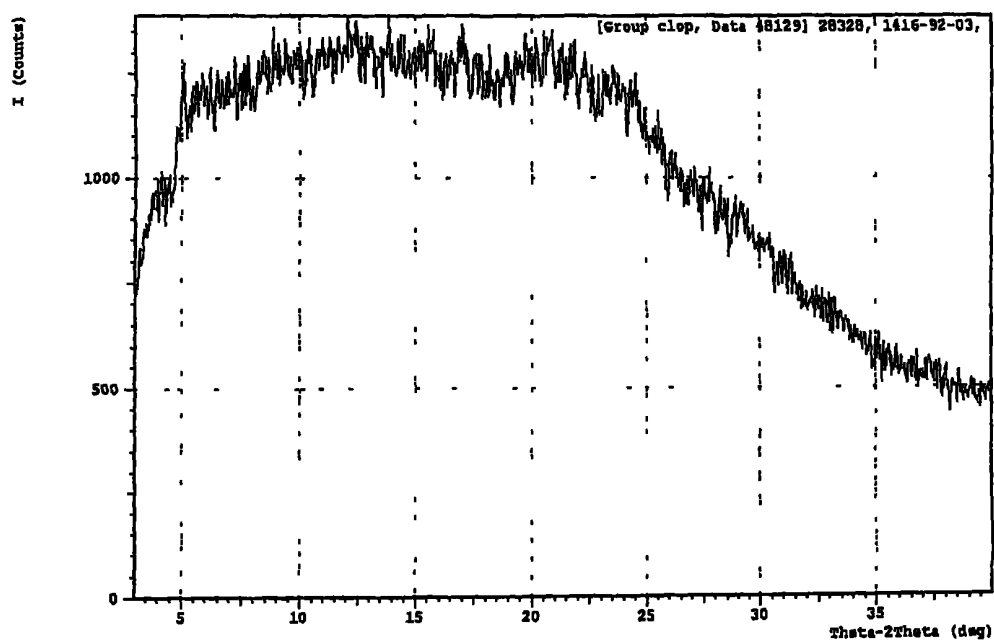
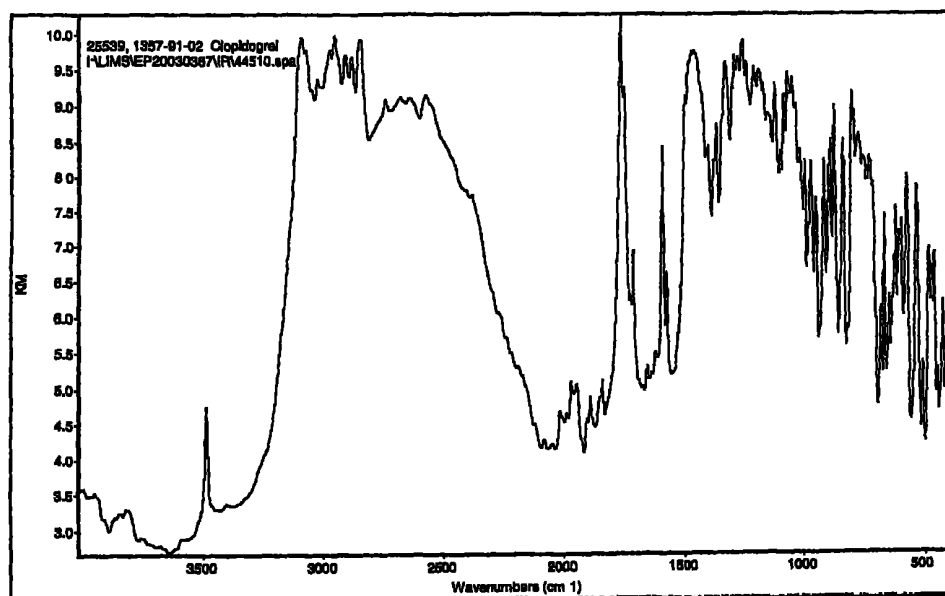
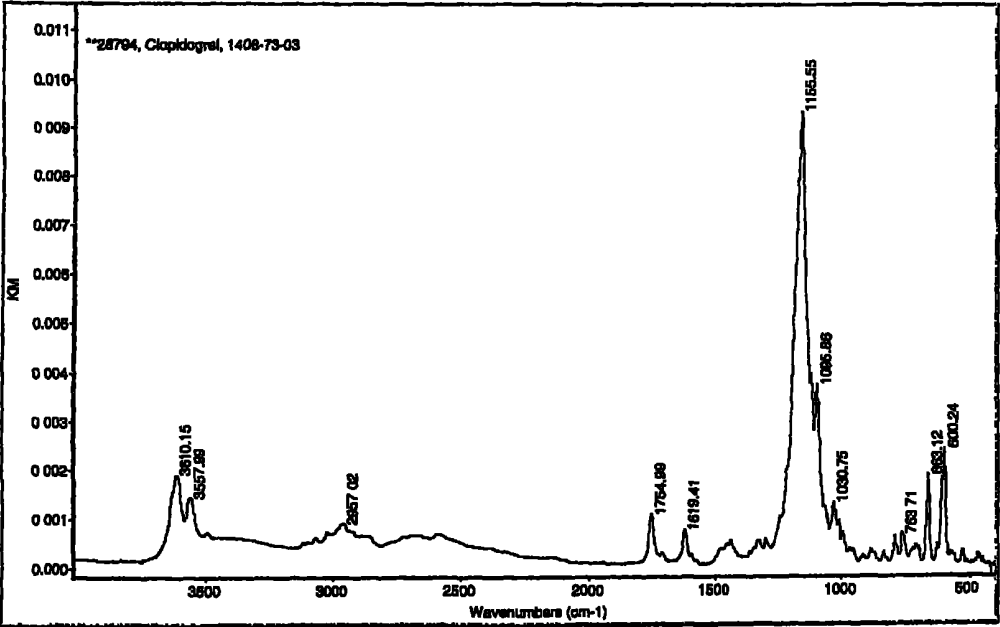


Figure 2. FT-IR spectrum of Form A of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate



26

Figure 3 FT-IR spectrum of Form B of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate



26

Figure 4 FT-IR spectrum of Form C of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate

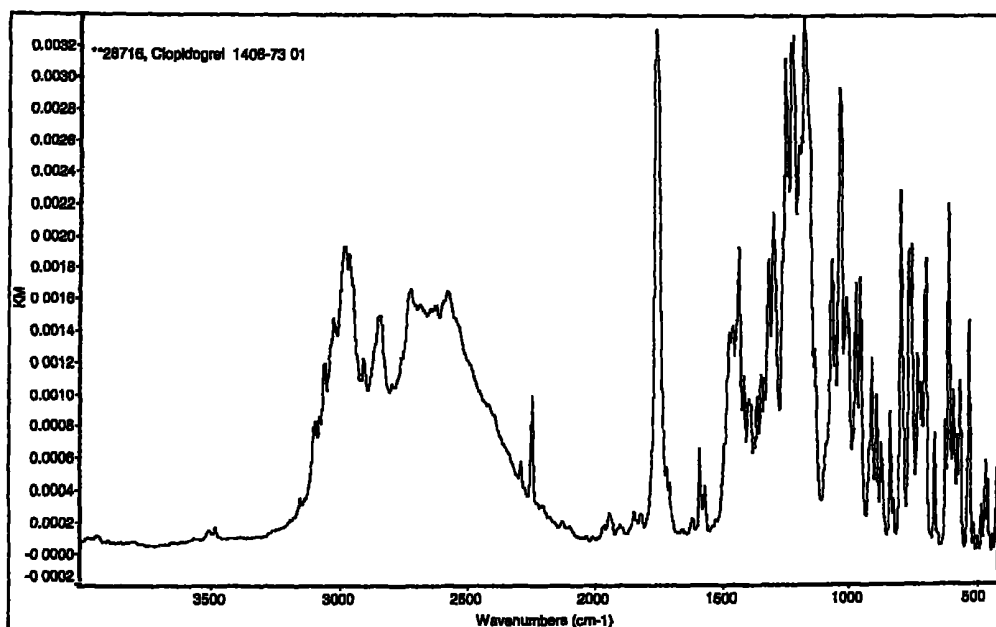


Figure 5. FT-IR spectrum of Form D of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate

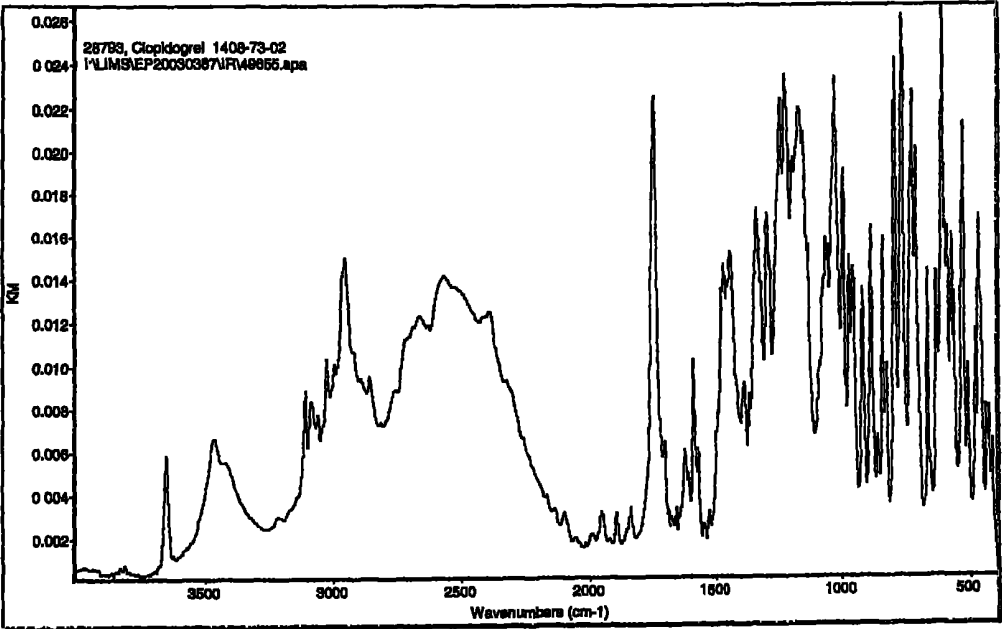


Figure 6. FT-IR spectrum of Form E of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate

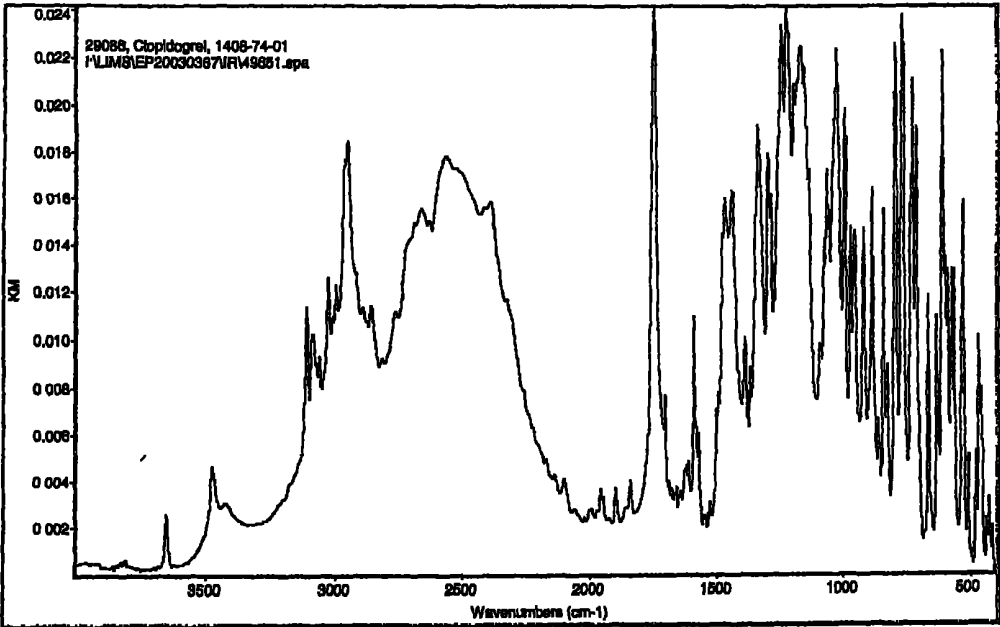
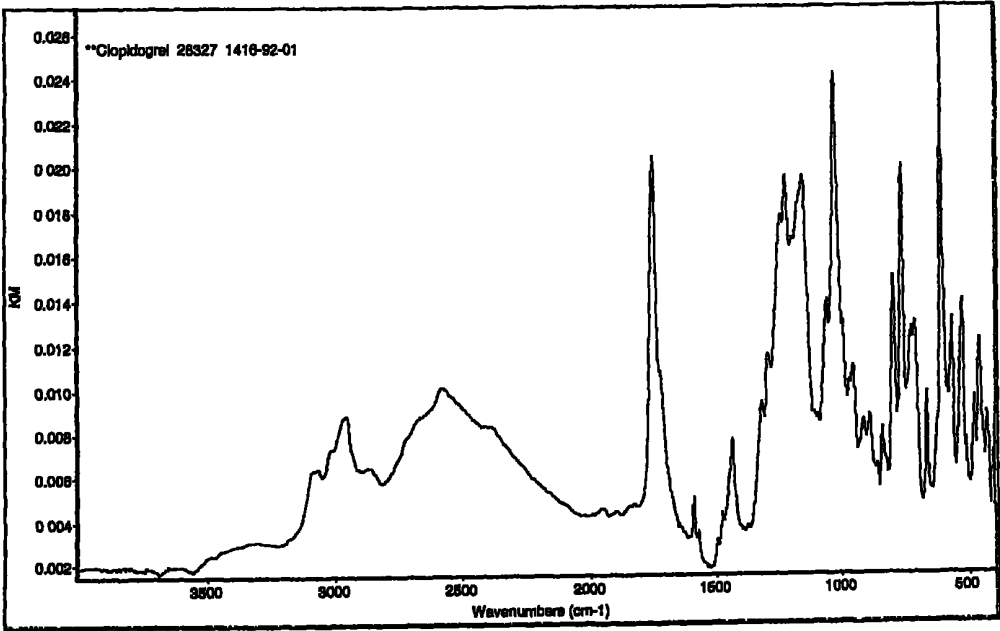


Figure 7. FT-IR spectrum of Form F of methyl(+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-C]pyridine-5(4H) acetate naphthalene-1,5-disulfonate



30

W/O 20M5/103039

Sheet 12 of 12

PCT/US2005/013279

76

(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 2005/103059 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes
A61K 31/4365 A61P 7/02 C07D 485/04
- (21) Número de solicitud Internacional
PCT/US2005/013279
- (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
60/563 795 20 Abril 2004 (20 04 2004) EE UU
- (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/US] 1000 Northwestern Avenue West Lafayette Indiana 47906 (EE UU) NG
Alicia Tee Fuay [MY/EE.UU], 2501 Soldiers Home Road Apt. 13D West Lafayette Indiana 47908 (EE UU)
- (74) Agente BOLCSAK, James W et al Aventis Pharmaceuticals Inc. Route 202-208 P O Box 6800 Bridgewater NJ 08807-08807 (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(iv) solo para EE.UU

Publicada

- Con informe de búsqueda internacional.

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 SAL DE CLOPIDOGREL Y SUS FORMAS POLIMORFAS

(57) Resumen La invención se refiere a naftaleno-1 5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6 7-dihidro-2-c)indina-5(4H)-acetato de metilo o a una de sus formas polimorfas y/o a uno de sus hidratos y/o a uno de sus solvatos a composiciones farmacéuticas que los contienen y al método de su uso para inhibir la agregación plaquetaria

WO 2005/103059 A1

SAL DE CLOPIDOGREL Y SUS FORMAS POLIMORFAS

La invención se refiere a naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo, o a una de sus formas polimorfas y/o a uno de sus hidratos y/o a uno de sus solvatos, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y al método de su uso para inhibir la agregación plaquetaria

La patente de EE UU N° 4 847 265, expedida el 11 de julio de 1989, describe el enantiomero dextrógiro de α -5-(4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato de metilo, o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Se describen específicamente las sales de hidrocloruro, hidrógenosulfato, hidrobromuro, y taurocolato

La patente de EE UU N° 6 429 210, expedida el 6 de agosto de 2002, describe la forma polimorfa II del hidrógenosulfato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo, conocido como hidrógenosulfato de clopidogrel

El documento de patente WO 03/066637, publicado el 14 de agosto de 2003, describe las formas cristalinas I y II del hidrocloruro de (S)-(+)- α -(2-clorofenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-acetato de metilo

El documento de patente US 2003/0114479, publicado el 19 de junio de 2003, describe las formas cristalinas III, IV, y V, y una forma amorfa de hidrógenosulfato de clopidogrel

El documento de patente US 2003/0225129, publicado el 4 de diciembre de 2003, describe las formas cristalinas III, IV, V, y VI, y una forma amorfa de hidrógenosulfato de clopidogrel

Las propiedades físicas en estado sólido de un compuesto farmacéutico pueden estar influenciadas por las condiciones bajo las cuales se obtiene el compuesto en forma sólida. Las propiedades físicas en estado sólido

incluyen, por ejemplo, la capacidad de fluencia del sólido molido, que afecta la facilidad con la que el sólido es manejado durante la elaboración hasta un producto farmacéutico. Otra propiedad importante de un compuesto farmacéutico en estado sólido es su velocidad de disolución en un fluido acuoso. La velocidad de disolución de un ingrediente activo en el fluido del estómago de un paciente puede tener consecuencias terapéuticas, porque impone un límite superior sobre la velocidad a la que un ingrediente activo administrado por vía oral puede alcanzar la sangre. La forma en estado sólido de un compuesto puede afectar también su solubilidad, biodisponibilidad, comportamiento bajo compactación, estabilidad, o su naturaleza electrostática.

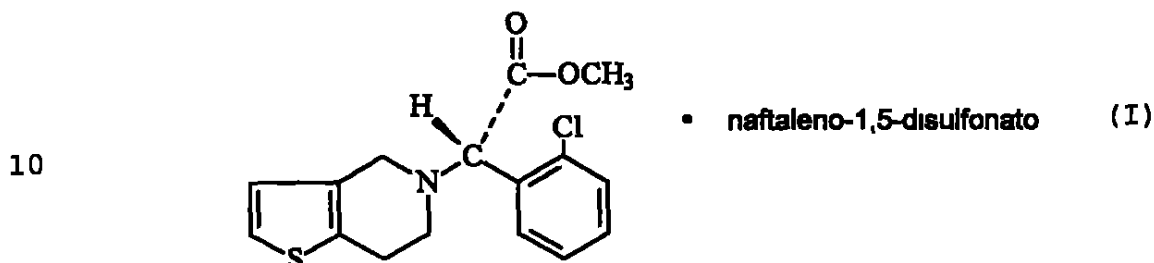
Estas propiedades físicas de un compuesto farmacéutico pueden estar influenciadas por la conformación y orientación de las moléculas en la celda unitaria, que define una forma polimorfa particular de un compuesto. La forma polimorfa puede dar lugar a un comportamiento térmico diferente del del material amorfo u otra forma polimorfa. El comportamiento térmico se mide en el laboratorio mediante técnicas tales como punto de fusión en capilar, análisis termogravimétrico, y calorimetría diferencial de barrido, y puede usarse para distinguir una forma polimorfa de otra. Una forma polimorfa particular puede dar lugar también a distintas propiedades que pueden ser detectables mediante difracción de rayos X de polvo, espectrometría de ^{13}C RMN en estado sólido, y espectrometría de infrarrojos.

El descubrimiento de nuevas formas polimorfas cristalinas o amorfas de un compuesto farmacéutico proporciona una oportunidad para mejorar las características físicas o de prestaciones de un producto farmacéutico, por cuanto aumenta el repertorio de materiales que tiene un científico formulador para diseñar, por ejemplo, una forma farmacéutica de un fármaco con un

34
34

perfil de liberación dirigida u otras características deseadas

La invención se refiere a naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo de fórmula I



o a una de sus formas polimorfas y/o a uno de sus hidratos y/o a uno de sus solvatos, y más particularmente a las formas polimorfas A, B, C, D, E, y F del compuesto

La forma polimorfa A de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo 1,4-dioxano se caracteriza por un patron de difracción de rayos X de polvo con un pico a aproximadamente 11,7 grados dos-theta, y mas particularmente con picos a aproximadamente 10,8, 11,7, y 13,0 grados dos-theta La forma A de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo 1,4-dioxano se caracteriza también por un espectro de infrarrojos con transformada de Fourier (IR-TF) con picos a aproximadamente 1249, 1452, 1760, 2848, 2955, 3090, y 3490 cm^{-1} La forma A de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo 1,4-dioxano, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 165°C, muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la figura 1A, y un espectro de IR-TF sustancialmente como se representa en la figura 2

La forma polimorfa B de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado se caracteriza por un patron de difracción de rayos X de polvo con un pico a aproximadamente 13,4 grados dos-theta. La forma B de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado se caracteriza también por un espectro de IR-TF con picos a aproximadamente 600, 663, 1096, 1156, 3557, y 3605 cm^{-1} . La forma B de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 218°C, muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la figura 1B, y un espectro de IR-TF sustancialmente como se representa en la figura 3.

La forma polimorfa C de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo acetonitrilo hidratado se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo con un pico a aproximadamente 8,7 grados dos-theta, y más particularmente con picos a aproximadamente 8,7, 14,1, y 27,4 grados dos-theta. La forma C de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo acetonitrilo hidratado se caracteriza también por un espectro de IR-TF con picos a aproximadamente 529, 796, 1035, 1175, 1221, 1251, y 1759 cm^{-1} . La forma C de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo acetonitrilo hidratado, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 228°C, muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la figura 1C, y un espectro de IR-TF sustancialmente como se representa en la figura 4.

La forma polimorfa D de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo con un pico a aproximadamente 24,1 grados dos-theta, y más particularmente con picos a aproximadamente 9,3 y 24,1 grados dos-theta. La forma D de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado se caracteriza también por un espectro de IR-TF con picos a aproximadamente 525, 711, 1026, 1170, 1243, y 1746 cm^{-1} . La forma D de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 228°C, muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la figura 1D, y un espectro de IR-TF sustancialmente como se representa en la figura 5.

La forma polimorfa E de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo con un pico a aproximadamente 26,4 grados dos-theta, y más particularmente con picos a aproximadamente 7,6, 11,0, 12,1, y 26,4 grados dos-theta. La forma E de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado se caracteriza también por un espectro de IR-TF con picos a aproximadamente 610, 764, 1026, 1196, 1224, y 1746 cm^{-1} . La forma E de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 224°C, muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la figura 1E, y un espectro de IR-TF sustancialmente como se representa en la figura 6.

La forma polimorfa F de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo se caracteriza por un espectro de IR-TF con picos a aproximadamente 565, 610, 764, 1028, 1751, y 2579 cm^{-1} . La forma F de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo muestra un patron de difraccion de rayos X de polvo sustancialmente como se representa en la figura 1F, y un espectro de IR-TF sustancialmente como se representa en la figura 7.

La presente invención se refiere además a una composición farmaceutica que comprende naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo, o a una de sus formas polimorfas y/o a uno de sus hidratos y/o a uno de sus solvatos, junto con un excipiente, aditivo auxiliar, diluyente, o vehiculo farmacéuticamente aceptable.

La presente invencion se refiere además a un método para inhibir la agregacion plaquetaria, que comprende la administracion a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo, o una de sus formas polimorfas y/o uno de sus hidratos y/o uno de sus solvatos.

La presente invención se refiere además al uso de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo, o una de sus formas polimorfas y/o uno de sus hidratos y/o uno de sus solvatos, en la preparacion de un medicamento para inhibir la agregación plaquetaria.

La presente invención se refiere además a un método para reducir los episodios ateroscleroticos, que comprende la administración a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-

acetato de metilo, o una de sus formas polimorfas y/o uno de sus hidratos y/o uno de sus solvatos

La presente invencion se refiere además al uso de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo, o una de sus formas polimorfas y/o uno de sus hidratos y/o uno de sus solvatos, en la preparación de un medicamento para reducir los episodios ateroscleróticos

La figura 1A es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma A de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo 1,4-dioxano

La figura 1B es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma B de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado

La figura 1C es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma C de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo acetonitrilo hidratado

La figura 1D es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma D de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado

La figura 1E es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma E de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado

La figura 1F es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma F de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo

La figura 2 es un espectro de IR-TF de la forma A de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo 1,4-dioxano

La figura 3 es un espectro de IR-TF de la forma B de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado

5 La figura 4 es un espectro de IR-TF de la forma C de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo acetonitrilo hidratado

10 La figura 5 es un espectro de IR-TF de la forma D de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado

15 La figura 6 es un espectro de IR-TF de la forma E de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado

La figura 7 es un espectro de IR-TF de la forma F de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo

20 La forma A de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo 1,4-dioxano puede prepararse añadiendo una disolución de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo en
25 etanol a una disolución de ácido naftaleno-1,5-disulfónico en etanol, y añadiendo luego heptano a la mezcla. Los disolventes se evaporan, el residuo se suspende con 1,4-dioxano/etanol, y los disolventes se evaporan para proporcionar la forma A

30 La forma B de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado puede prepararse añadiendo (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo a una disolución de ácido
35 naftaleno-1,5-disulfónico en etanol, seguido por la adición de 1,4-dioxano. La evaporación de los disolventes

proporciona un residuo, que se siembra con la forma A del compuesto, y se disuelve en etanol, y luego se añade 1,4-dioxano, seguido por semillas adicionales de la forma A. Los disolventes se evaporan, y el residuo se cristaliza en acetona para proporcionar la forma B.

La forma C de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo acetonitrilo hidratado puede prepararse disolviendo la forma B del compuesto en acetonitrilo, a aproximadamente 45°C, y recogiendo la forma C que precipita tras enfriar a temperatura ambiente.

La forma D de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado puede prepararse disolviendo la forma B del compuesto en etanol, y recogiendo la forma D que precipita tras enfriar a aproximadamente 0°C.

La forma E de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado puede prepararse sometiendo la forma A del compuesto a una humedad relativa de 75%, a aproximadamente 40°C, durante aproximadamente dos (2) semanas.

La forma F de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo puede prepararse disolviendo la forma B del compuesto en acetonitrilo, y recogiendo la forma F que precipita mediante difusión de vapor, tras colocar un frasquito de la disolución formada de este modo en un frasquito que contiene acetato de isopropilo.

El (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo puede prepararse, por ejemplo, por el método descrito en la patente de EE UU N° 4 847 265, que se incorpora en la presente invención por referencia, o por los métodos descritos en los ejemplos en la presente invención.

Los siguientes ejemplos ilustraran con más detalle la invención sin, sin embargo, limitarla. 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 de rayos X de polvo (XRPD) se llevaron a cabo usando un difractómetro de rayos X de polvo Shimadzu XRD-6000 (con una tensión del tubo de 40 kV, un amperaje de 40 mA, rejillas de divergencia y dispersión fijadas a 1°, la rendija de recepción fijada a 0,15 mm, y un barrido continuo de theta-dos theta a 3°/min, desde 2,5 hasta 40° 2 theta), usando radiación de CuK α . Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro de infrarrojos con transformada de Fourier (FT-IR) Magna-IR 860, equipado con una fuente de IR Ever-Glo medio/lejano, y las muestras se prepararon mezclando la muestra con KBr

Preparación 1

(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo

Se trató una disolución de hidrógenosulfato de clopidogrel (que puede prepararse conforme a los métodos descritos en la patente de EE UU N° 6 429 210, cuyos contenidos están incorporados en la presente invención por referencia) con una disolución acuosa de carbonato sódico. El compuesto del título se extrajo con éter dietílico, y la disolución se secó sobre MgSO₄, y el disolvente se eliminó a presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un gel amarillo.

Ejemplo 1

Forma A de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo 1,4-dioxano

Se añadió una disolución de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo de la preparación 1 (1,8067 g en 25 ml de etanol) (2,767 ml) a una disolución de ácido naftaleno-1,5-disulfónico (1,0498 g en 10 ml de etanol) (1,066 ml), seguido por adición de

heptano (1,60 ml) La disolución se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2 μ m, dentro de un frasquito limpio, y se dejó evaporar bajo nitrógeno Se formó un gel que se suspendió en una mezcla de 1,4-dioxano-etanol (9:1) (1,0 ml) La muestra se cubrió luego con Parafilm, que se perforó, y se dejó evaporar Los sólidos que se formaron se sometieron a ciclos de temperatura entre 25-35°C, se filtraron y se secaron, para proporcionar 0,2408 g del compuesto del título, p f 165°C, que se analizó por IR-TF y XRPD

Ejemplo 2

Forma B de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado

Se añadió (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo de la preparación 1 (1,3013 g) a una disolución de ácido naftaleno-1,5-disulfónico en etanol (1,0498 g en 10 ml de etanol, 7,00 ml) Se añadió más etanol (3,00 ml), y la mezcla se sometió a ultrasonidos hasta que se consiguió la disolución completa Se añadió 1,4-dioxano (10,0 ml), y la disolución se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2 μ m, dentro de un frasquito limpio La muestra se dejó evaporar descubierta Se formó un gel que se sembró con la forma A del ejemplo 1, seguido por la adición de etanol (1 ml) La mezcla se suspendió a 40°C hasta que se disolvió completamente Se añadió 1,4-dioxano (8 ml), seguido por semillas de la forma A del ejemplo 1, y la mezcla se dejó evaporar descubierta Se formaron sólidos blancos y un gel, y se añadió heptano (3,0 ml) La suspensión se filtró, y los sólidos se lavaron con acetona Se suspendieron algunos de los sólidos (0,0923 g) en acetona (0,80 ml) a 45°C La suspensión se disolvió completamente, de modo que se añadieron más sólidos, y la mezcla se suspendió a 45-46°C La suspensión se filtró luego a través de un filtro de nailon de 0,2 μ m, dentro de un frasquito limpio, se tapó, y

se colocó en un baño de agua a 54°C, que luego se enfrió lentamente a temperatura ambiente. Precipitaron sólidos, y la mezcla se refrigeró, luego se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2 µm, y los sólidos que se dejaron en el frasquito se secaron bajo nitrógeno para proporcionar el compuesto del título, p f 218°C, que se analizó por IR-TF y XRPD

Ejemplo 3

Forma C de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo acetonitrilo hidratado

La Forma B de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado del ejemplo 2 (0,1151 g) se suspendió en acetonitrilo (0,800 ml) a 45°C. Una vez que se disolvió la suspensión, se añadió más compuesto del ejemplo 2. El compuesto del título precipitó de la disolución después de haberse enfriado lentamente a temperatura ambiente, para proporcionar el compuesto del título, p f 228°C, que se analizó por IR-TF y XRPD

Ejemplo 4

Forma D de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado

La Forma B de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado del ejemplo 2 (0,1074 g) se suspendió en etanol (0,80 ml). Se añadió más compuesto del ejemplo 2 una vez que la suspensión se disolvió completamente. Precipitaron sólidos de la disolución enfriada lentamente en un frigorífico, para proporcionar el compuesto del título, p f 228°C, que se analizó por IR-TF y XRPD

Ejemplo 5

Forma E de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado

5 La forma A de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo 1,4-dioxano del ejemplo 1 (0,0208 g) se coloco en una cámara con una humedad relativa de 75%, a 40°C durante dos semanas, para proporcionar 0,0197 g del
10 compuesto del titulo, p f 224°C, que se analizo por IR-TF y XRPD

Ejemplo 6

Forma F de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato
15 de metilo

La Forma B de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado del ejemplo 2 (0,0616 g) se disolvió en acetonitrilo (1,0 ml) con ultrasonidos La
20 disolucion se filtro a través de un filtro de nailon de 0,2 μ m, dentro de un frasquito limpio, que se colocó en un frasco mas grande que contenia acetato de isopropilo (2,0 ml) El frasco más grande se tapo, y se logro la cristalización mediante difusión de vapor, para
25 proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amorfo, que se analizo por IR-TF y XRPD

Como se describe en la patente de EE UU N° 4 847 265 y la patente de EE UU N° 5 576 328 (todos los contenidos de cada una de ellas están incorporados en la presente
30 invención por referencia), se ha encontrado que el (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacológicas valiosas En particular, se ha encontrado que inhiben la agregación plaquetaria y,
35 de este modo, serían utiles en reducir los episodios

ateroscleróticos, tales como infarto de miocardio, ictus, y muerte vascular

Los compuestos de la invención se administran generalmente a pacientes que incluyen, pero no están
 5 limitados a, mamíferos tales como, por ejemplo, seres humanos. También será evidente para los expertos en la técnica que un compuesto conforme a la invención se puede coadministrar con otros agentes terapéuticos o
 10 profilácticos y/o medicamentos que no sean médicamente incompatibles con él.

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

Las composiciones sólidas para administración oral incluyen comprimidos, píldoras, polvos y granulos. En tales composiciones sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un diluyente inerte tal como almidón, carbonato
 25 cálcico, sacarosa o lactosa. Estas composiciones pueden contener también sustancias adicionales distintas a diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes, tales como estearato magnésico, talco, y similares.

Las composiciones líquidas para administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y
 30 elixires farmacéuticamente aceptables, que contienen diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como agua y parafina líquida. Además de diluyentes inertes, tales composiciones pueden contener también aditivos
 35 auxiliares, tales como, agentes humectantes y de suspensión, y agentes edulcorantes, aromatizantes,

perfumantes, y conservantes Conforme a la invención, los compuestos para administración oral incluyen también cápsulas de material absorbible, tal como gelatina, que contienen dicho componente activo con o sin la adición de diluyentes o excipientes

Las preparaciones conforme a la invención para administración parenteral incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones acuosas, acuosas-orgánicas, y orgánicas estériles Los ejemplos de disolventes organicos, o medios de suspensión son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y esterres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo Estas composiciones pueden contener también aditivos auxiliares tales como agentes estabilizantes, conservantes, humectantes, emulsionantes, y dispersantes

Las preparaciones conforme a la invención para administración topica o administración por inhalación en aerosol, incluyen disolver o suspender un compuesto de la invención en un vehiculo farmacéuticamente aceptable, tal como agua, alcohol acuoso, glicol, disolución en aceite, o emulsión de aceite-agua, y similares

Las preparaciones conforme a la invención para administración rectal incluyen supositorios preparados usando excipientes aceptables, por ejemplo, manteca de cacao, aceites solidificados, glicéridos, o ácidos grasos saturados, y similares

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

El tanto por ciento de componente activo en tales composiciones puede variarse para obtener la dosis adecuada La dosis administrada a un paciente en particular es variable, dependiendo del juicio del medico que usa como criterio la vía de administracion, la duración del tratamiento, el tamaño y estado fisico del paciente, la

potencia del componente activo, y la respuesta del paciente a éste. Una dosis eficaz del componente activo puede determinarse fácilmente de este modo por el médico, después de la consideración de todos los criterios, y usando su
5 mejor juicio en beneficio del paciente. En general, un compuesto de la presente invención se administra con una dosis en el intervalo desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal.

REIVINDICACIONES

- 1 Naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato
5 de metilo, o una de sus formas polimorfas y/o uno de sus hidratos y/o uno de sus solvatos
- 2 La forma polimorfa A de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo 1,4-dioxano conforme a la
10 reivindicación 1
- 3 La forma polimorfa A de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo 1,4-dioxano conforme a la
15 reivindicación 2, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con un pico a aproximadamente 11,7 grados dos-theta
- 4 La forma polimorfa A de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo 1,4-dioxano conforme a la
20 reivindicación 2, que tiene un patron de difracción de rayos X de polvo con picos a aproximadamente 10,8, 11,7, y 13,0 grados dos-theta
- 5 La forma polimorfa A de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo 1,4-dioxano conforme a la
25 reivindicación 2, que tiene un espectro de IR-TF con picos a aproximadamente 1249, 1452, 1760, 2848, 2955, 3090, y 3490 cm^{-1}
- 6 La forma polimorfa A de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo 1,4-dioxano conforme a la
30 reivindicación 2, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 165°C
- 7 La forma polimorfa A de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo 1,4-dioxano conforme a la
35 reivindicación 2, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 165°C

reivindicación 2, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se ha representado en la figura 1A

8 La forma polimorfa A de naftaleno-1,5-disulfonato
5 de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-
piridina-5(4H)-acetato de metilo 1,4-dioxano conforme a la
reivindicación 2, que tiene un espectro de IR-TF
sustancialmente como se ha representado en la figura 2

9 La forma polimorfa B de naftaleno-1,5-disulfonato
10 de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-
piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado conforme a la
reivindicación 1

10 La forma polimorfa B de naftaleno-1,5-disulfonato
de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-
15 piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado conforme a la
reivindicación 9, que tiene un patrón de difracción de
rayos X de polvo con un pico a aproximadamente 13,4 grados
dos-theta

11 La forma polimorfa B de naftaleno-1,5-disulfonato
20 de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-
piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado conforme a la
reivindicación 9, que tiene un espectro de IR-TF con picos
a aproximadamente 600, 663, 1096, 1156, 3557, y 3605 cm^{-1}

12 La forma polimorfa B de naftaleno-1,5-disulfonato
25 de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-
piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado conforme a la
reivindicación 9, que tiene un punto de fusión de
aproximadamente 218°C

13 La forma polimorfa B de naftaleno-1,5-disulfonato
30 de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-
piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado conforme a la
reivindicación 9, que tiene un patrón de difracción de
rayos X de polvo sustancialmente como se ha representado en
la figura 1B

35 14 La forma polimorfa B de naftaleno-1,5-disulfonato
de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-

piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado conforme a la reivindicación 9, que tiene un espectro de IR-TF sustancialmente como se ha representado en la figura 3

15 La forma polimorfa C de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-piridina-5(4H)-acetato de metilo acetonitrilo hidratado conforme a la reivindicación 1

10 16 La forma polimorfa C de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-piridina-5(4H)-acetato de metilo acetonitrilo hidratado conforme a la reivindicación 15, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con un pico a aproximadamente 8,7 grados dos-theta

15 17 La forma polimorfa C de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-piridina-5(4H)-acetato de metilo acetonitrilo hidratado conforme a la reivindicación 15, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos a aproximadamente 8,7, 14,1, y 27,4 grados dos-theta

20 18 La forma polimorfa C de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-piridina-5(4H)-acetato de metilo acetonitrilo hidratado conforme a la reivindicación 15, que tiene un espectro de IR-TF con picos a aproximadamente 529, 796, 1035, 1175, 25 1221, 1251, y 1759 cm^{-1}

19 La forma polimorfa C de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-piridina-5(4H)-acetato de metilo acetonitrilo hidratado conforme a la reivindicación 15, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 228°C

30 20 La forma polimorfa C de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-piridina-5(4H)-acetato de metilo acetonitrilo hidratado conforme a la reivindicación 15, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se ha representado en la figura 1C

21 La forma polimorfa C de naftaleno-1,5-disulfonato
de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-
piridina-5(4H)-acetato de metilo acetonitrilo hidratado
conforme a la reivindicación 15, que tiene un espectro de
5 IR-TF sustancialmente como se ha representado en la figura
4

22 La forma polimorfa D de naftaleno-1,5-disulfonato
de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-
piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado conforme a la
10 reivindicación 1

23 La forma polimorfa D de naftaleno-1,5-disulfonato
de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-
piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado conforme a la
reivindicación 22, que tiene un patrón de difracción de
15 rayos X de polvo con un pico a aproximadamente 24,1 grados
dos-theta

24 La forma polimorfa D de naftaleno-1,5-disulfonato
de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-
piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado conforme a la
20 reivindicación 22, que tiene un patrón de difracción de
rayos X de polvo con picos a aproximadamente 9,3 y 24,1
grados dos-theta

25 La forma polimorfa D de naftaleno-1,5-disulfonato
de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-
25 piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado conforme a la
reivindicación 22, que tiene un espectro de IR-TF con picos
a aproximadamente 525, 711, 1026, 1170, 1243, y 1746 cm^{-1}

26 La forma polimorfa D de naftaleno-1,5-disulfonato
de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-
30 piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado conforme a la
reivindicación 22, que tiene un punto de fusión de
aproximadamente 228°C

27 La forma polimorfa D de naftaleno-1,5-disulfonato
de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-
35 piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado conforme a la
reivindicación 22, que tiene un patrón de difracción de

82
52

rayos X de polvo sustancialmente como se ha representado en la figura 1D

28 La forma polimorfa D de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado conforme a la reivindicación 22, que tiene un espectro de IR-TF sustancialmente como se ha representado en la figura 5

29 La forma polimorfa E de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado conforme a la reivindicación 1

30 La forma polimorfa E de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado conforme a la reivindicación 29, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con un pico a aproximadamente 26,4 grados dos-theta

31 La forma polimorfa E de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado conforme a la reivindicación 29, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos a aproximadamente 7,6, 11,0, 12,1, y 26,4 grados dos-theta

32 La forma polimorfa E de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado conforme a la reivindicación 29, que tiene un espectro de IR-TF con picos a aproximadamente 610, 764, 1026, 1196, 1224, y 1746 cm⁻¹

33 La forma polimorfa E de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado conforme a la reivindicación 29, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 224°C

34 La forma polimorfa E de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado conforme a la

reivindicacion 29, que tiene un patrón de difraccion de rayos X de polvo sustancialmente como se ha representado en la figura 1E

35 La forma polimorfa E de naftaleno-1,5-disulfonato
5 de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-
piridina-5(4H)-acetato de metilo hidratado conforme a la
reivindicación 29, que tiene un espectro de IR-TF
sustancialmente como se ha representado en la figura 6

36 La forma polimorfa F de naftaleno-1,5-disulfonato
10 de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-
piridina-5(4H)-acetato de metilo conforme a la
reivindicación 1

37 La forma polimorfa F de naftaleno-1,5-disulfonato
de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-
15 piridina-5(4H)-acetato de metilo conforme a la
reivindicacion 36, que tiene un espectro de IR-TF con picos
a aproximadamente 565, 610, 764, 1028, 1751, y 2579 cm^{-1}

38 La forma polimorfa F de naftaleno-1,5-disulfonato
de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-
20 piridina-5(4H)-acetato de metilo conforme a la
reivindicación 36, que tiene un patron de difracción de
rayos X de polvo sustancialmente como se ha representado en
la figura 1F

39 La forma polimorfa F de naftaleno-1,5-disulfonato
25 de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-
piridina-5(4H)-acetato de metilo conforme a la
reivindicacion 36, que tiene un espectro de IR-TF
sustancialmente como se ha representado en la figura 7

40 Una composicion farmacéutica que comprende un
30 compuesto conforme a una cualquiera de las reivindicaciones
1-39, junto con un excipiente, aditivo auxiliar, diluyente,
o vehículo farmacéuticamente aceptable

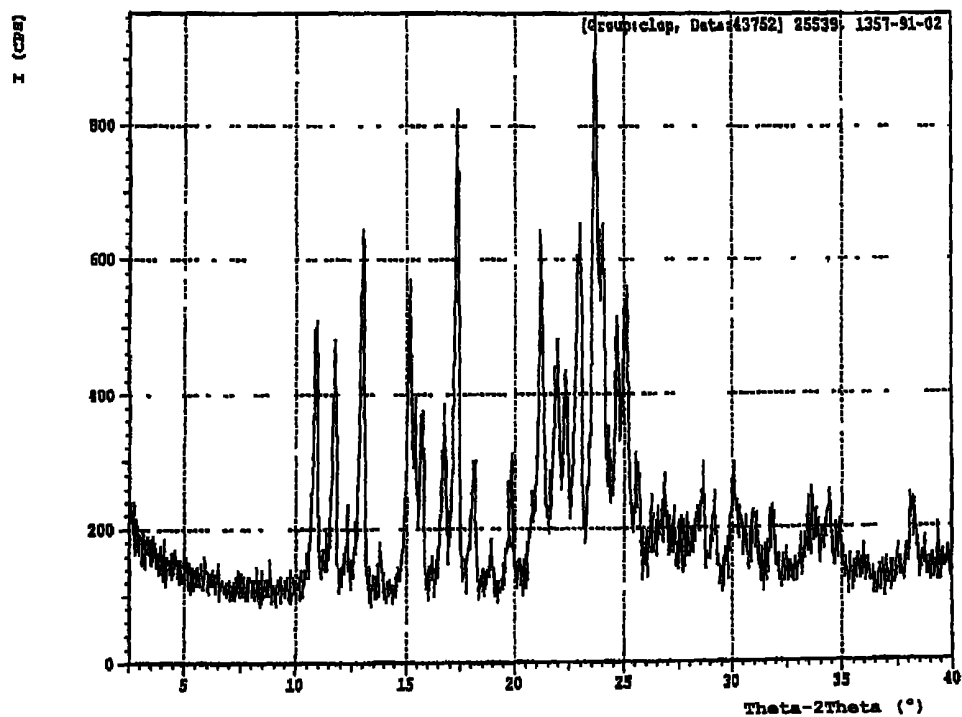
41 Un método para inhibir la agregacion plaquetaria,
que comprende la administración a un paciente que lo
35 necesite una cantidad eficaz de un compuesto conforme a una
cualquiera de las reivindicaciones 1-39

42 Un metodo para reducir episodios ateroscleroticos, que comprende la administración a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto conforme a una cualquiera de las reivindicaciones

5 1-39

55

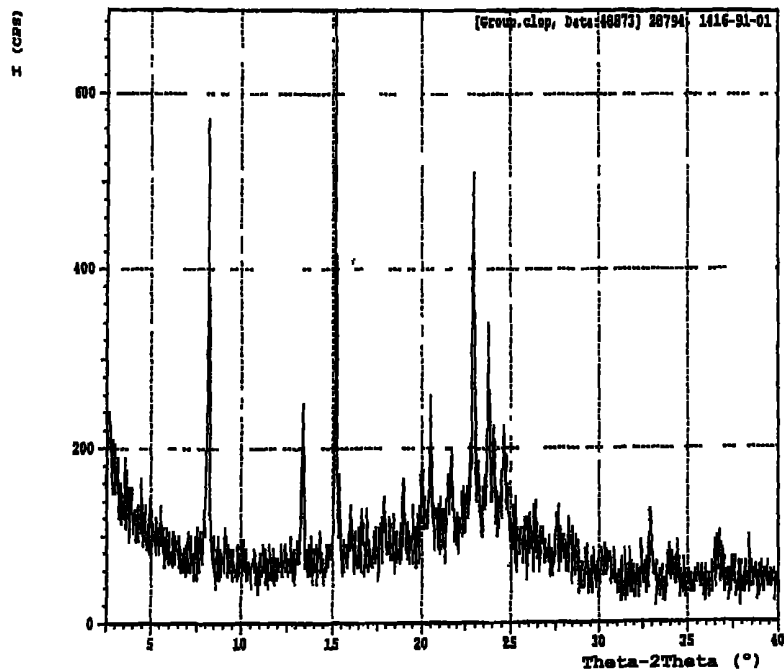
Figura 1A Patron de XRPD de la forma A de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-



Foja 1 de 12

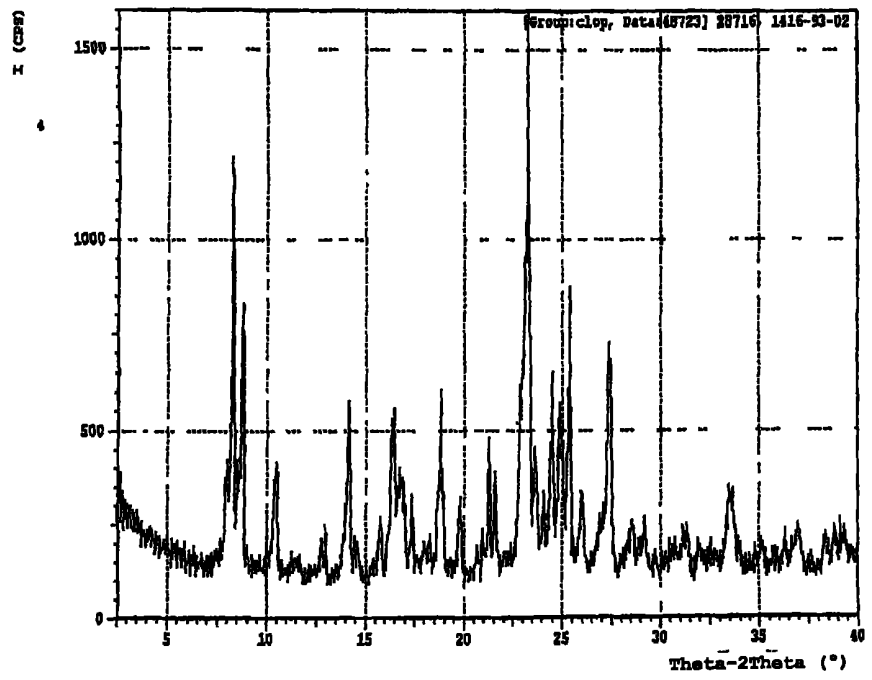
57

Figura 1B Patrón de XRPD de la forma B de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-



56

Figura 1C Patron de XRPD de la forma C de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-



Hoja 3 de 12

57

Figura 1D Patrón de XRPD de la forma D de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo

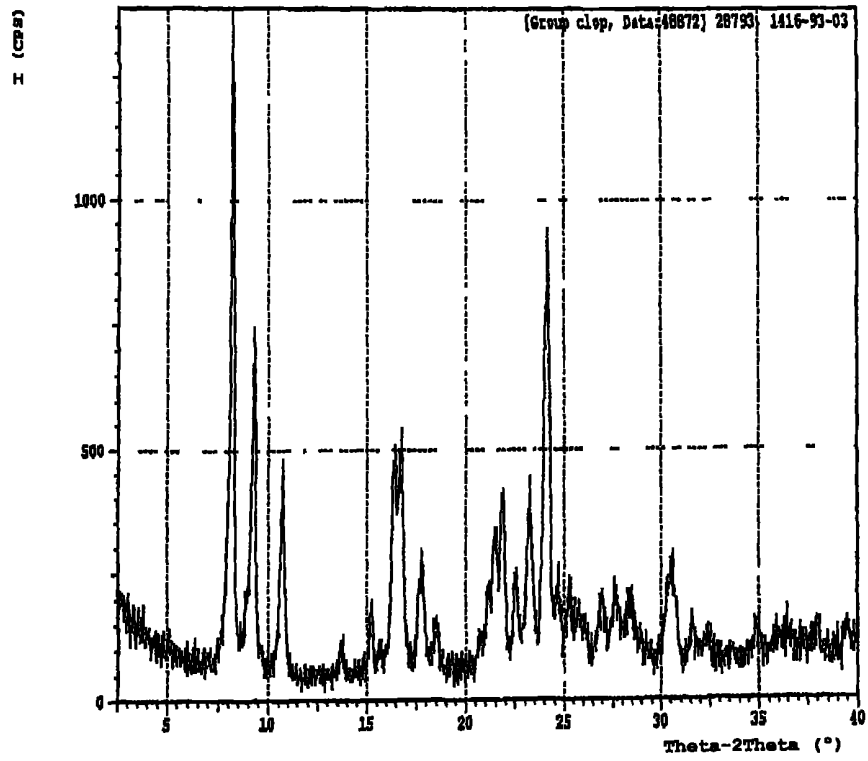
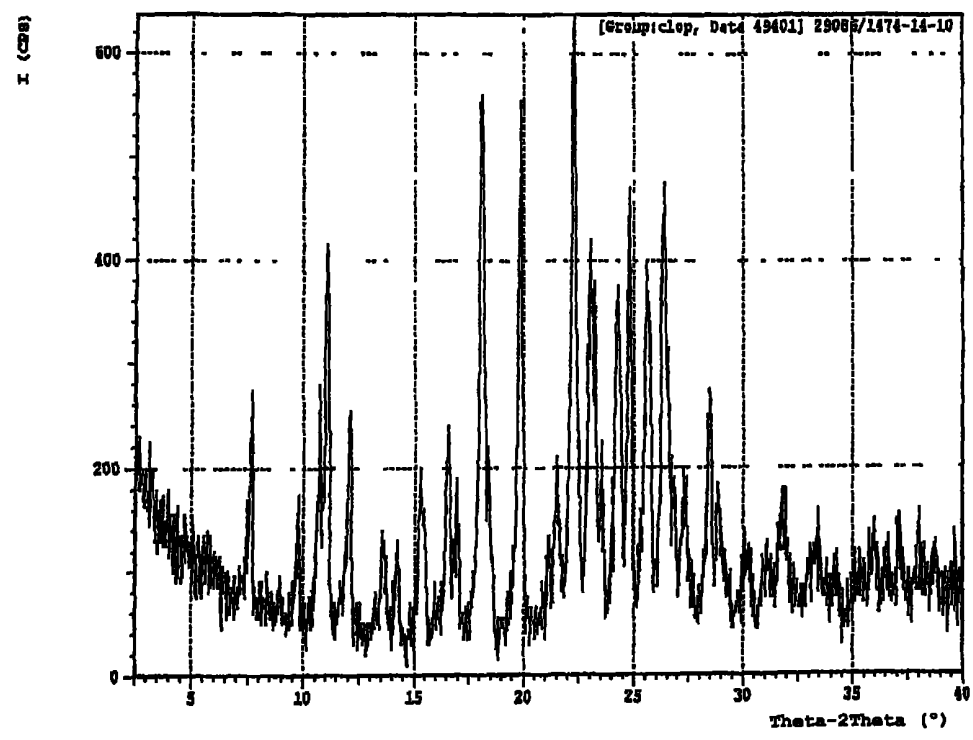
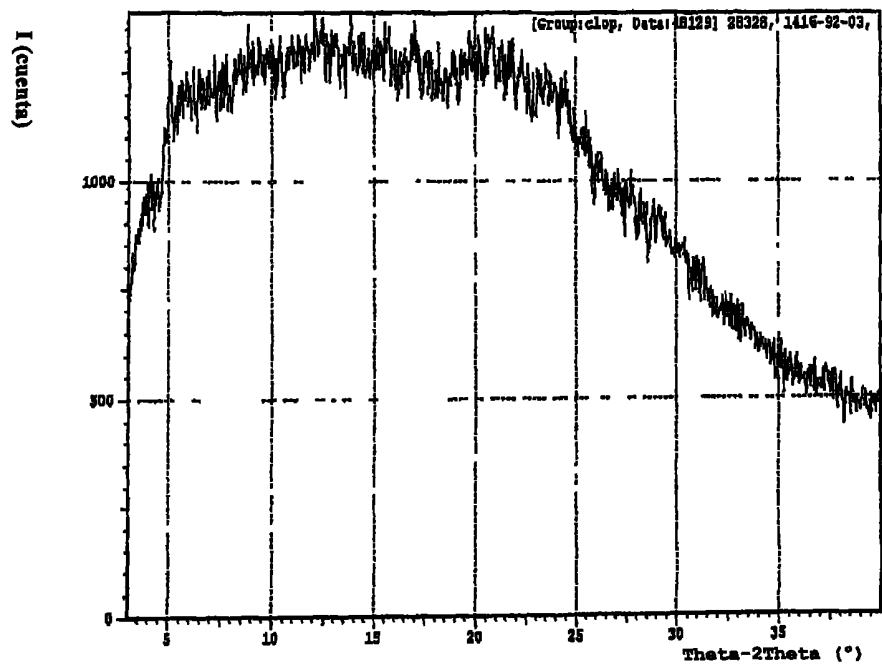


Figura 1E Patron de XRPD de la forma E de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-



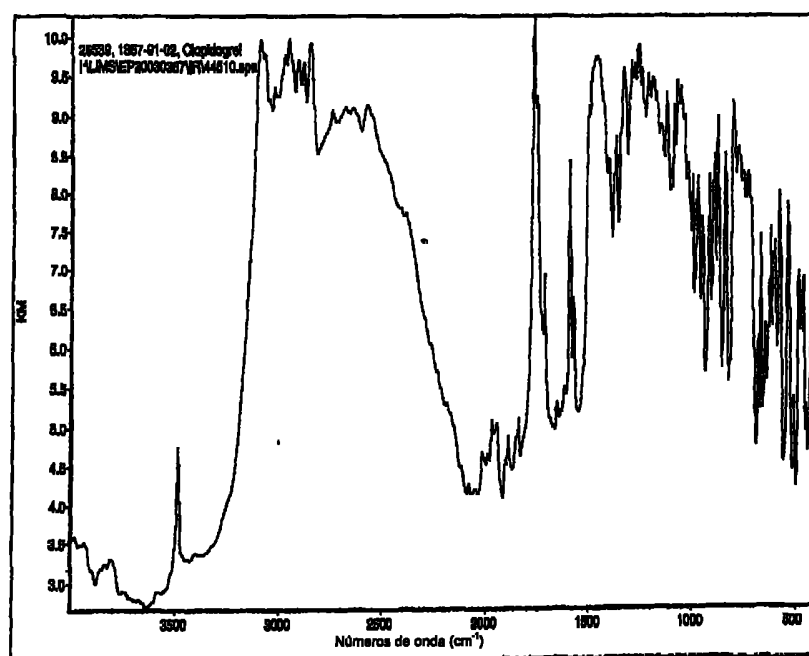
Hoja 5 de 12

Figura 1F Patron de XRPD de la forma F de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-piridina-5(4H)-acetato de metilo



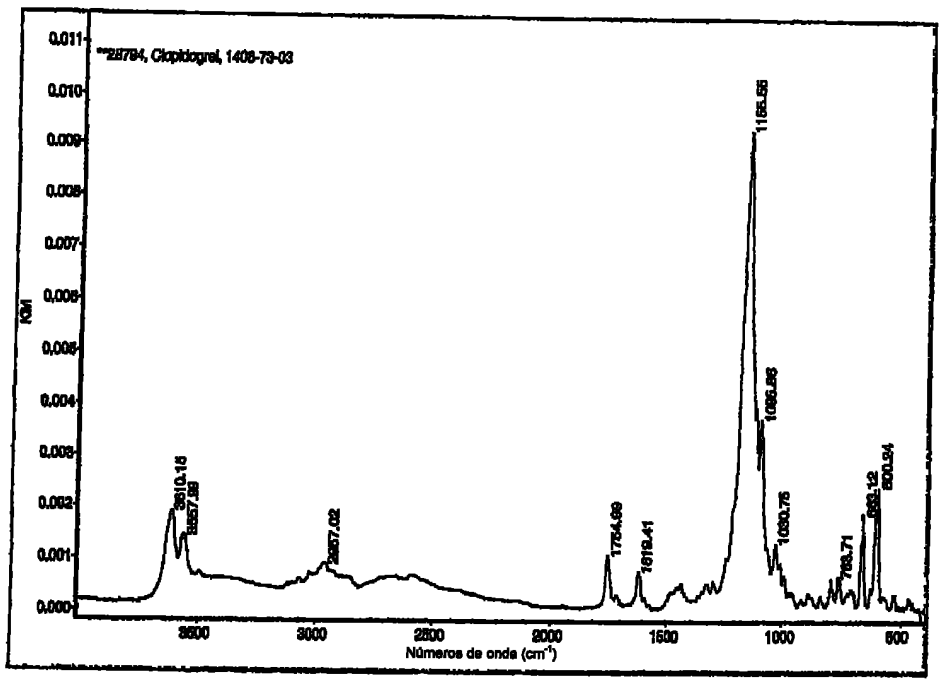
60

Figura 2 Espectro de IR-TF de la forma A de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-



02

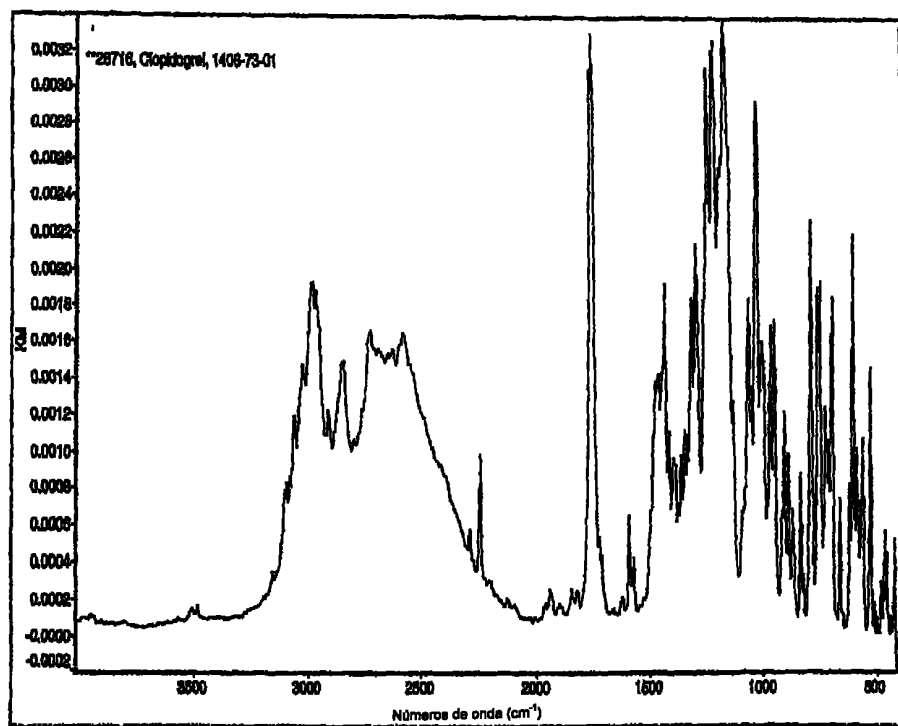
Figura 3 Espectro de IR-TF de la forma B de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-



Página 8 de 12

67

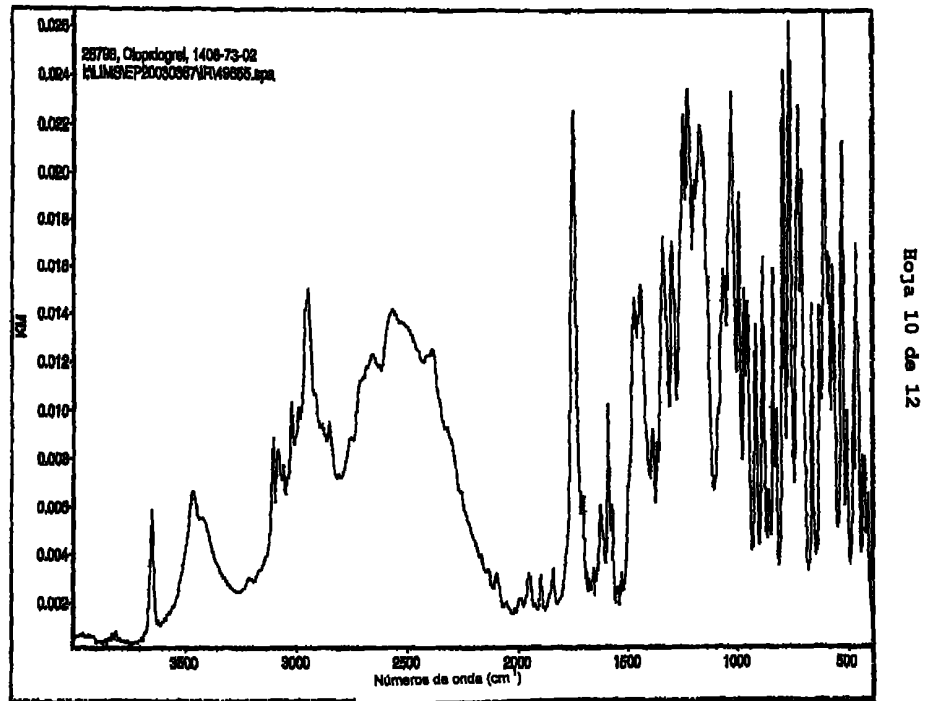
Figura 4 Espectro de IR-TF de la forma C de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-



Hoja 9 de 12

63

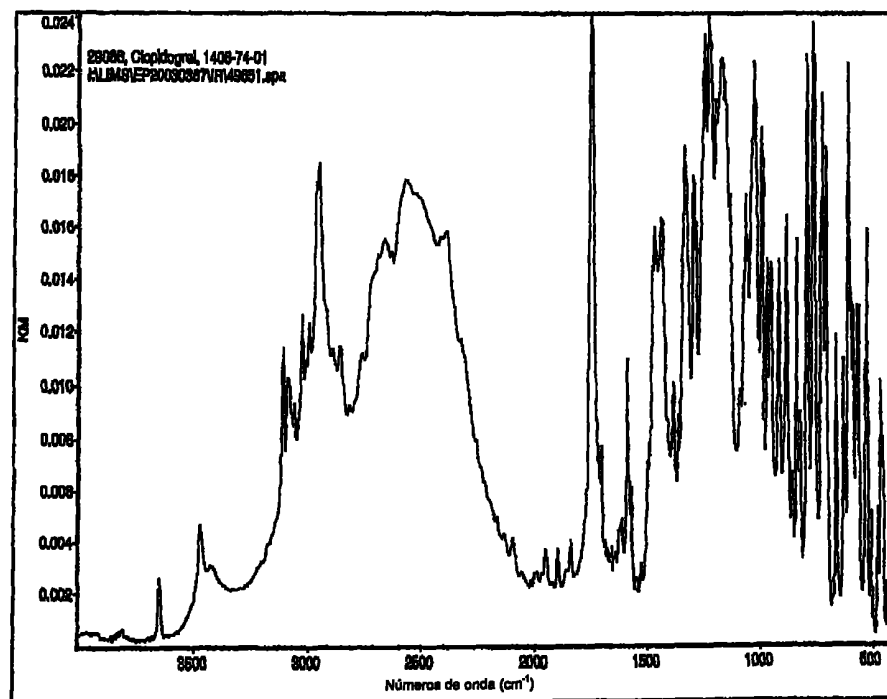
Figura 5 Espectro de IR-TF de la forma D de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-



CA

05

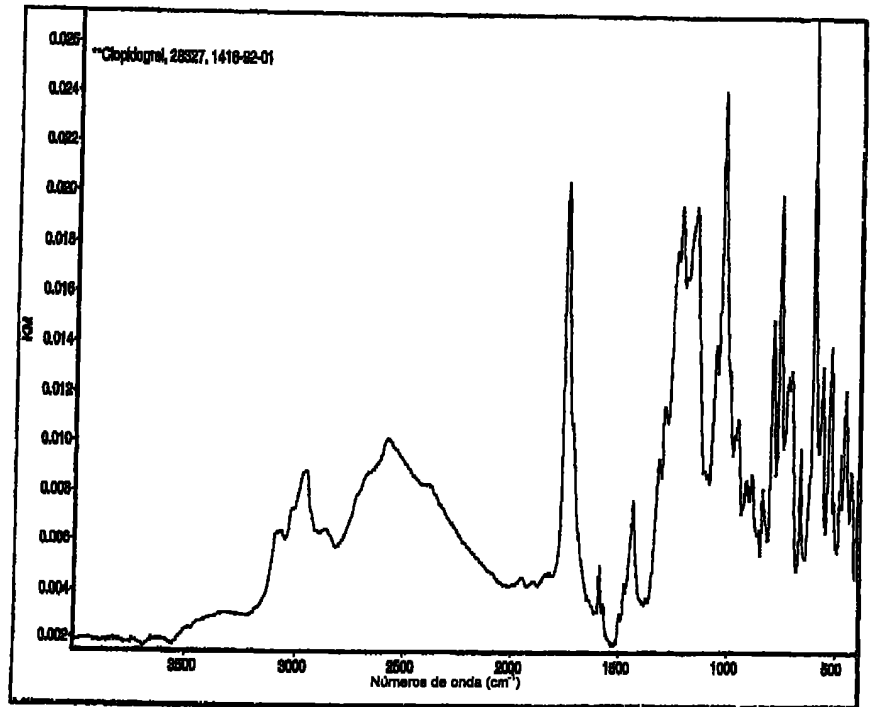
Figura 6 Espectro de IR-TF de la forma E de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-



Página 11 de 12

68

Figura 7 Espectro de IR-TF de la forma F de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-



66

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference SSL0255WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as where applicable Item 5 below	
International application No PCT/US2005/013279	International filing date (day/month/year) 18/04/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 20/04/2004
Applicant SANOPI-AVENTIS		

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 6 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 see Box No. I

2 ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II)

3 ☐ Unity of invention is lacking (see Box III)

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

CLOPIDOGREL SALT AND POLYMORPHIC FORMS THEREOF

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 No. IV. The applicant may within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6 With regard to the drawings,

a the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority because the applicant failed to suggest a figure

☐ as selected by this Authority because this figure better characterizes the invention

b ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No
PCT/US2005/013279

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D495/04 A61K31/4365 A61P7/02

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/051362 A (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD, TEVA PHARMACEUTICALS USA, INC, LIF) 26 June 2003 (2003-06-26) cited in the application page 5, line 21 - page 9, line 14 <i>Dep. Angiotensin receptor</i>	1-42
X	WO 03/066637 A (EGIS GYOGYSZERGYAR RT, KOTAY NAGY, PETER, BARKOCZY, JOZSEF, SIMIG, GYU) 14 August 2003 (2003-08-14) cited in the application page 4, line 16 - page 7, line 1 <i>Dep. H₂O</i>	1-42
X	US 4 847 265 A (BADORC ET AL) 11 July 1989 (1989-07-11) cited in the application example 1 <i>Case 494 (unpublished literature)</i>	1-42



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

20 July 2005

Date of mailing of the international search report

27/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Usue111, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/013279

69

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 429 210 B1 (BOUSQUET ANDR&EACUTE ET AL) 6 August 2002 (2002-08-06) cited in the application column 1, line 55 - column 2, line 20 ca, 1078	1-42
P,X	WO 2004/106344 A (CADILA HEALTHCARE LIMITED, LOHRAY, BRAJ, BHUSHAN, LOHRAY, VIDYA, BHUSH) 9 December 2004 (2004-12-09) page 3, line 23 - page 4, line 19	1-42
P,X	WO 2004/072084 A (HELM AG, DOSER, KARLHEINZ, GLAENZER, KLAUS) 26 August 2004 (2004-08-26) page 2, line 17 - page 2, line 21	1-42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/013279

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 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. —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority namely:
Although claims 41 and 42 are directed to a method of treatment of the human body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds
- 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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In relation to patent family members

International Application No

PCT/US2005/013279

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 03051362	A	26-06-2003	US	2003114479 A1		19-06-2003
			AU	2002366383 A1		30-06-2003
			CA	2470479 A1		26-06-2003
			EP	1467735 A2		20-10-2004
			HU	0402485 A2		28-04-2005
			JP	2005514387 T		19-05-2005
			WO	03051362 A2		26-06-2003
			US	2003225129 A1		04-12-2003
WO 03066637	A	14-08-2003	HU	0200438 A2		29-09-2003
			AU	2002353251 A1		02-09-2003
			CZ	20040901 A3		16-02-2005
			EP	1474427 A1		10-11-2004
			HR	20040741 A2		31-12-2004
			WO	03066637 A1		14-08-2003
			SK	3362004 A3		04-03-2005
			US	2005113406 A1		26-05-2005
US 4847265	A	11-07-1989	FR	2612929 A1		30-09-1988
			FR	2623810 A2		02-06-1989
			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
			DD	272085 A5		27-09-1989
			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 ,B,		18-08-1988
			HK	1000093 A1		21-11-1997
			HR	920923 B1		31-12-2001
			HU	47291 A2		28-02-1989
			HU	197909 B		28-06-1989
			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
			LV	5804 A4		20-02-1997
			MA	21184 A1		01-10-1988
			MX	9203026 A1		01-07-1992
			NL	990002 I1		01-03-1999
			NO	880666 A ,B,		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 ,B		01-03-1988
			SI	8810231 A8		31-08-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/013279

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4847265	A	YU 23188 A1 ZA 8800933 A	31-08-1989 09-08-1988
US 6429210	B1	06-08-2002	
		FR 2779726 A1	17-12-1999
		AT 222256 T	15-08-2002
		AU 752170 B2	05-09-2002
		AU 4048399 A	05-01-2000
		BG 64508 B1	31-05-2005
		BG 104987 A	30-11-2001
		BR 9911219 A	06-03-2001
		CA 2334870 A1	23-12-1999
		CN 1128805 C	26-11-2003
		DE 69902536 D1	19-09-2002
		DE 69902536 T2	13-03-2003
		DK 1087976 T3	02-12-2002
		EA 2386 B1	25-04-2002
		EE 200000745 A	15-04-2002
		EP 1087976 A1	04-04-2001
		ES 2181439 T3	16-02-2003
		WO 9965915 A1	23-12-1999
		HK 1033829 A1	28-03-2003
		HR 20000863 A1	31-10-2001
		HU 0104343 A2	28-03-2002
		ID 28264 A	10-05-2001
		JP 3641584 B2	20-04-2005
		JP 2002518399 T	25-06-2002
		NO 20006395 A	15-02-2001
		NZ 507914 A	26-11-2002
		OA 11567 A	24-05-2004
		PL 344998 A1	19-11-2001
		PT 1087976 T	29-11-2002
		SI 1087976 T1	28-02-2003
		SK 19092000 A3	10-05-2001
		TR 200003417 T2	21-03-2001
		TW 562805 B	21-11-2003
		UA 70323 C2	15-03-2001
		US 2002198229 A1	26-12-2002
		ZA 200006386 A	07-05-2001
WO 2004106344	A	09-12-2004	WO 2004106344 A2
WO 2004072084	A	26-08-2004	
		DE 10305984 A1	02-09-2004
		AT 290535 T	15-03-2005
		CA 2468089 A1	13-08-2004
		CA 2481848 A1	26-08-2004
		DE 502004000002 D1	14-04-2005
		DK 1480985 T3	06-06-2005
		EP 1480985 A1	01-12-2004
		WO 2004072084 A1	26-08-2004
		WO 2004072085 A2	26-08-2004

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 06 - 106511 (22) Fecha de solicitud 20/10/06 (30) Prioridad (31) 60/563 795 (32) 20/04/2004 (33) US	(51) Int Cl C07D 495/04 (71) Solicitante(s) SANOFI - AVENTIS (72) Inventor(es) KEITH RICHARD LORIMER ALICIA TEE FUAY NG (74) Apoderado EMILIO FERRERO
(85) Fecha limite inicio fase nacional 20/11/2006 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 18/04/2005 No de solicitud PCT/US2005/013279	(87) Publicación Internacional Fecha 03/11/2005 N° publicación WO 2005/103059 A1
(54) Título SAL DE CLOPIDOGREL Y SUS FORMAS POLIMORFAS	

Reivindicación(es)

- 1 Naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo, o una de sus formas polimorfas y/o uno de sus hidratos y/o uno de sus solvatos
- 2 La forma polimorfa A de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo 1,4-dioxano conforme a la reivindicación 1
- 3 La forma polimorfa A de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo 1,4-dioxano conforme a la reivindicación 2 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con un pico a aproximadamente 11,7 grados dos-theta
- 4 La forma polimorfa A de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo 1,4-dioxano conforme a la reivindicación 2, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos a aproximadamente 10,8, 11,7, y 13,0 grados dos-theta
- 5 La forma polimorfa A de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo 1,4-dioxano conforme a la reivindicación 2, que tiene un espectro de IR-TF con picos a aproximadamente 1249, 1452, 1760, 2848, 2955, 3090, y 3490 cm⁻¹
- 6 La forma polimorfa A de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo 1,4-dioxano conforme a la reivindicación 2 que tiene un punto de fusión de aproximadamente 165°C

- 7 La forma polimorfa A de naftaleno-1,5-disulfonato de (+)-(S)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo 1,4-dioxano conforme a la reivindicación 2 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se ha representado en la figura 1A.

7A.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-106511-00000-0000
Fec 2006-10-20 17:45:52 Dep 2020 NUECREACIONES
Trib 11 PATENTEYII
Ere 379 FASENACIONALJ
Ad411 PRESENTACION Folio 74

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 77,854
FECHA OCTUBRE 9 DE 2006

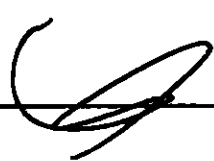
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110-6	54739445	09/10/2006	54,005,000 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 00

SOM CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No 086 14775-841-0269

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad 06-106511-00000-0000
 Fez 2006-10 20 17 45:52 Dep 2020 NUECREACIONES
 TRL 11 PATENTE IYI
 EYE 378 FASE NACIONAL
 Act 411 PRESENTACION Folio 74



Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

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@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D C , Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No	6 106511
	Solicitud internacional	PCT/US2005/013279
	Fecha inicio fase nacional	20/11/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No	

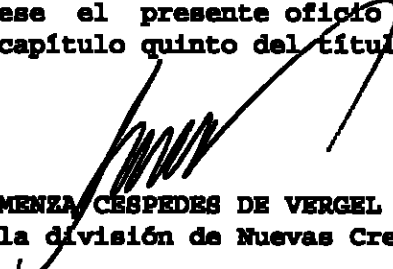
14631

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 CARMONA CESPEDES DE VERGEL
 Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 DIC 2006 aalvarado