

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 116**

51 Int. Cl.:  
**C07D 213/75** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06837238 .2**
- 96 Fecha de presentación: **07.11.2006**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1948608**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2008**

54 Título: **Sales y polimorfos farmacéuticos de N-(5-cloro-2-piridinil)-2-[[4-  
[(dimetilamino)iminometil]benzoil]amino]-5-metoxi-benzamida, un inhibidor del factor Xa**

30 Prioridad:  
**08.11.2005 US 735224 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**29.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**29.06.2012**

73 Titular/es:  
**MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.  
40 LANDSDOWNE STREET  
CAMBRIDGE, MA 02139, US**

72 Inventor/es:  
**GRANT, Craig;  
KANTER, James P. y  
LANGLANDS, Graeme**

74 Agente/Representante:  
**Linage González, Rafael**

**ES 2 384 116 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Sales y polimorfos farmacéuticos de N-(5-cloro-2-piridinil)-2-[[4-[(dimetilamino)iminometil]benzoil]amino]-5-metoxi-benzamida, un inhibidor del factor Xa.

5

**Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

10 Esta invención se refiere a una sal novedosa de un inhibidor del factor Xa y a polimorfos de la misma. Se describen métodos de preparación del inhibidor del factor Xa.

**Estado de la técnica**

15 La hemostasia, el control de las hemorragias, se produce mediante medios quirúrgicos, o mediante las propiedades fisiológicas de vasoconstricción y coagulación. Esta invención se refiere particularmente a la coagulación sanguínea y a modos en los que ésta ayuda en el mantenimiento de la integridad de la circulación de mamíferos tras lesión, inflamación, enfermedad, defecto congénito, disfunción u otra alteración. Aunque tanto las plaquetas como la coagulación sanguínea están implicadas en la restauración de la hemostasia y en enfermedades trombóticas, determinados componentes de la cascada de coagulación son principalmente responsables de la amplificación y aceleración de los procesos implicados en la agregación plaquetaria y deposición de fibrina que son acontecimientos importantes en trombosis y hemostasia.

20 La formación del coágulo implica la conversión de fibrinógeno en fibrina que se polimeriza para dar una red para restaurar la hemostasia tras la lesión. Un proceso similar da como resultado vasos sanguíneos ocluidos en enfermedades trombóticas. La conversión de fibrinógeno en fibrina está catalizada por la trombina, el producto final de una serie de reacciones en la cascada de coagulación sanguínea. La trombina también es un agente clave en la activación de plaquetas, contribuyendo de ese modo a la trombosis en condiciones de flujo sanguíneo tanto arterial como venoso. Por estos motivos, se ha postulado que la regulación eficaz de la trombina puede conducir a la regulación eficaz de la trombosis. Varias clases de anticoagulantes usados en la actualidad afectan directa o indirectamente a la trombina (es decir, heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular, compuestos de tipo heparina, pentasacáridos y warfarina). Las inhibición directa o indirecta de la actividad de la trombina también ha sido el centro de una variedad de anticoagulantes en desarrollo clínico (revisado por Eriksson y Quinlan, *Drugs* 11: 1411-1429, 2006).

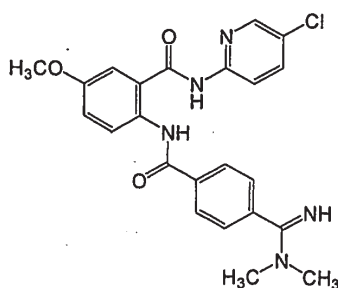
35 La protrombina, el precursor de la trombina, se convierte en la enzima activa mediante el factor Xa. La activación localizada del factor tisular/factor VIIa mediada por la generación del factor Xa se amplifica por el complejo de factor IXa/factor VIIIa y conduce al ensamblaje de protrombinasa en plaquetas activadas. El factor Xa, como parte del complejo de protrombinasa, es la única enzima responsable de la formación de trombina sostenida en la vasculatura. El factor Xa es una serina proteasa, la forma activada de su factor X precursor, y un miembro de los factores de coagulación sanguínea de unión a ión calcio, que contienen ácido gamma carboxiglutámico (GLA), dependientes de vitamina K. A diferencia de la trombina, que actúa sobre una variedad de sustratos proteicos incluyendo fibrinógeno y los receptores PAR (receptores activados por proteasas, Coughlin, J. *Thrombosis Haemostasis* 3: 1800-1814, 2005), el factor Xa parece tener un único sustrato fisiológico, concretamente la protrombina. Dado que una molécula de factor Xa puede generar más de 1000 moléculas de trombina (Mann, *et al*, J. *Thrombosis. Haemostasis* 1: 1504-1514, 2003), la inhibición directa del factor Xa como una forma de inhibir indirectamente la formación de trombina puede ser una estrategia anticoagulante eficaz. Esta afirmación se basa en el papel clave de la protrombinasa en la síntesis de trombina y en el hecho de que la inhibición de la protrombinasa tendrá un efecto pronunciado sobre la agregación plaquetaria global y las rutas de coagulación.

40 Proteasas activadas tales como el factor VIIa, factor IXa o factor Xa tienen escasa actividad proteolítica por sí mismas. Sin embargo, su ensamblaje en complejos unidos a membrana, dependientes de cofactor potencia significativamente sus eficacias catalíticas. Este efecto es lo más dramático para el factor Xa, en el que la eficacia se aumenta en un factor de  $10^5$  (Mann, *et al.*, *Blood* 76(1): 1-16, 1990). Debido a la superior concentración de los zimógenos presentes en la sangre (protrombina 1,4  $\mu$ M frente a factor Xa 150 nM) y la cinética de activación, es necesario inhibir una menor cantidad de factor Xa que de trombina para conseguir un efecto anticoagulante. La prueba indirecta de la hipótesis de superioridad del factor Xa como diana terapéutica en comparación con la trombina puede encontrarse también en ensayos clínicos para la prevención de la trombosis de venas profundas. Se comprobó que fondaparinux, un inhibidor del factor Xa dependiente de antitrombina III, era superior a enoxaparina (una heparina de bajo peso molecular que inhibe tanto la trombina como el factor Xa) en cuatro ensayos de cirugía ortopédica (Turpie, *et al.*, *Archives Internal Medicine* 162(16): 1833-1840, 2002). Por tanto, se ha sugerido que los compuestos que inhiben selectivamente el factor Xa pueden ser útiles como agentes de diagnóstico *in vitro*, o para administración terapéutica en determinados trastornos trombóticos, véase por ejemplo, el documento WO 94/13693.

60 Se han notificado varios inhibidores del factor Xa como polipéptidos derivados de organismos hematófagos, así como compuestos que no son inhibidores de tipo polipeptídico grande. Los inhibidores del factor Xa adicionales

5 incluyen compuestos orgánicos de molécula pequeña, tales como compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno que tienen grupos sustituyentes amidino, en los que dos grupos funcionales de los compuestos pueden unirse al factor Xa en dos de sus sitios activos. Por ejemplo, el documento WO 98/28269 describe compuestos de pirazol que tienen un grupo amidino terminal (-C(=NH)-NH<sub>2</sub>); el documento WO 97/21437 describe compuestos de bencimidazol sustituidos con un radical básico que están conectados a un grupo naftilo mediante un alquileo de  
 10 cadena lineal o ramificada, grupo en puente de -C(=O)- o -S(=O)<sub>2</sub>-; el documento WO 99/10316 describe compuestos que tienen un grupo 4-fenil-N-alquilamidino-piperidina y 4-fenoxi-N-alquilamidino-piperidina conectados a un grupo 3-amidinofenilo mediante un puente de carboxiamidaalquilenamino; y el documento EP 798295 describe compuestos que tienen un grupo 4-fenoxi-N-alquilamidino-piperidina conectado a un grupo amidinonaftilo mediante un grupo en puente de sulfonamida o carboxamida sustituido o no sustituido.

Los inhibidores del factor Xa adicionales notificados incluyen los que tienen una estructura que comprende un fenil-amidino, fenilo y halo-fenilo conectados mediante enlaces amida (patente estadounidense n.º 6.844.367 B1). Otros inhibidores del factor Xa han sustituido el halo-fenilo por un halo-piridilo (véanse las patentes estadounidenses n.ºs  
 15 6.376.515 B2 y 6.835.739 B2). La patente estadounidense n.º 6.376.515 B2 da a conocer un compuesto inhibidor del factor Xa específico identificado en el ejemplo 206, que también se da a conocer en la patente estadounidense n.º 6.835.739 B2 como el ejemplo 206 y se identifica en el presente documento como un compuesto de fórmula I. El compuesto de fórmula I está representado por la estructura:

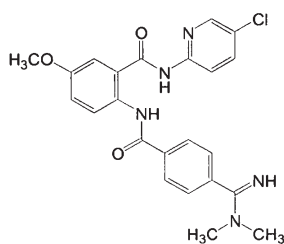


I

20 El trabajo adicional en el desarrollo de inhibidores selectivos del factor Xa ha conducido al descubrimiento sorprendente de que determinadas sales de este compuesto presentan mejor estabilidad térmica e hidrolítica que los propios compuestos de base libre u otras sales, teniendo la sal de maleato la mejor estabilidad observada.  
 25

### Sumario de la invención

En una realización, la invención se refiere a una sal que comprende un compuesto de fórmula I:

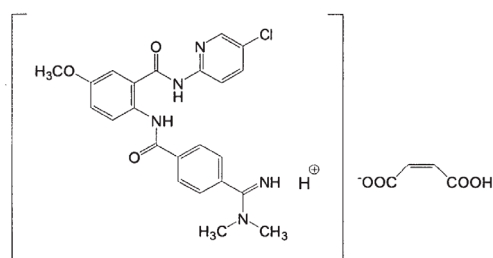


I

30 y ácido maleico.

Se contempla que la sal de maleato del compuesto de fórmula I puede formarse protonando uno o más átomos de nitrógeno del compuesto de fórmula I. En una realización, el nitrógeno amidino (=NH) de fórmula I se protona  
 35 (=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>) para formar la sal.

En una realización preferida, la sal de maleato del compuesto de fórmula I está representada por la fórmula II:



II.

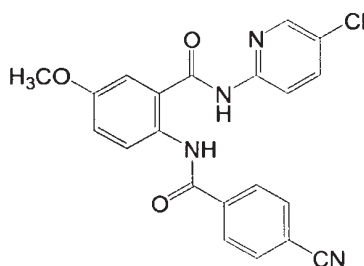
En otra realización, la presente invención proporciona una sal de fórmula II que tiene una forma polimorfa cristalina. En realizaciones preferidas, la forma polimorfa cristalina presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos cuatro y más preferiblemente ocho de las siguientes ubicaciones de picos característicos aproximadas: 4,9, 9,7, 13,8, 14,1, 15,2, 17,6, 18,5, 20,8, 21,6, 22,7, 24,1, 26,3, 26,8 grados  $2\theta$ . Todavía en otra realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo tiene ubicaciones de picos característicos aproximadas de 4,9, 9,7, 11,8, 13,8, 14,1, 15,2, 17,6, 18,5, 19,9, 20,8, 21,6, 22,7, 24,1, 25,0, 26,3, 26,8 grados  $2\theta$ . La invención contempla que los picos característicos aproximados tendrán una desviación de hasta aproximadamente  $\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . Aún en otra realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo se aproxima al patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la figura 1. En otras realizaciones, la presente invención proporciona una sal de fórmula II que tiene una forma polimorfa cristalina que tiene un patrón de calorimetría diferencial de barrido que se aproxima al patrón de calorimetría diferencial de barrido mostrado en la figura 2. Este polimorfo cristalino de la sal de fórmula II proporciona una forma reproducible de este compuesto adecuada para estudios clínicos.

En una realización adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar una afección en un mamífero caracterizada por trombosis no deseada que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de maleato del compuesto de fórmula I, la sal de fórmula II o la sal de fórmula II que tiene una forma polimorfa cristalina. En otra realización, la composición farmacéutica está en forma de comprimido. Aún en otra realización, la composición farmacéutica está en forma de cápsula. Todavía en otra realización, la composición farmacéutica está en forma de pastilla. En otras realizaciones, la composición farmacéutica está en forma adecuada para infusión, inyección o administración transdérmica.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona la sal de maleato del compuesto de fórmula I, la sal de fórmula II o la sal de fórmula II que tiene una forma polimorfa cristalina para su uso en la prevención o el tratamiento de una afección en un mamífero caracterizada por trombosis no deseada. En otra realización, la afección se selecciona del grupo que consiste en síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina inestable, angina que no responde al tratamiento, trombo coronario oclusivo que se produce tras terapia trombolítica o tras angioplastia coronaria, un síndrome cerebrovascular mediado de manera trombótica, accidente cerebrovascular embólico, accidente cerebrovascular trombótico, ataques isquémicos transitorios, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, coagulopatía, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica trombótica, tromboangiitis obliterante, enfermedad trombótica asociada con trombocitopenia inducida por heparina, complicaciones trombóticas asociadas con circulación extracorpórea, complicaciones trombóticas asociadas con instrumentación y complicaciones trombóticas asociadas con el ajuste de dispositivos protésicos.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para inhibir la coagulación de una muestra de sangre *in vitro* que comprende la etapa de poner en contacto la muestra con la sal de maleato del compuesto de fórmula I, la sal de fórmula II o la sal de fórmula II que tiene una forma polimorfa cristalina.

Se describe un método de preparación de un compuesto de fórmula que comprende poner en contacto  $\text{LiN}(\text{CH}_3)_2$  con un compuesto de fórmula III:



III

o una sal del mismo en condiciones que forman el compuesto de fórmula I.

5 En algunos métodos de este tipo, las condiciones son condiciones de adición nucleófila y comprenden el uso de un disolvente aprótico, no polar. En algunos otros métodos de este tipo, el disolvente es un miembro seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, dietil éter, dimetoximetano, dioxano, hexano, metil terc-butil éter, heptano y ciclohexano. En algunos métodos de este tipo, la sal del compuesto de fórmula III es la sal de HCl.

10 Se describe un método de preparación de un compuesto de fórmula I, realizándose el método a una temperatura inferior a 10°C.

15 Se describe un método de preparación de un compuesto de fórmula I en el que se produce el compuesto que tiene la fórmula I en un rendimiento de al menos el 50%. En otra realización, se produce el compuesto que tiene la fórmula I en un rendimiento de al menos el 65%. Todavía en otra realización, se produce el compuesto que tiene la fórmula I en un rendimiento de al menos el 75%.

Se describe un método de preparación del compuesto de fórmula I en una escala de gramos o una escala de kilogramos.

## 20 Breve descripción de los dibujos

25 Las figuras 1A y 1B proporcionan una difracción de polvo de rayos X (XRPD) de una forma de fórmula II (una sal de maleato). La figura 1A muestra el patrón de difracción observado mientras que la figura 1B muestra un patrón de difracción calculado.

Las figuras 2A y 2B proporcionan los datos de calorimetría diferencial de barrido (CDB) y análisis termogravimétrico (TGA), respectivamente, de la sal de maleato de fórmula II.

30 La figura 3 proporciona los datos sorción de agua gravimétrica (GVS) de la sal de maleato de fórmula II.

35 La figura 4 proporciona dos vistas de una molécula de la sal de maleato de fórmula II a partir de los datos de estructura cristalina que muestran el esquema de numeración empleado. Se muestran los elipsoides de desplazamiento atómico anisotrópico para los átomos distintos de hidrógeno al nivel de probabilidad del 50% Se presentan los átomos de hidrógeno con un radio arbitrariamente pequeño.

## Descripción detallada de la invención

40 Tal como se trató en la patente estadounidense n.º 6.376.515 B2, un compuesto de fórmula I es un potente inhibidor del factor Xa. Sin embargo, el compuesto de fórmula I no presentaba solubilidad o cristalinidad óptima. Se encontró que la preparación de la sal de acetato del compuesto de fórmula I tenía buena cristalinidad, pero no tenía buena estabilidad térmica e hidrolítica. Sorprendente e inesperadamente, se encontró que determinadas sales muestran buena cristalinidad y estabilidad térmica e hidrolítica, incluyendo; a modo de ejemplo, sal de HCl, lactato, maleato, fenoxiacetato, propionato, succinato, adipato, ascorbato, canforato, gluconato, fosfato, tartrato, citrato, mesilato, fumarato, glicolato, naftalen-1,5-disulfonato, gentisato y bencenosulfonato.

45 En particular, la sal de maleato de fórmula II presenta excelente cristalinidad, estabilidad térmica e hidrolítica y pureza. La sal de maleato de fórmula II de la presente invención es útil para el tratamiento de trombosis no deseada en mamíferos.

## 50 I. Definiciones

Tal como se usa en el presente documento, el término "polimorfo" se refiere a la forma cristalina de una sustancia que es distinta de otra forma cristalina pero que comparte la misma fórmula química.

55 El término "tratamiento" o "tratar" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, tal como un mamífero, que incluye:

- 60 • prevenir o proteger frente a la enfermedad o trastorno, es decir, provocar que no se desarrollen los síntomas clínicos;
- inhibir la enfermedad o trastorno, es decir, detener o suprimir el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o
- aliviar la enfermedad o trastorno es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos.

65 Tal como se usa en el presente documento, el término "prevenir" se refiere al tratamiento profiláctico de un paciente que lo necesita. El tratamiento profiláctico puede lograrse proporcionando una dosis apropiada de un agente

terapéutico a un sujeto en riesgo de padecer una dolencia, evitando sustancialmente de ese modo la aparición de la dolencia.

Los expertos en la técnica entenderán que en la medicina humana no siempre es posible distinguir entre “prevenir” y “suprimir” dado que el acontecimiento o acontecimientos inductivos finales pueden ser desconocidos, latentes o no se determina el paciente hasta bastante después de la aparición del acontecimiento o acontecimientos. Por tanto, tal como se usa en el presente documento, el término “profilaxis” se entiende como un elemento de “tratamiento” para abarcar tanto “prevenir” como “suprimir” tal como se define en el presente documento. El término “protección,” tal como se usa en el presente documento, pretende incluir “profilaxis”.

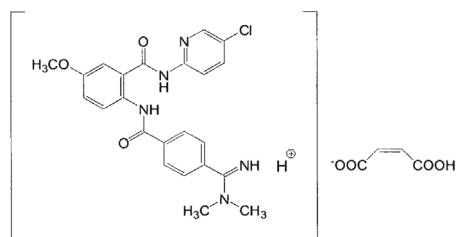
La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de una sal de esta invención, administrada normalmente como una composición farmacéutica, que es suficiente para llevar a cabo el tratamiento, tal como se define en el presente documento, cuando se administra a un sujeto que necesita tal tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del sujeto y la afección patológica que esté tratándose, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la afección patológica, el compuesto particular elegido, el régimen de dosificación que va a seguirse, el momento de administración, la forma de administración y similares, todos los cuales pueden determinarse fácilmente por un experto habitual en la técnica.

Tal como se usa en el presente documento, el término “afección” se refiere a un estado patológico contra el que van a usarse los compuestos, las sales, las composiciones y los métodos de la presente invención.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “muestra de sangre” se refiere a sangre completa tomada de un sujeto, o cualquier fracción de sangre incluyendo plasma o suero.

## I. Compuestos polimórficos

Una realización de la invención es una sal que comprende el compuesto de fórmula I y ácido maleico. En una realización, la sal de maleato de fórmula II se representa como:



Las sales de la presente invención, tal como la sal de fórmula II, pueden adoptar varias formas cristalinas diferentes. La capacidad de un único compuesto para adoptar una de muchas formas cristalinas se denomina polimorfismo. Un polimorfo cristalino de un compuesto dado es químicamente idéntico a cualquier otro polimorfo cristalino de ese compuesto al contener los mismos átomos unidos entre sí de la misma manera, pero difiere en sus formas de cristales. Las diferentes formas cristalinas del mismo compuesto pueden tener un impacto sobre una o más características físicas, tales como estabilidad, solubilidad, punto de fusión, densidad aparente, propiedades de flujo, biodisponibilidad, etc.

Los polimorfos pueden caracterizarse por su estructura cristalina (patrón de difracción de rayos X), sus propiedades térmicas (tal como se determinan mediante CDB y TGA), estabilidad, solubilidad, etc. El patrón de difracción de rayos X se presenta como picos característicos  $\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . Un polimorfo de la sal de fórmula II está caracterizado por el patrón de difracción de rayos X mostrado en las figuras 1A y 1B, los datos de CDB/TGA mostrados en las figuras 2A y 2B, y los datos de sorción de agua mostrados en la figura 3 o combinaciones de dos de estas características o todas estas características. Un experto en la técnica apreciará que otros polimorfos de la sal de fórmula II también son útiles en la presente invención.

## II. Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse para prevenir o tratar un sujeto que padece una afección, caracterizándose la afección por trombosis no deseada. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención están compuestas por un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente aceptable de la sal de maleato del compuesto de fórmula I, la sal de fórmula II o la sal de fórmula II que tiene una forma polimorfa cristalina.

**A. Portadores farmacéuticamente aceptables**

Las aplicaciones de diagnóstico de la sal de esta invención utilizarán normalmente formulaciones tales como disoluciones o suspensiones.

En el manejo de trastornos trombóticos las sales de esta invención pueden utilizarse en composiciones tales como comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar o elixires para administración oral, supositorios, disoluciones o suspensiones estériles o administración inyectable, y similares, o incorporarse en artículos conformados. Pueden administrarse a sujetos que necesitan tratamiento (normalmente sujetos mamíferos) dosificaciones apropiadas de los compuestos de esta invención que proporcionarán una eficacia óptima. La dosis y el método de administración variarán de sujeto a sujeto y dependerán de factores tales como el tipo de mamífero que está tratándose, su sexo, peso, dieta, medicación concurrente, afección clínica global, las sales particulares empleadas, el uso específico para el que se emplean estas sales y otros factores que los expertos en las técnicas médicas reconocerán.

Pueden prepararse cápsulas útiles en la presente invención usando técnicas de encapsulación conocidas y convencionales, tales como las descritas en Stroud *et al*, patente estadounidense n.º 5.735.105. La cápsula normalmente es una vaina hueca de forma generalmente cilíndrica que tiene un diámetro y una longitud suficientes de modo que las composiciones de disolución farmacéuticas que contienen la dosis apropiada del agente activo quepan dentro de la cápsula. El exterior de las cápsulas puede incluir plastificante, agua, gelatina, almidones modificados, gomas, carragenanos y mezclas de los mismos. Los expertos en la técnica apreciarán qué composiciones son adecuadas.

Además del agente activo, comprimidos útiles en la presente invención pueden comprender cargas, aglutinantes, agentes de compresión, lubricantes, disgregantes, colorantes, agua, talco y otros elementos reconocidos por un experto en la técnica. Los comprimidos pueden ser homogéneos con una única capa en el núcleo, o tener múltiples capas con el fin de realizar perfiles de liberación preferidos. En algunos casos, los comprimidos de la presente invención pueden recubrirse, tal como con un recubrimiento entérico. Un experto en la técnica apreciará que otros excipientes son útiles en los comprimidos de la presente invención.

Las pastillas para chupar útiles en la presente invención incluyen una cantidad apropiada del agente activo así como cualquier carga, aglutinante, disgregante, disolvente, agente de solubilización, edulcorante, agente colorante y cualquier otro componente que un experto en la técnica apreciaría necesario. Las pastillas para chupar de la presente invención están diseñadas para disolverse y liberar el agente activo en contacto con la boca del paciente. Un experto en la técnica apreciará que otros métodos de administración son útiles en la presente invención.

Se preparan formulaciones de las sales de esta invención para su almacenamiento o administración mezclando la sal que tiene un grado de pureza deseado con portadores, excipientes, estabilizantes, etc. fisiológicamente aceptables, y pueden proporcionarse en formulaciones de liberación sostenida o de liberación gradual. En el campo farmacéutico se conocen bien portadores y diluyentes aceptables para su uso terapéutico, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., (A.R. Gennaro Ed. 1985). Tales materiales no son tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato, acetato y otras sales de ácidos orgánicos, antioxidantes tales como ácido ascórbico, péptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente diez residuos) tales como poliarginina, proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas, polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona, aminoácidos tales como glicina, ácido glutámico, ácido aspártico o arginina, monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono incluyendo celulosa o sus derivados, glucosa, manosa o dextrinas, agentes quelantes tales como EDTA, alcoholes de azúcar tales como manitol o sorbitol, contraiones tales como sodio, y/o tensioactivos no iónicos tales como Tween, Pluronic o polietilenglicol.

Las formulaciones de dosificación de las sales de esta invención que van a usarse para administración terapéutica deben ser estériles. La esterilidad se consigue fácilmente mediante filtración a través de membranas estériles tales como membranas de 0,2 micras, o mediante otros métodos convencionales. Las formulaciones normalmente se almacenarán en forma liofilizada o como una disolución acuosa. El pH de las preparaciones de esta invención normalmente estará entre 3 y 11, más preferiblemente desde 5 hasta 9 y lo más preferiblemente desde 7 hasta 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, portadores o estabilizantes anteriores dará como resultado la formación de sales de polipéptidos cíclicos. Aunque la vía de administración preferida es mediante inyección, también se anticipan otros métodos de administración tales como por vía intravenosa (bolo y/o infusión), por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía colónica, por vía rectal, por vía nasal o por vía intraperitoneal, empleando una variedad de formas farmacéuticas tales como supositorios, grageas o cilindros pequeños implantados, aerosoles, formulaciones de dosificación oral (tales como comprimidos, cápsulas y pastillas para chupar) y formulaciones tópicas tales como pomadas, gotas y parches dérmicos. La esterilidad de esta invención se incorpora de manera deseable en artículos conformados tales como implantes que pueden emplear materiales inertes tales como polímeros biodegradables o siliconas sintéticas, por ejemplo, Silastic, caucho de silicona u otros polímeros comercialmente disponibles.

Las sales de la invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales

como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Pueden formarse liposomas a partir de una variedad de lípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

5 Las sales de esta invención también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, factores de crecimiento, hormonas u otros restos de direccionamiento, a los que se acoplan las moléculas de sal. Las sales de esta invención también pueden acoplarse con polímeros adecuados como portadores de fármacos direccionables. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamida-fenol o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituido con residuos de palmitoilo. Además, las sales de la invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles en el logro de la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de poli(ácido láctico) y poli(ácido glicólico), poli(epsilon caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque anfipáticos o reticulados de hidrogeles. Pueden formarse polímeros y matrices poliméricas semipermeables en artículos conformados, tales como válvulas, endoprótesis, tubos, prótesis y similares.

15

#### **B. Dosificación**

Normalmente, se combinan de aproximadamente 0,5 a 500 mg de una sal o mezcla de sales de esta invención con un vehículo, portador, excipiente, aglutinante, conservante, estabilizante, colorante, aromatizante, etc. fisiológicamente aceptable, tal como se requiere en la práctica farmacéutica aceptada. La cantidad de principio activo en estas composiciones es tal que se obtiene una dosificación adecuada en el intervalo indicado.

20

Se contempla que una dosificación típica oscilará entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 1000 mg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg, y más preferiblemente entre aproximadamente 0,10 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg. Los compuestos de esta invención pueden administrarse una vez o varias veces al día y también pueden ser útiles otros regímenes de dosificación.

25

#### **IV. Métodos**

##### **30 A. Prevención y tratamiento de afecciones patológicas caracterizadas por trombosis no deseada**

Puede usarse la sal de la presente invención para prevenir o tratar una afección en un mamífero caracterizada por trombosis no deseada administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de maleato del compuesto de fórmula I, la sal de fórmula II o una sal de fórmula II que tiene una forma polimorfa cristalina. Las sales pueden usarse o bien solas o bien conjuntamente con excipientes farmacéuticamente aceptables para prevenir la aparición de una afección caracterizada por trombosis no deseada. El tratamiento profiláctico puede tener beneficios sustanciales para un paciente en riesgo de una dolencia, mediante la reducción de los tratamientos médicos y sus costes físicos y mentales asociados, así como los ahorros monetarios directos procedentes del evitar el tratamiento prolongado de un paciente. Para pacientes en los que no se detecta la afección lo suficientemente temprano como para prevenir la aparición, puede usarse la sal de la presente invención o bien sola o bien conjuntamente con excipientes farmacéuticamente aceptables para tratar la afección.

35

40

Las sales preferidas de la presente invención están caracterizadas por su capacidad para inhibir la formación de trombos con efectos aceptables sobre medidas clásicas de los parámetros de coagulación, plaquetas y función plaquetaria, y niveles aceptables de complicaciones hemorrágicas asociadas con su uso mientras que presentan una estabilidad adecuada. Las afecciones caracterizadas por trombosis no deseada incluirían los que implican a la vasculatura arterial y venosa.

45

Con respecto a la vasculatura arterial coronaria, la formación anómala de trombos caracteriza la ruptura de una placa aterosclerótica establecida que es la principal causa de infarto agudo de miocardio y angina inestable, así como también caracteriza la formación de trombos coronarios oclusivos que resultan de o bien terapia trombolítica o bien angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP).

50

Con respecto a la vasculatura venosa, la formación anómala de trombos caracteriza la afección observada en pacientes que se someten a cirugía mayor en extremidades inferiores o en la zona abdominal que a menudo padecen formación de trombos en la vasculatura venosa dando como resultado un flujo sanguíneo reducido a la extremidad afectada y una predisposición a embolia pulmonar. La formación anómala de trombos caracteriza además la coagulopatía intravascular diseminada que comúnmente se produce dentro de ambos sistemas vasculares durante el choque septicémico, determinadas infecciones virales y cáncer, una afección en la que existe un rápido consumo de factores de coagulación y coagulación sistémica que da como resultado la formación de trombos potencialmente mortales que se producen por toda la microvasculatura conduciendo a insuficiencia orgánica extendida.

55

60

Se cree que las sales de la presente invención, seleccionadas y usadas tal como se da a conocer en el presente documento, son útiles para prevenir o tratar una afección caracterizada por trombosis no deseada, tal como (a) el tratamiento de cualquier síndrome coronario agudo mediado de manera trombotica incluyendo infarto de miocardio,

65



angina inestable, angina que no responde al tratamiento, trombo coronario oclusivo que se produce tras terapia trombolítica o tras angioplastia coronaria, (b) el tratamiento de cualquier síndrome cerebrovascular mediado de manera trombotica que incluye accidente cerebrovascular embólico, accidente cerebrovascular trombotico o ataques isquémicos transitorios, (c) el tratamiento de cualquier síndrome trombotico que se produce en el sistema venoso incluyendo trombosis venosa profunda o embolia pulmonar que se produce o bien de manera espontánea o bien en el entorno de tumor maligno, cirugía o traumatismo, (d) el tratamiento de cualquier coagulopatía incluyendo coagulación intravascular diseminada (incluyendo el entorno de choque septicémico y otra infección, cirugía, embarazo, traumatismo o tumor maligno y estén o no asociados con insuficiencia multiorgánica), púrpura trombocitopénica trombotica, tromboangeítis obliterante o enfermedad trombotica asociada con trombocitopenia inducida por heparina, (e) el tratamiento de complicaciones tromboticas asociadas con circulación extracorpórea (por ejemplo, diálisis renal, derivación cardiopulmonar u otro procedimiento de oxigenación, plasmáferesis), (f) el tratamiento de complicaciones tromboticas asociadas con instrumentación (por ejemplo cateterización cardiaca u otra cateterización intravascular, bomba de balón intraaórtica, endoprótesis coronaria o válvula cardiaca), y (g) los implicados con el ajuste de dispositivos protésicos.

Por consiguiente, un método para tratar una afección en un mamífero caracterizada por trombosis no deseada comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de esta invención. Las afecciones patológicas que se contempla que pueden tratarse usando las sales de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina inestable, angina que no responde al tratamiento, trombo coronario oclusivo que se produce tras terapia trombolítica o tras angioplastia coronaria, un síndrome cerebrovascular mediado de manera trombotica, accidente cerebrovascular embólico, accidente cerebrovascular trombotico, ataques isquémicos transitorios, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, coagulopatía, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica trombotica, tromboangeítis obliterante, enfermedad trombotica asociada con trombocitopenia inducida por heparina, complicaciones tromboticas asociadas con circulación extracorpórea, complicaciones tromboticas asociadas con instrumentación, complicaciones tromboticas asociadas con el ajuste de dispositivos protésicos, formación de trombos coronarios oclusivos que resulta de o bien terapia trombolítica o bien angioplastia coronaria transluminal percutánea, formación de trombos en la vasculatura venosa, coagulopatía intravascular diseminada, una afección en la que existe un rápido consumo de factores de coagulación y coagulación sistémica que da como resultado la formación de trombos potencialmente mortales que se producen por toda la microvasculatura conduciendo a insuficiencia orgánica extendida, accidente cerebrovascular hemorrágico, diálisis renal, oxigenación de la sangre y cateterización cardiaca.

También puede usarse la sal de maleato del compuesto de fórmula I o la sal de fórmula II siempre que se requiera la inhibición de la coagulación sanguínea tal como para prevenir la coagulación de sangre completa almacenada y para prevenir la coagulación en otras muestras biológicas para pruebas o almacenamiento. Por tanto, los inhibidores de la coagulación de la presente invención pueden añadirse a o ponerse en contacto con sangre completa almacenada y cualquier medio que contenga o que se sospecha que contiene factores de coagulación plasmáticos y en el que se desea que se inhiba la coagulación sanguínea, por ejemplo cuando se pone en contacto la sangre del mamífero con material seleccionado del grupo que consiste en injertos vasculares, endoprótesis, prótesis ortopédicas, prótesis cardiacas y sistemas de circulación extracorpórea.

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, también se contempla que estas sales sean útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

## B. Administración

Las formulaciones líquidas terapéuticas generalmente se colocan en un envase que tiene un punto de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa o un vial de disolución intravenosa que tiene un tapón perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica.

Pueden determinarse las dosificaciones terapéuticamente eficaces mediante métodos o bien *in vitro* o bien *in vivo*. Para cada sal particular de la presente invención, pueden hacerse determinaciones individuales para determinar la dosificación óptima requerida. El intervalo de dosificaciones terapéuticamente eficaces se verá influido por la vía de administración, los objetivos terapéuticos y la afección del paciente. Para la inyección mediante aguja hipodérmica, puede suponerse que la dosificación se administra a los líquidos del cuerpo. Para otras vías de administración, la eficacia de la absorción debe determinarse individualmente para cada compuesto mediante métodos bien conocidos en farmacología. Por consiguiente, puede ser necesario para el terapeuta valorar la dosificación y modificar la vía de administración según se requiera para obtener el efecto terapéutico óptimo. La determinación de los niveles de dosificación eficaces, es decir, los niveles de dosificación necesarios para conseguir el resultado deseado, los determinará fácilmente un experto en la técnica. Normalmente, las aplicaciones de las sales se comienzan a niveles de dosificación inferiores, aumentándose los niveles de dosificación hasta que se logra el efecto deseado.

Adyuvantes típicos que pueden incorporarse en comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar y similares son aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, y excipientes tales como celulosa microcristalina, agentes disgregantes como almidón de maíz o ácido algínico, lubricantes tales como estearato de magnesio,

agentes edulcorantes tales como sacarosa o lactosa, o agentes aromatizantes. Cuando una forma farmacéutica es una cápsula, además de los materiales anteriores también puede contener portadores líquidos tales como agua, solución salina o un aceite graso. Pueden usarse otros materiales de diversos tipos como recubrimientos o como modificadores de la forma física de la unidad de dosificación. Pueden formularse composiciones estériles para inyección según la práctica farmacéutica convencional. Por ejemplo, puede desearse la disolución o suspensión del compuesto activo en un vehículo tal como un aceite o un vehículo graso sintético como oleato de etilo, o en un liposoma. Pueden incorporarse tampones, conservantes, antioxidantes y similares según la práctica farmacéutica aceptada.

## 10 C. Terapias de combinación

También pueden usarse las sales de la presente invención en combinación con otros agentes terapéuticos o de diagnóstico. En determinadas realizaciones preferidas, las sales de esta invención pueden administrarse conjuntamente junto con otros compuestos normalmente prescritos para estas afecciones según la práctica médica generalmente aceptada tales como agentes anticoagulantes, agentes trombolíticos u otros agentes antitrombóticos, incluyendo inhibidores de la agregación plaquetaria, activadores de plasminógeno tisular, urocinasa, prourocinasa, estreptocinasa, heparina, aspirina o warfarina. Las sales de la presente invención pueden actuar de modo sinérgico para prevenir la reoclusión tras una terapia trombolítica satisfactoria y/o reducir el tiempo hasta la reperfusión. Estas sales también pueden permitir que se usen dosis reducidas de los agentes trombolíticos y por tanto minimizar posibles efectos secundarios hemorrágicos. Las sales de esta invención pueden utilizarse *in vivo*, habitualmente en mamíferos tales como primates, seres humanos, ovejas, caballos, ganado, cerdos, perros, gatos, ratas y ratones, o *in vitro*.

## 25 D. Preparación de compuestos

### 25 1. La sal de maleato del compuesto de fórmula I

El compuesto de fórmula I puede convertirse en sales de diversos ácidos orgánicos e inorgánicos incluyendo, pero sin limitarse a, sal de HCl, lactato, maleato, fenoxiacetato, propionato, succinato, adipato, ascorbato, canforato, gluconato, fosfato, tartrato, citrato, mesilato, fumarato, glicolato, naftalen-1,5-disulfonato, gentisato y bencenosulfonato.

Para evaluar la estabilidad térmica e hidrolítica de la sal, se realizan pruebas conocidas por los expertos en la técnica. Estas pruebas se tratan más detalladamente en el ejemplo 4 a continuación.

Varios métodos son útiles para la preparación de las sales descritas anteriormente y los conocen los expertos en la técnica. Por ejemplo, la reacción del compuesto de fórmula I con uno o más equivalentes molares del ácido deseado en un disolvente o una mezcla de disolventes en la que la sal es insoluble, o en un disolvente similar al agua tras lo cual el disolvente se elimina mediante evaporación, destilación o secado por congelación. Alternativamente, el compuesto de fórmula I puede hacerse pasar sobre una resina de intercambio iónico para formar la sal deseada o una forma de sal del producto puede convertirse en otra usando el mismo procedimiento general.

Se preparó el compuesto de fórmula I según el procedimiento expuesto a continuación. Se eligió la sal de maleato del compuesto de fórmula I por su excelente cristalinidad, estabilidad térmica e hidrolítica, y alta pureza.

### 45 2. Fórmula I

Puede prepararse el compuesto de fórmula I según cualquiera de varias metodologías diferentes, o bien en una escala de gramos (< 1 kg) o bien en una escala de kilogramos (> 1 kg). Un método de escala de gramos se expone a continuación en el ejemplo 2. Se expone otro método de escala de gramos en la patente estadounidense n.º 6.844.367 B1, véase el ejemplo 266.

Alternativamente, puede prepararse el compuesto de fórmula I en una escala de kilogramos usando el procedimiento expuesto en el ejemplo 2. La formación de la dimetilamidina de fórmula I implica ataque nucleofílico sobre un grupo ciano mediante una amina desprotonada, formándose la amida desprotonada partir de una amina secundaria y un alquil-litio. Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbilo de desde 1 hasta 8 átomos de carbono. Un experto en la técnica reconocerá que puede formarse la amina desprotonada mediante otros métodos, y puede prepararse la formación de la funcionalidad amidina de fórmula I mediante una variedad de otros métodos.

Un disolvente útil para el método de la presente invención tal como se describió anteriormente es un disolvente aprótico, no polar tal como tetrahidrofurano (THF), dietil éter, dimetoximetano, dioxano, hexano, metil terc-butil éter, heptano y ciclohexano. Además, la formación de la amina desprotonada puede llevarse a cabo a temperaturas inferiores a 10°C. La adición nucleofílica de la amina para formar el compuesto de fórmula I también puede llevarse a cabo a temperaturas inferiores a 10°C. Un experto en la técnica reconocerá que los métodos pueden ponerse en práctica usando otros diversos disolventes, reactivos y temperaturas de reacción.

Puede prepararse el compuesto de fórmula I usando el método en rendimientos superiores al 50%. En algunos casos, puede prepararse el compuesto de fórmula I en rendimientos superiores al 65%. En otros ejemplos, puede prepararse el compuesto de fórmula I en rendimientos superiores al 75%.

Además, aunque el método para preparar el compuesto de fórmula I en una escala de gramos es similar al procedimiento usado en la escala de kilogramos, existe un aumento en la escala de la reacción de más del 3400%. Además, en varias etapas se obtienen rendimientos aumentados usando cantidades reducidas de los reactivos en exceso. Un experto en la técnica reconocerá que puede prepararse el compuesto de fórmula I mediante otras metodologías químicas tanto en una escala de gramos como de kilogramos.

## V. Ejemplos

A menos que se establezca lo contrario, las abreviaturas usadas en toda la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

Å	=	Angstrom
% de A	=	porcentaje de área total
ac.	=	acuoso
cm	=	centímetro
d	=	doblete
CDB	=	calorimetría diferencial de barrido
EDTA	=	ácido etilendiaminotetraacético
eq.	=	equivalente
EtOH	=	etanol
g	=	gramo
HPLC	=	cromatografía de líquidos de alta resolución
h	=	hora
Hz	=	Hertz
IR	=	infrarrojo
J	=	constante de acoplamiento
kg	=	kilogramo
kV	=	kilovoltios
l	=	litro
LDD	=	límite de detección
M	=	molar
m	=	multiplete
mA	=	miliamperio
Me	=	metil
MeO	=	metoxilo
MeOH	=	metanol
mg	=	miligramo
min.	=	minuto
ml	=	mililitro
mm	=	milímetro
MTBE	=	metil terc-butil éter
N	=	normal
nM	=	nanomolar
RMN	=	resonancia magnética nuclear
s	=	singlete
SDT	=	sólidos disueltos totales
TGA	=	análisis termogravimétrico
THF	=	tetrahidrofurano
µM	=	micromolar

### Ejemplo 1: Preparación de una sal polimorfa cristalina de fórmula II

#### 20 Preparación a escala de gramos

Se cargó en un matraz de fondo redondo de 1500 ml de 3 bocas equipado con un condensador el compuesto de base libre de fórmula I (25 g; 1 eq.) y se añadió EtOH/agua 9:1 (500 ml) mientras se agitaba. Se calentó la suspensión resultante hasta 70°C. Se añadió gota a gota ácido maleico (12,77 g; 2 eq.) como una disolución (100 ml de EtOH/agua 9:1) y tras haberse añadido 50 ml, la disolución se volvió sensiblemente más clara. Tras la adición completa de la disolución de ácido maleico, se mantuvo la temperatura a 80°C durante 5 minutos. Se dejó enfriar lentamente el recipiente hasta 45°C y entonces se añadieron 400 ml de MTBE. Se agitó la disolución durante 12 h. Se filtró el precipitado resultante y se secó a vacío. Se recuperó la sal de fórmula II en un rendimiento del 45% (14,2

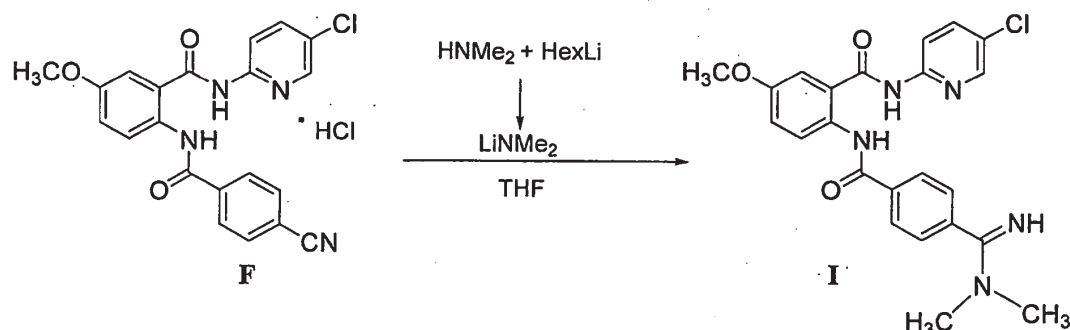
g).

**Preparación a escala de kilogramos**

5 Se cargó el compuesto de fórmula I (24,6 kg) en un reactor GLMS de 760 l (reactor A). Se añadieron ácido maleico (12,7 kg, 2,0 eq), etanol (445 kg, 18,1 partes) y agua de alta pureza (140 kg, 5,7 partes). Se ajustó la mezcla de reacción hasta 22°C (de 19 a 25°C) y se agitó a esa temperatura durante aprox. 1 h, entonces se transfirió a través de un filtro de pulido a un reactor Hastelloy de 780 l acondicionado (reactor B). Se enjuagaron la bomba y las tuberías del reactor A hacia el interior del reactor B con etanol adicional (aprox. 45 kg) mediante filtro de pulido. Se concentró el filtrado a vacío con una temperatura máxima de baño de glicol tibio (para calentar la camisa del reactor) de 45°C, hasta que quedaron aprox. 140 l (5,7 partes en volumen). Se tomaron muestras del contenido del reactor B para análisis por RMN durante el procedimiento, que mostró que la razón en moles de etanol:fórmula II era de 26. Se cargó agua de alta pureza (49 kg, 2,0 partes) al reactor B y se reanudó la concentración a vacío hasta que se logró un volumen de recipiente de aprox. 140 l (5,7 partes en volumen). La RMN durante del procedimiento indicó que la razón en moles del etanol:sal de fórmula II era de 14. Se cargó de nuevo agua de alta pureza (49 kg, 2,0 partes) y se reanudó la concentración a vacío para obtener un volumen de recipiente de aprox. 140 l. La RMN durante el procedimiento mostró que la razón en moles de etanol:sal de fórmula II era de 5. Se ajustó la temperatura del contenido del reactor B hasta 22°C (de 19 a 25°C) y se confirmó visualmente la formación de una suspensión. Se agitó la mezcla de reacción a 22°C (de 19 a 25°C) durante aprox. 2 h, y entonces se filtró sobre una centrífuga de 30" equipada con tela filtrante F-53. Se enjuagaron la bomba y las tuberías del reactor B hacia la centrífuga de 30" mediante un filtro de pulido con dos partes de agua de alta pureza (aprox. 30 kg cada una). Se tomaron muestras de la torta de filtro para análisis por HPLC durante el procedimiento, que mostró que la pureza del producto era del 99,1% de A, la mayor impureza era del 0,26% de A y por tanto no era necesaria recristalización. Se secó la torta de filtro (33,1 kg) a vacío con una temperatura máxima de baño de glicol tibio (para calentar la camisa del reactor) de 40°C. Tras aprox. 30,5 h, el análisis de LDD durante el procedimiento indicó un contenido en disolvente del 0%. Se descargó el producto seco (26,4 kg) y se almacenó a 2-8°C. El rendimiento del producto final era ligeramente superior al esperado al 85% (esperado del 50-80%).

30 Se caracterizó la sal de fórmula II usando las técnicas descritas en el ejemplo 4. Se muestra el patrón de difracción de rayos X para la sal de fórmula II en la figura 1A, y está caracterizado por las siguientes ubicaciones de picos aproximadas: 4,9, 9,7, 11,8, 13,8, 14,1, 15,2, 17,6, 18,5, 19,9, 20,8, 21,6, 22,7, 24,1, 25,0, 26,3, 26,8 grados 2 $\theta$ . Se midió un punto de fusión de entre 197 y 201°C usando calorimetría diferencial de barrido (CDB, véase el patrón en la figura 2A). Además, se midió una pérdida de peso del 0,62% a 100°C de la sal de fórmula II mediante análisis termogravimétrico (TGA, véase el patrón de la figura 2B). La sorción de agua de la sal de fórmula II era reversible y mostró una captación de agua de entre el 0,1 y el 3% (figura 3). Se midió la pureza de la sal de fórmula II mediante la presencia de contenido en amidina hidrolizada según se mide mediante HPLC y se encontró que la pureza era > 99%.

40 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  3,0 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 7,2 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,95 - 8,15 (m, 2H), 8,12 (m), 8,18(m, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 11,0 (s, 1H), 11,2 (s, 1H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3300, 1685, 1600, 1515, 1380, 1270, 1200, 1100, 1050, 880, 800, 710.

**Ejemplo 2: Preparación del compuesto de fórmula I****Preparación a escala de gramos**

50 Se preparó una suspensión del compuesto de fórmula F (455 g, 1,0 eq.) en THF (4,67 kg, 10,3 partes) y se ajustó hasta < 10°C. Se preparó dimetilamida de litio tal como sigue; se añadió hexil-litio (hexano 2,3 N, 2,45 l, 5,5 eq.) a disolución de dimetilamina (THF 2 N, 2,8 l, 5,5 eq.) manteniendo < 10°C. Se cargó la disolución dimetilamida de litio en la suspensión que contenía el compuesto de fórmula F manteniendo la temperatura del recipiente < 10°C. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante análisis por HPLC durante el procedimiento que confirmó que la cantidad de fórmula F era < 1,0% de A. Se preparó una disolución tampón de NaHCO<sub>3</sub> (490 g, 1,1 partes, 5,7 eq.) y

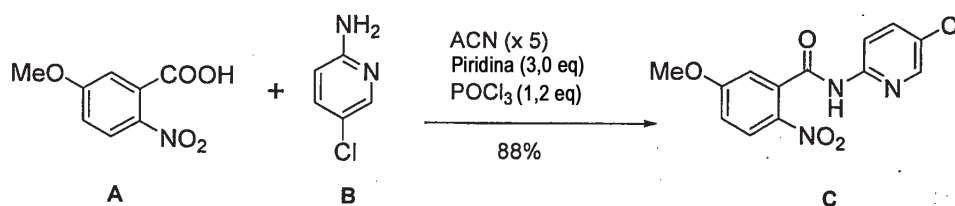
Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (490 g, 1,1 partes, 4,5 eq.) en agua desionizada (6,6 kg, 14,51 partes), y se transfirió la mezcla de reacción anterior a esta disolución acuosa manteniendo < 5°C. El producto precipitó y se ajustó la suspensión resultante hasta 20°C a lo largo de un periodo de 12 h. Se filtró el sólido, y se lavó la torta húmeda resultante con 3,5 kg (7,7 partes) de agua desionizada. Se separó por filtración el sólido usando un filtro de mesa de vidrio poroso grueso, y se enjuagó enseguida con etanol absoluto frío (0-5°C) (628 g, 1,4 partes). Se secó el producto a 30-35°C. Se obtuvo el producto seco en 458 g (rendimiento del 73%).

### Preparación a escala de kilogramos

Se preparó una suspensión del compuesto de fórmula F (31,5 kg, 1,0 eq) en THF (251 kg, 8,0 partes) en un reactor Hastelloy de 780 l (reactor A) y se ajustó hasta 0°C (de -3 a 3°C). Se cargaron dimetilamina 2 M en THF (161,0 kg, 5,0 eq) y THF (63 kg, 2 partes) en un reactor GLMS de 1900 l (reactor B) y se ajustó hasta 0°C (de -3 a 3°C) con agitación máxima. Se cargó lentamente hexil-litio (2,3 M, 97,2 kg, 4,5 eq) al reactor B mientras se mantenía una temperatura máx. de 10°C. Se enjuagaron la bomba y las tuberías hacia el reactor B con THF (3,2 kg). Se ajustó el contenido del reactor B hasta 0°C (de -3 a 3°C), entonces se transfirió al reactor A mientras se mantenía la temperatura del reactor A < 10°C. Se enjuagaron la bomba y las tuberías del reactor B hacia delante con THF (31,4 kg, 1,0 partes). Se ajustó el contenido del reactor A hasta 0°C (de -3 a 3°C), y se agitó a esta temperatura hasta que se completó la reacción tal como se verificó mediante HPLC (1-2 h). Tras aproximadamente 1 h de agitación, el análisis por HPLC durante el procedimiento indicó que quedaba el 0% de A del material de partida (criterios durante el procedimiento: máx. del 1% de A). Se ajustó el contenido del reactor A hasta -5°C (de -8 a -3°C). Se realizó la limpieza durante el procedimiento del reactor B con agua. Se cargaron dos disoluciones acuosas preparadas previamente [NaHCO<sub>3</sub> (35,0 kg, 1,1 partes) en agua (236 kg, 7,5 partes) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35,0 kg, 1,1 partes) en agua (236 kg, 7,5 partes)] al reactor B y se ajustó hasta -3°C (de 0 a 6°C). Se transfirió el contenido del reactor A al Reactor B a través de una tubería aislada, manteniendo la temperatura del reactor B a -8°C hasta un máximo de 5°C. Se enjuagaron la bomba y las tuberías del reactor A hacia delante con THF (31,4 kg, 1,0 partes) frío [de -5°C (de -8 a -3°C)]. Se ajustó el contenido del reactor B hasta 22°C (de 19 a 25°C) y se agitó durante aprox. 3 h. Se confirmó visualmente la formación de la suspensión, y se filtró el contenido del reactor B hacia la centrifuga de 30" equipada con tela filtrante F-16. Se enjuagaron la bomba y las tuberías del reactor B al interior sobre la centrifuga de 30" con tela filtrante F-16 con agua potable (63 kg, 2 partes). Se transfirió de nuevo la torta de filtro húmeda (66,5 kg) al reactor B y se sometió a un lavado de suspensión con agua potable (1005 kg, 32 partes) a 22°C (de 19 a 25)°C durante aprox. 1 h. Se filtró el producto sobre la centrifuga de 30" (tras limpieza durante el procedimiento y ajuste con tela filtrante F-53), y se enjuagaron las tuberías y la bomba del reactor B hacia delante con agua potable (63 kg, 2 partes). Se tomaron muestras del enjuague de agua para someter a prueba mediante SDT, que se encontró que era del 0,46%. Se enjuagaron adicionalmente la bomba y las tuberías y la torta de filtro húmeda del reactor B con etanol (44 kg, 1,39 partes) frío [0°C (de -3 a 3°C)]. Se secó la torta de filtro húmeda a vacío con una temperatura máxima de baño de agua (para calentar la camisa del reactor) de 35°C. El LDD durante el procedimiento era del 0% tras aprox. 24 h de secado, y se descargó el producto (24,8 kg) con un rendimiento del 76,7%. La HPLC mostró una pureza del 98%, con impureza declarada al 1,14%.

### Ejemplo 3: Preparación del compuesto de fórmula F

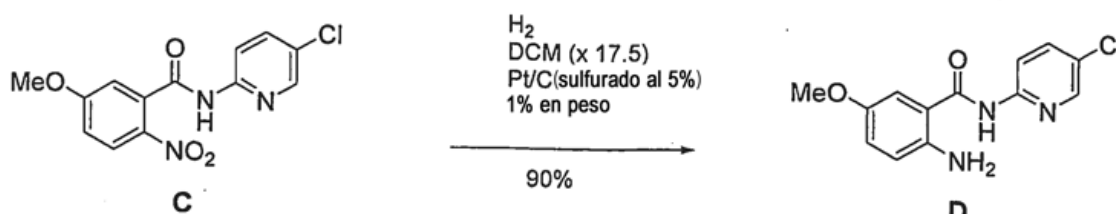
#### Etapla 1. Síntesis de 2-nitro-N-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metoxi-benzamida (C)



Se cargaron ácido 5-metoxi-2-nitrobenzoico (A) (25,0 kg, 1,0 eq), 2-amino-5-cloropiridina (B) (16,3 kg, 1,0 eq) y acetonitrilo (87,5 kg, 3,5 partes) en un reactor GLMS de 380 l. Se ajustó la mezcla de reacción hasta 22°C (de 19 a 25°C) y se añadió piridina anhidra (30,0 kg, 3,0 eq). Se enjuagaron la bomba y las tuberías hacia delante con acetonitrilo (22,5 kg, 0,9 partes), y se ajustó el contenido del reactor hasta una temperatura de 19-22°C. Se cargó oxicloruro de fósforo (23,3 kg, 1,20 eq) en el contenido del reactor mediante una bomba reguladora, mientras se mantenía una temperatura de 25°C (22-28°C). Se enjuagaron la bomba reguladora y las tuberías hacia delante con acetonitrilo (12,5 kg, 0,5 partes), mientras se mantenía la temperatura a 25° (22-28°C). La mezcla de reacción se volvió normalmente de una suspensión a una disolución clara tras la adición de aproximadamente 1/3 del POCl<sub>3</sub>. Al final de la adición, se volvió turbia. Tras completar la adición, se agitó la mezcla de reacción a 25°C (22-28°C) durante aprox. 1 h, tiempo en el que el análisis por HPLC confirmó la finalización de la reacción. Se enfrió la disolución hasta 15°C (12-18°C) y se cargó lentamente agua potable (156,3 kg, 6,25 partes) mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 12 y 30°C. Entonces se ajustó la mezcla de reacción hasta 22°C (de 19 a 25°C) y se agitó durante aprox. 5 h hasta que cesó la emisión de calor. Se confirmó visualmente la formación de una

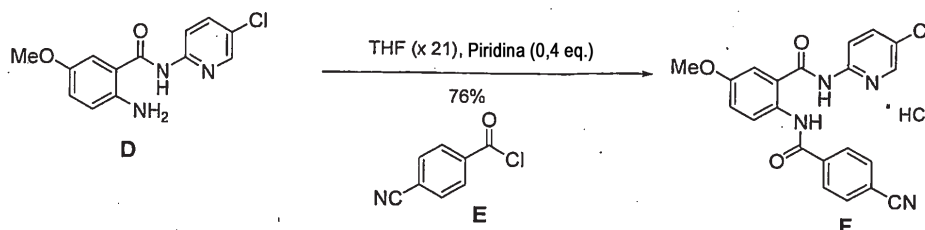
suspensión y se filtró el contenido del reactor sobre un filtro Nutsche de presión equipado con tela filtrante F-19. Se lavaron el reactor, la bomba y las tuberías hacia delante sobre el filtro Nutsche de presión con dos partes de agua potable (62,5 kg, 2,5 partes cada una). El filtrado tenía un valor de pH de 7. Se secó el producto (41,8 kg) a vacío con una temperatura máxima de baño de agua (para calentar la camisa del reactor) de 50°C. Tras aprox. 12 h, el análisis de LDD durante el procedimiento indicó un contenido de disolvente del 0,72%. Se descargó el producto seco (C) (34,4 kg) con un rendimiento del 88,2% y pureza del 99,1% mediante HPLC.

### Etapa 2. Síntesis de 2-amino-N-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metoxi-benzamida (D)



En un reactor Hastelloy de 780 l se cargaron el compuesto C (33 kg, 1,0 eq), platino-carbono al 5% (sulfurado, 0,33 kg, 0,010 partes) y diclorometano (578 kg, 17,5 partes). Se inició la agitación y se ajustó el contenido del reactor hasta 22°C (de 19 a 25°C). Se presurizó el reactor con aprox. 2 bar de hidrógeno y se calentó la mezcla de reacción suavemente hasta 28°C (25-31°C). Se realizó la hidrogenación del contenido del reactor en aprox. 2 bar a 28°C (de 25 a 31°C; 31°C máximo) hasta que la reacción era completa mediante HPLC. Tras 16,5 h, se consideró completa la reacción tras confirmar la desaparición del material de partida (0,472% de A). Se hizo circular el contenido del reactor a través de una almohadilla de Celite acondicionado (0,2-0,5 kg de Celite acondicionado con 20-55 kg diclorometano) preparada en un filtro sparkler de 8" para retirar el catalizador de platino. Se enjuagaron el reactor y el lecho de celite hacia delante con dos partes de diclorometano (83 kg, 2,5 partes cada una). Se transfirió el filtrado a y se concentró en un reactor GLMS de 570 l bajo una presión atmosférica hasta aprox. 132 l (4 partes en volumen). Se cargó etanol (69 kg, 2,1 partes) y se continuó la concentración bajo presión atmosférica hasta aprox. 99 l (3 partes en volumen). En análisis de RMN durante el procedimiento indicó que el contenido en diclorometano era del 39%. Se cargó etanol (69 kg, 2,1 partes) de nuevo y se continuó la concentración de nuevo hasta aprox. 99 l (3 partes en volumen). El análisis de RMN durante el procedimiento indicó que el contenido en diclorometano era del 5%. Entonces se ajustó la mezcla de reacción hasta 3°C (de 0 a 6°C), se agitó durante aprox. 1 h y se filtró la suspensión resultante sobre un filtro Nutsche de presión con camisa con tela filtrante F-19. Se enjuagaron el reactor, la bomba y las tuberías hacia delante con etanol (26 kg, 0,8 partes) frío [3°C (0-6°C)]. Se secó la torta de filtro húmeda (36,6 kg) a vacío a 40-50°C con una temperatura máxima de baño de agua (para calentar la camisa del reactor) de 50°C. El análisis de LDD tras 12,5 h indicó que el contenido en disolvente estaba al 0,1%. Se descargó el producto seco (D) (26,4 kg) en un rendimiento del 89,5%. La HPLC mostró una pureza del 98,4% de A, con impureza declarada al 0,083%.

### Etapa 3. Síntesis de clorhidrato de N-(5-cloro-piridin-2-il)-2-(4-ciano-benzoil-amino)-5-metoxi-benzamida (F)



En un reactor Hastelloy de 780 l, se cargó cloruro de 4-cianobenzoilo (E) (17,2 kg, 1,1 eq) y THF (92 kg, 3,5 partes). Se agitó el contenido del reactor a 22°C (de 19 a 25°C) hasta que todos los sólidos se habían disueltos. Se transfirió la disolución resultante a un receptor inferior y se enjuagó el reactor hacia delante con THF (26 kg, 1 parte). Se cargaron compuesto D (26,4 kg, 1 eq), THF (396 kg, 15 partes) y piridina (2,90 kg, 0,4 eq) en un reactor limpio. Se enjuagaron la bomba y las tuberías hacia delante con THF (34 kg, 1,3 partes). Mediante una bomba reguladora, se cargó la disolución de cloruro de 4-cianobenzoilo/THF en el reactor, manteniendo la temperatura a  $\leq 30^\circ\text{C}$  y enjuagando hacia delante con THF (aprox. 10 kg). Se agitó la suspensión de color amarillo resultante a 22°C (de 19 a 25°C) durante aproximadamente 2 h. El análisis por HPLC durante el procedimiento tomado tras 2 h mostró un contenido de compuesto de fórmula D del 0%, indicando la finalización de la reacción. Se filtró la suspensión sobre un filtro Nutsche de presión equipado con tela filtrante F-19. Se enjuagaron el reactor, la bomba, las tuberías y la torta húmeda con tres partes de etanol (aprox. 15 kg cada una). Se descargó la torta de filtró húmeda (65,4 kg) y se transfirió de nuevo al reactor para lavar la suspensión con etanol (317 kg, 12 partes) a 22°C (de 19 a 25°C) durante aprox. 1 h. Se filtró la suspensión sobre el filtro Nutsche de presión y se enjuagaron el reactor, la bomba, las tuberías

5 y la torta de filtro húmeda con dos partes de etanol (aprox. 15 kg cada una) y dos partes de THF (aprox. 15 kg cada una). Se secó la torta de filtro húmeda a vacío con una temperatura máxima de baño de glicol tibio (para calentar la camisa del reactor) de 40°C. Tras 14,5 h de secado, el LDD era del 0,75%. Se molió el material secado (tamiz de 0,125") dando 31,8 kg de producto, que se secó a vacío durante otras 10,5 h. El LDD tras el secado era del 1,8%, y se descargó el producto (31,5 kg) en un rendimiento del 74,8% (esperado del 60-90%). La HPLC mostró una pureza del 100%.

#### Ejemplo 4: Selecciones de sales

##### 10 Selección primaria

15 A 20 mg de la base libre en 3 ml de mezcla de THF al 10% (ac.) se le añadieron 1,1 eq. del ácido en 1 ml de etanol. Se agitó la mezcla durante 2 horas, seguido por la adición de 2 ml de terc-butil metil éter con el fin de inducir precipitación y se agitó durante otras 2 horas. Entonces se filtraron las muestras, se secaron y luego se analizaron para juzgar la pureza, cristalinidad y estabilidad. Los resultados se presentan en la tabla 1 a continuación y se enumeran el ácido sometido a prueba.

Tabla 1

Ácido	Sal
Clorhídrico	+++
Láctico	+++
Maleico	+++
Fenoxiacético	+++
Propiónico	+++
Succínico	+++
Adípico	++
Ascórbico	++
Canfórico	++
Glucónico	++
Fosfórico	++
Tartárico	++
Cítrico	++
Metanosulfónico	++
Fumárico	+
Glicólico	+
Naftaleno-1,5-disulfónico	+
Gentísico	+
Bencenosulfónico	+
Canforsulfónico	-
$\alpha$ -hidroxicaproico	-
Benzoico	-
Glucorónico	-
Cetoglutárico	-
Malónico	-
Mandélico	-
Piroglutámico	-
Sulfúrico	-
Trans-cinámico	-

20 +++, forma cristalina, sin cambio de fase, buena pureza; ++, amorfo, cierto cambio de fase, pureza de moderada a buena; +, poca o nada de cristalinidad, cambio de fase a forma menos cristalina, baja pureza; -, sin precipitación

##### Selección secundaria

25 Se llevó a cabo una evaluación secundaria de varias formas de sal usando los métodos descritos a continuación con los resultados resumidos en la tabla 5 y las figuras 1A, 1B, 2A, 2B y 3.

##### Calorimetría diferencial de barrido (CDB)

30 Se recogieron datos de CDB en un aparato Q1000 de TA Instrument equipado con un automuestreador de 50 posiciones. El patrón de calibración de energía y temperatura fue indio. Se calentaron las muestras a una velocidad de 10°C/min. entre 25 y 350°C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 30 ml/min. sobre la muestra. Se usaron entre 1 y 3 mg de muestra, a menos que se establezca lo contrario, y se fijaron por presión todas las muestras en una cubeta de aluminio herméticamente sellada.

**Análisis termogravimétrico (TGA)**

- 5 Se recogieron datos de TGA en un aparato TGA Q500 de TA Instrument, calibrado con níquel/Alumel y procesando a velocidades de barrido 10°C/minuto. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 60 ml/min. sobre la muestra. Normalmente, se cargaron 10-20 mg de muestra sobre un crisol de platino tarado previamente.

**XRPD (difracción de polvo de rayos X)**

- 10 Se recogieron patrones de difracción de polvo de rayos X en un difractómetro D5000 de Siemens usando radiación  $\text{CuK}\alpha$  (40 kV, 40 mA), goniómetro  $\theta$ - $\theta$ , divergencia automática y ranuras receptoras, un monocromador secundario de grafito y un contador de centelleo. Se comprueba el funcionamiento del instrumento usando un patrón de coridón certificado (NIST 1976).
- 15 Se prepararon muestras procesadas en condiciones ambientales como especímenes de placa plana usando polvo. Se empaquetaron cuidadosamente aproximadamente 35 mg de la muestra en una cavidad cortada dentro de una oblea de silicio (510) de fondo cero, pulida. Se hizo rotar la muestra en su propio plano durante el análisis. Los detalles de la recogida de datos se facilitan para el método en la tabla 2 a continuación:

20

Intervalo angular	3°-40° 2 $\theta$
Tamaño de etapa	0,02° 2 $\theta$
Tiempo de conteo	6 segundos/etapa
Ranura de divergencia	V20
Ranura anti-dispersión	V20

25

Se notifican los datos de difracción usando  $\text{CuK}\alpha_1$  ( $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ ), tras haberse separado el componente  $\text{K}\alpha_2$  usando EVA (software de evaluación), se indexaron los patrones de polvo mediante el método ITO usando WIN-INDEX y se refinaron las constantes de estructura reticular sin procesar usando WIN-METRIC.

**XRD (difracción de rayos X) de monocristal**

- 30 Se recogieron los datos en un difractómetro 1k SMART CCD de Bruker AXS equipado con un dispositivo de enfriamiento Cryostream de Oxford Cryosystems. Se resolvieron las estructuras usando los programas o bien SHELXS o bien SHELXD y se refinaron con el programa SHELXL como parte de la serie SHELXTL de Bruker AXS. A menos que se establezca lo contrario, se colocaron los átomos de hidrógeno unidos al carbono geoméricamente y se dejaron refinar con un parámetro de desplazamiento isotrópico de movimiento. Se ubicaron los átomos de hidrógeno unidos a un heteroátomo en una síntesis de Fourier diferencial y se dejaron refinar libremente con un parámetro de desplazamiento isotrópico.

35

**Estudios de sorción de vapor gravimétrica (GVS)**

- 40 Se procesaron todas las muestras en un analizador de sorción de humedad Hiden IGASorp que funcionaba con el software CFRSorp. Los tamaños de las muestras eran normalmente de 10 mg. Se realizó una isoterma de adsorción-desorción de humedad tal como se explica resumidamente a continuación (2 barridos que proporcionan 1 ciclo completo). Se cargaron/descargaron todas las muestras a una humedad y temperatura ambiente típicas (HR del 40%, 25°C). Se analizaron todas las muestras mediante XRPD tras el análisis de GVS. Se realizó la isoterma convencional a 25°C a intervalos de HR del 10% a lo largo de un intervalo de HR del 0-90%. La sal de fórmula II mostró excelente estabilidad a la humedad.

45

**Solubilidad**

- 50 Se midió suspendiendo suficiente sal en 0,25 ml de disolvente (agua) dando una concentración final máxima de  $\geq 10$  mg/ml de la forma libre original de la sal. Se equilibró la suspensión a 25°C durante 24 h seguido por una comprobación del pH y filtración a través de una placa de 96 pocillos de fibra de vidrio C. Entonces se diluyó el filtrado hasta 101x. La cuantificación fue mediante HPLC con referencia a un patrón disuelto en DMSO a aprox. 0,1 mg/ml. Se inyectaron diferentes volúmenes del patrón, pruebas diluidas y no diluidas. Se calculó la solubilidad mediante la integración del área del pico hallado al mismo tiempo de retención que el pico máximo en la inyección del patrón. Si había suficiente sólido en la placa de filtro, se comprobó normalmente el XRPD para los cambios de fase, la formación de hidrato, la amorfización, la cristalización, etc.

55

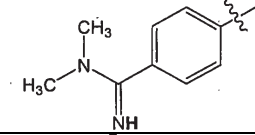
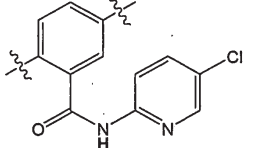
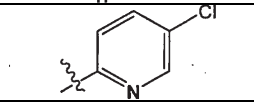
Las sales de acetato proporcionaron una solubilidad de  $\geq 10$  mg/ml, mientras que las sales de maleato proporcionaron una solubilidad de aproximadamente 2,05 mg/ml a aproximadamente 2,27 mg/ml.



### Determinación del pKa

Se realizó en un instrumento Sirius GlpKa con un acoplamiento D-PAS. Se realizaron mediciones mediante UV en mezclas acuosas y mediante potenciómetro en mezclas de metanol y agua a 25°C. Los medios de titulación tenían una fuerza iónica ajustada con KCl 0,15 M. Se corrigieron los valores hallados en las mezclas de metanol y agua hasta el 0% de codisolvente mediante una extrapolación de Yasuda-Shedlovsky. Se refinaron los datos usando el software Refinement Pro versión 1.0. Se realizó la predicción de los valores de pKa usando el software de predicción ACD pKa ver. 8.08. Los datos para la sal de fórmula II se presentan a continuación en la tabla 3.

**Tabla 3**

Compuesto	Pronosticado/medido	pKa	Asignación
	Pronosticado por ACD	11,91 ± 0,50	Básica
	Medido	11,45	--
	Pronosticado por ACD	11,00 ± 0,70	Ácida
	Medido	10,90	--
	Pronosticado por ACD	0,57 ± 0,29	Básica
	Medido	1,2	Básica

### Determinación de LogP

Se determinó mediante titulación potenciométrica en un instrumento Sirius GlpKa usando tres razones de octanol:agua ISA para generar valores de Log P, Log P<sub>ion</sub> y Log D. Se refinaron los datos usando el software Refinement Pro versión 1.0. Se realizaron predicciones de LogP usando el software ACD ver. 8.08 y el software Syracuse KNOWWIN ver. 1.67. Los datos para la sal de maleato se muestran en la tabla 4 a continuación.

**Tabla 4**

	LogP
LogP pronosticado por ACD	2,93
LogP pronosticado por Syracuse	3,86
LogP medido	3,09
Log <sub>ión</sub> medido	-0,08
LogD medido	0,09

### Determinación del agua de Karl Fisher

Se midió el contenido en agua en un voltímetro Mettler Toledo DL39 usando el reactivo Hydranal Coulomat AG y una purga con argón. Se introdujeron las muestras en el recipiente como sólidos pesados en una cubeta de TGA de platino que se conectó a un Subaseal para evitar la entrada de agua. Se usaron aproximadamente 10 mg de muestra por titulación y se realizó cada análisis por duplicado.

### Estabilidad

Como medida de la estabilidad, se midió el contenido en amidina hidrolizada mediante HPLC (Agilent HP1100) (tiempo de retención de 34 minutos) tras someter la muestra a una temperatura de 57°C con humedad ambiente del 75%. El disolvente de la muestra era metanol y se empleó un modificador de fase móvil de ácido trifluoroacético al 0,1%. Se recogieron los datos tras 3, 6 y 10 días excepto los datos para el propionato que se recogieron en los días 0, 3 y 8. Los resultados se presentan en la tabla 5 como porcentaje del producto de hidrólisis del ácido, expresado como un porcentaje del pico principal. En el cálculo no se tuvieron en cuenta todas las otras impurezas.

**Tabla 5**

Sal	Cristalinidad	Punto de fusión por CBD	Sorción de agua	Contenido en amidina hidrolizada (3 días)	Contenido en amidina hidrolizada (6 días)	Contenido en amidina hidrolizada (10 días)
Acetato	Cristalina	--	No reversible,	0,62 - 1,11%	2,30 - 3,56%	3,61 - 7,90%

			captación alta (40%)			
Sal de HCl	Amorfa	--	--	--	--	--
Succinato	Amorfa	--	--	--	--	--
Citrato	Amorfa	--	--	2,06%	2,36%	2,68%
Lactato	Cristalina en parte	Múltiples acontecimientos	--	--	--	--
Maleato	Cristalina	197-201°C	Reversible, captación baja (0,1 – 3%)	0,0%	0,0%	0,0%
Fenoxiacetato	Cristalina en parte	Múltiples acontecimientos	--	--	--	--
Propionato	Cristalina	129, 253°C	Reversible, captación media (3,1%)	2,22%	2,97%	1,71%
Mesilato	Cristalina	Múltiples acontecimientos	--	--	--	--
Pamoato/Embonato	Cristalina	-	--	--	--	--
Adipato	Cristalina en parte	Múltiples acontecimientos	--	--	--	--
Ascorbato	--	--	--	--	--	--
Canforato	Cristalina	Múltiples acontecimientos	--	--	--	--
Gluconato	--	--	--	--	--	--
Fosfato	Cristalina en parte	Múltiples acontecimientos	--	--	--	--
Tartrato	Amorfa	Múltiples acontecimientos	--	--	--	--

#### Datos de cristal para la sal de fórmula II

5 Se realizaron todos los experimentos en un difractómetro Bruker-Nonius Kappa CCD equipado con un dispositivo de enfriamiento Cryostream de Oxford Cryosystems. Se resuelven habitualmente las estructuras con o bien SIR-97 o bien SHELXS-97 y se refinan con SHELXL-97. A menos que se establezca lo contrario, se colocan los átomos de hidrógeno geoméricamente y se dejan refinar con parámetros de desplazamiento isotrópico. Las siguientes tablas (tabla 6 y tabla 7) proporcionan datos de cristal y refinamiento de estructuras para la sal de fórmula II.

10

Tabla 6

Fórmula empírica	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	
Peso de fórmula	567,68	
Temperatura	180(2)K	
Longitud de onda	0,71073 Å	
Tamaño de cristal	0,35 x 0,23 x 0,12 mm	
Hábito cristalino	Bloque incoloro	
Sistema de cristal	Triclinico	
Grupo de espacio	P1	
Dimensiones de celda unitaria	a = 10,3321(1) Å b = 14,0715(3) Å c = 19,5756(5) Å	α = 73,1530(10)° β = 75,4860(10)° γ = 89,6050(10)°
Volumen	2630,34(10) Å <sup>3</sup>	
Z	4	

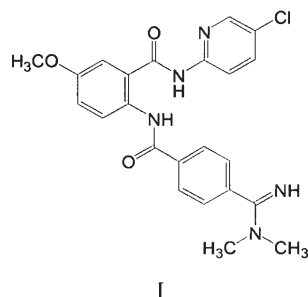
Tabla 7

Intervalo teta para la recogida de datos	de 3,53 a 26,37°
Cobertura de reflexiones independientes	99,4%
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1,001
Índices R finales 7196 datos; I > 2σ(I)	R1 = 0,0542, wR2 = 0,1329

15

## REIVINDICACIONES

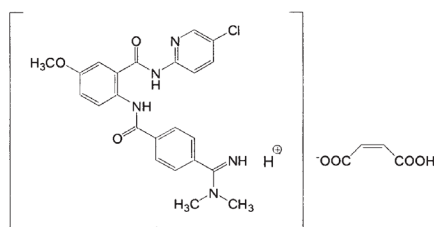
1. Sal que comprende un compuesto de fórmula I:



I

5 y ácido maleico.

2. Sal según la reivindicación 1, estando representada la sal por la fórmula II:



II.

- 10 3. Sal según la reivindicación 1 ó 2 que tiene una forma cristalina.
4. Sal según la reivindicación 3, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos cuatro ubicaciones de picos característicos seleccionadas de 4,9, 9,7, 13,8, 14,1, 15,2, 17,6, 18,5, 20,8, 21,6, 22,7, 24,1, 26,3, 26,8 grados  $2\theta$  usando radiación  $\text{CuK}\alpha$  (40 kV, 40 mA).
- 15 5. Sal según la reivindicación 3, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos ocho ubicaciones de picos característicos seleccionadas de 4,9, 9,7, 11,8, 13,8, 14,1, 15,2, 17,6, 18,5, 19,9, 20,8, 21,6, 22,7, 24,1, 25,0, 26,3, 26,8 grados  $2\theta$  usando radiación  $\text{CuK}\alpha$  (40 kV, 40 mA).
- 20 6. Sal según la reivindicación 3, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo tal como se muestra en la figura 1A usando radiación  $\text{CuK}\alpha$  (40 kV, 40 mA).
7. Sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene un patrón de calorimetría diferencial de barrido que comprende un acontecimiento endotérmico que comienza a 198,66°C y con un pico a 199,02°C cuando se calienta a una velocidad de 10°C por minuto entre 25 y 350°C.
- 25 8. Composición farmacéutica adecuada para prevenir o tratar una afección en un mamífero caracterizada por trombosis no deseada que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 30 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8 en forma de comprimido.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 8 en forma de cápsula.
- 35 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 8 en forma de pastilla para chupar.
12. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 8-11 que comprende además un segundo agente seleccionado del grupo que consiste en agentes anticoagulantes, agentes trombolíticos, antitrombóticos, inhibidores de la agregación plaquetaria y activadores de plasminógeno tisular.
- 40 13. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 8-11 que comprende además un segundo agente seleccionado del grupo que consiste en urocinasa, prourocinasa, estreptocinasa, heparina, aspirina y warfarina.
- 45 14. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 8, 12 y 13 en una forma adecuada para infusión, inyección o administración transdérmica.

15. Sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en la prevención o el tratamiento de una afección en un mamífero caracterizada por trombosis no deseada.
- 5 16. Sal según la reivindicación 15, en la que la afección es un miembro seleccionado del grupo de síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina inestable, angina que no responde al tratamiento, trombo coronario oclusivo que se produce tras terapia trombolítica o tras angioplastia coronaria, un síndrome cerebrovascular mediado de manera trombótica, accidente cerebrovascular embólico, accidente cerebrovascular trombótico, ataques isquémicos transitorios, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, 10 embolia pulmonar, coagulopatía, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica trombótica, tromboangeítis obliterante, enfermedad trombótica asociada con trombocitopenia inducida por heparina, complicaciones trombóticas asociadas con circulación extracorpórea, complicaciones trombóticas asociadas con instrumentación y complicaciones trombóticas asociadas con el ajuste de dispositivos protésicos.
- 15 17. Sal según la reivindicación 15 ó 16, usándose la sal en combinación con un segundo agente seleccionado del grupo que consiste de agentes anticoagulantes, agentes trombolíticos, antitrombóticos, inhibidores de la agregación plaquetaria y activadores de plasminógeno tisular.
- 20 18. Sal según la reivindicación 15 ó 16, usándose la sal en combinación con un segundo agente seleccionado del grupo que consiste en urocinasa, prourocinasa, estreptocinasa, heparina, aspirina y warfarina.
- 25 19. Método para inhibir la coagulación de una muestra de sangre *in vitro* que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra con dicha sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

XRPD del compuesto de fórmula II

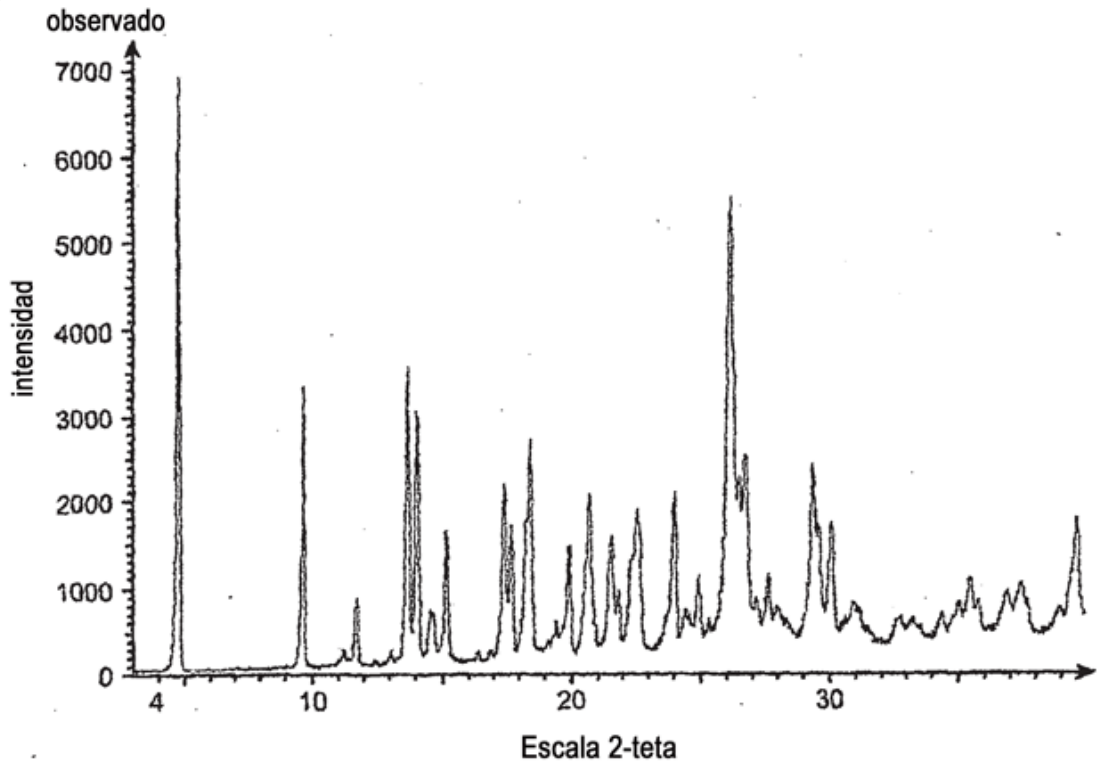


FIG. 1A

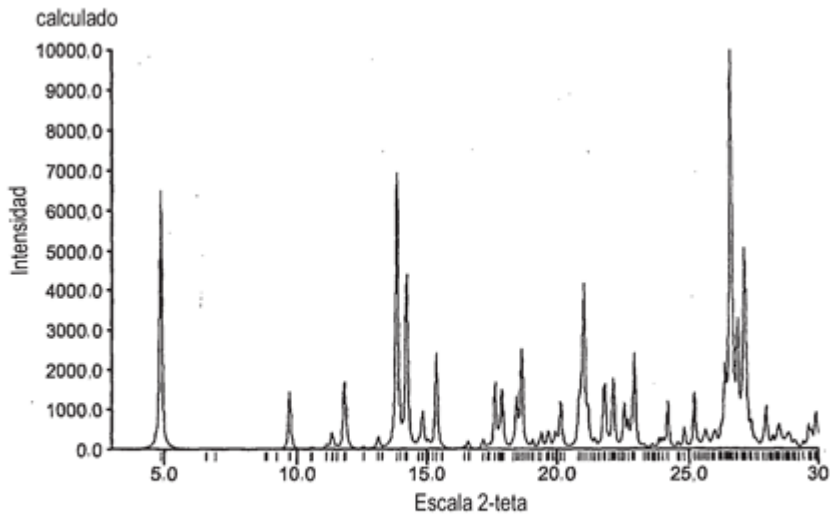


FIG. 1B

CDB y TGA del compuesto de fórmula II

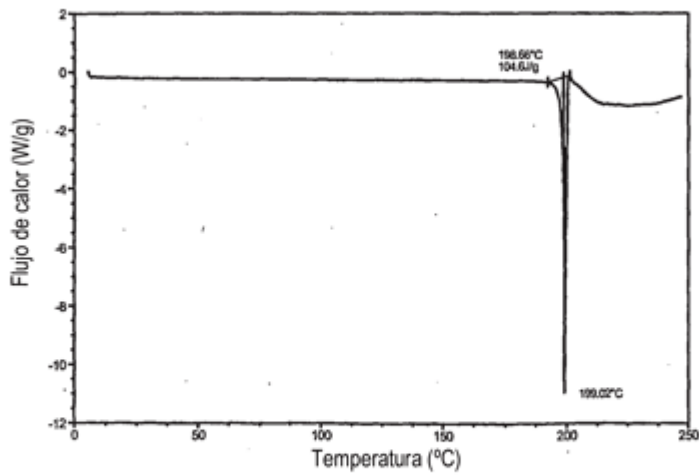


FIG. 2A

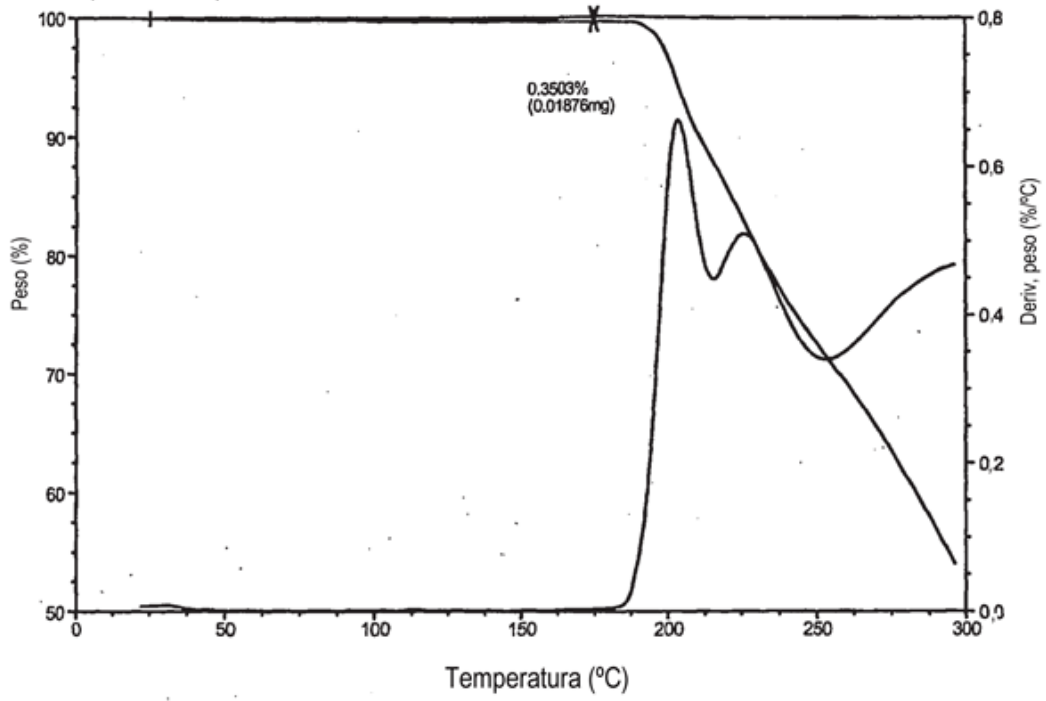


FIG. 2B

Datos de sorción de agua Hiden del compuesto de fórmula II

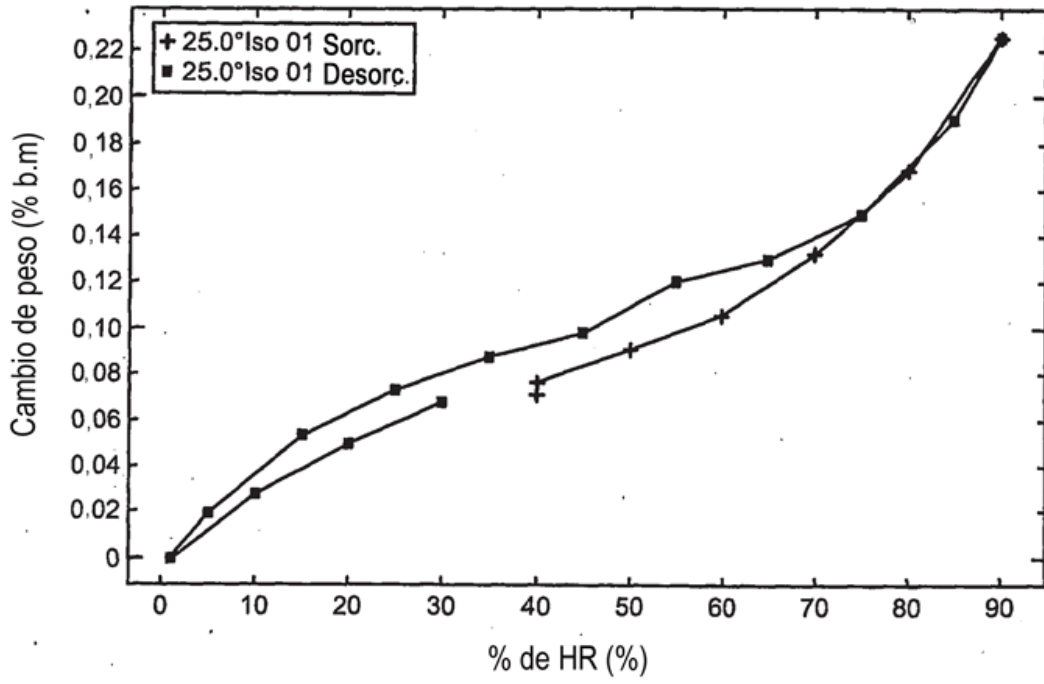


FIG. 3



Vistas del compuesto de fórmula II a partir de datos de estructura cristalina

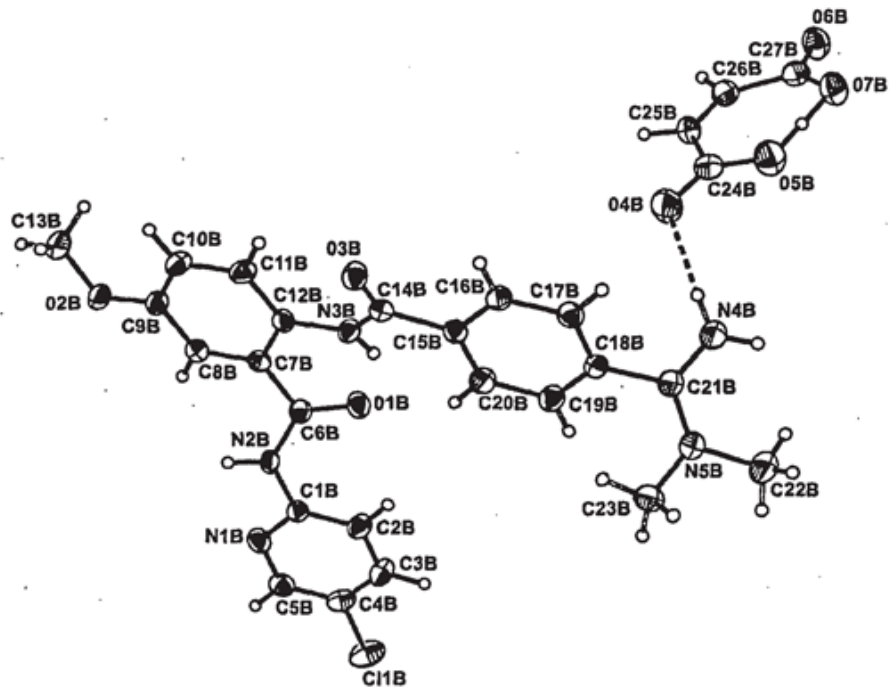
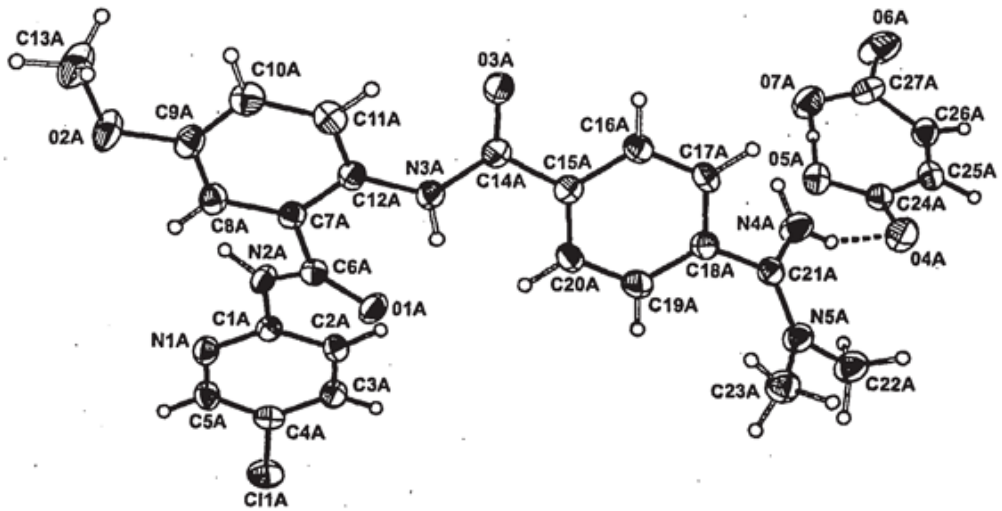


FIG. 4