

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 708**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04015299 .3**
96 Fecha de presentación: **31.05.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1493745**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.01.2005**

54 Título: **Nueva forma cristalina y amorfa de un compuesto de triazolo(4,5-D)pirimidina**

30 Prioridad:
02.06.2000 GB 0013407

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.07.2012

73 Titular/es:
AstraZeneca AB
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:
Bohlin, Martin;
Cosgrove, Steve y
Lassen, Bo

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 384 708 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

Nueva forma cristalina y amorfa de un compuesto de triazolo(4,5-D)pirimidina.

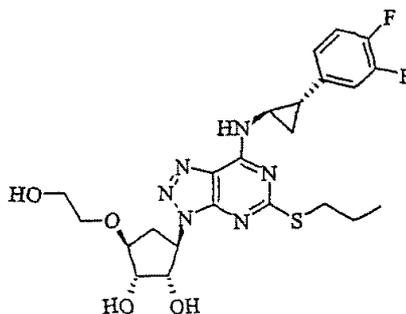
La presente invención se refiere a formas de un compuesto químico, en particular a formas cristalinas, más particularmente cuatro formas cristalinas. La invención se refiere además a procedimientos para la preparación de tales formas, a composiciones farmacéuticas que comprende el compuesto en forma cristalina, y al uso terapéutico de tales formas.

En la formulación de composiciones farmacéuticas, es importante que la sustancia farmacéutica esté en una forma en la que se pueda manipular y procesar convenientemente. Esto es importante no sólo desde el punto de vista de la obtención de un procedimiento de fabricación comercialmente viable, sino también desde el punto de la fabricación posterior de formulaciones farmacéuticas que comprendan el compuesto activo. La estabilidad química, la estabilidad del estado sólido, y el periodo de caducidad de los ingredientes activos son también factores muy importantes. La sustancia farmacéutica, y las composiciones que la contienen, debe ser capaz de ser almacenada eficazmente durante periodos de tiempo apreciables, sin mostrar ningún cambio significativo en las características físico-químicas de los componentes activos (por ejemplo, su composición química, su densidad, su higroscopia y su solubilidad). Además, es importante también ser capaz de proporcionar un fármaco en una forma tan pura como sea posible. A este respecto, los materiales amorfos pueden presentar problemas significativos. Por ejemplo, tales materiales son típicamente más difíciles de manipular y de formular que el material cristalino, mantienen una solubilidad poco fiable, y se encuentra que a menudo son inestables y químicamente impuros. La persona experta apreciará que, si un fármaco se puede obtener fácilmente en una forma cristalina estable, los problemas anteriores se pueden resolver. De este modo, en la fabricación de composiciones farmacéuticas comercialmente viables y farmacéuticamente aceptables, es deseable, siempre que sea posible, proporcionar un fármaco en una forma sustancialmente cristalina y estable. Sin embargo, se ha de señalar que esta meta no siempre se puede lograr. De hecho, típicamente, no es posible predecir, a partir de la sola estructura molecular, cuál será el comportamiento de la cristalización de un compuesto, y éste sólo se puede determinar habitualmente de forma empírica.

La adhesión y agregación plaquetaria son sucesos iniciadores en la trombosis arterial. Aunque el proceso de adhesión plaquetaria a la superficie subendotelial puede tener un papel importante a desempeñar en la reparación de las paredes dañadas de los vasos, la agregación plaquetaria que ésta inicia puede provocar la oclusión trombótica aguda de lechos vasculares vitales, conduciendo a sucesos con elevada morbilidad, tales como infarto de miocardio y angina inestable. El éxito de las intervenciones usadas para prevenir o aliviar estas patologías, tales como la trombolisis y la angioplastia, también está comprometido por la oclusión o reclusión mediada por plaquetas.

Se ha encontrado que el adenosin-5'-difosfato (ADP) actúa como un mediador clave de la trombosis. La agregación plaquetaria inducida por ADP está mediada por el subtipo del receptor P_{2T} localizado en la membrana plaquetaria. El receptor P_{2T} (también conocido como $P_{2Y_{ADP}}$ o $P_{2T_{AC}}$) está implicado principalmente en la mediación de la agregación/activación plaquetaria, y es un receptor acoplado a una proteína G que aún no se ha clonado. Las características farmacológicas de este receptor se han descrito, por ejemplo, en las referencias de Humphries et al., *Br. J. Pharmacology* (1994), **113**, 1057-1063 y Fagura et al., *Br. J. Pharmacology* (1998) **124**, 157-164. Recientemente se ha demostrado que los antagonistas en este receptor ofrecen mejoras significativas con respecto a otros agentes antitrombóticos (véase *J. Med. Chem.* (1999) **42**, 213). La Solicitud de Patente Internacional WO 9905143 describe genéricamente una serie de compuestos de triazolo[4,5-d]pirimidina que tienen actividad como antagonistas de P_{2T} ($P_{2Y_{ADP}}$ o $P_{2T_{AC}}$). El compuesto de fórmula (I) (como se representa más abajo) también está abarcada por el alcance genérico de la Solicitud de Patente Internacional WO 9905143, pero no está descrita específicamente allí. Este compuesto muestra una potencia elevada como antagonista de P_{2T} ($P_{2Y_{ADP}}$ o $P_{2T_{AC}}$). También tiene una estabilidad metabólica y una biodisponibilidad sorprendentemente elevadas.

En consecuencia, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I):



(I)

en una forma sustancialmente cristalina.

El compuesto de fórmula **(I)** se denomina convencionalmente: $\{1S-[1\alpha,2\alpha,3\beta(1S^*,2R^*),5\beta]\}-3-(7-[[2-(3,4\text{-difluorofenil})\text{ciclopropil}]\text{amino}]-5-(\text{propiltio})-3H-1,2,3\text{-triazolo}-[4,5-d]\text{pirimidin-3-il})-5-(2\text{-hidroxietoxi})\text{ciclopentano-1,2-diol}$.

5 El compuesto de fórmula **(I)** puede existir en cuatro formas sustancialmente cristalinas diferentes, denominadas aquí como polimorfo I, polimorfo II, polimorfo III, polimorfo IV. Un polimorfo es una forma cristalina particular de un compuesto. Las diferentes propiedades físicas de las formas polimórficas con respecto entre sí, y con respecto al estado amorfo, pueden influir notablemente en el procesamiento químico y farmacéutico de un compuesto, particularmente cuando el compuesto se prepara o se usa a escala industrial.

10 En un aspecto de la invención, la forma cristalina preferida del compuesto de fórmula **(I)** está en forma de Polimorfo I, Polimorfo II, Polimorfo III y/o Polimorfo IV.

En un aspecto alternativo de la invención, una forma cristalina preferida del compuesto de fórmula **(I)** es Polimorfo I.

En otro aspecto de la invención, una forma cristalina preferida del compuesto de fórmula **(I)** es Polimorfo II.

En un aspecto adicional de la invención, una forma cristalina preferida del compuesto de fórmula **(I)** es Polimorfo III.

En un aspecto adicional de la invención, una forma cristalina preferida del compuesto de fórmula **(I)** es Polimorfo IV.

15 En una forma amorfa, el orden tridimensional de intervalo largo que existe normalmente en una forma cristalina (por ejemplo, en un polimorfo) no existe y las posiciones de las moléculas relativas unas respecto de otras en la forma amorfa son esencialmente aleatorias (véase B. C. Hancock and G. Zografi, J. Pharm. Sci. (1997) 86 1). La forma amorfa del compuesto de fórmula **(I)** se denomina Forma α .

20 Se ha aislado el compuesto de fórmula **(I)** en formas cristalina y amorfa. Estas formas pueden existir sustancial o esencialmente libres de agua (formas "anhidas"). Por lo tanto, en un aspecto de la invención, se proporciona una forma anhidra del compuesto de fórmula **(I)** en una forma cristalina. Mediante el uso de la expresión "sustancialmente pura y esencialmente en forma anhidra", no se excluye la presencia de algo de disolvente, incluyendo agua, dentro de la estructura reticular cristalina, o fuera de la estructura reticular cristalina. Una forma anhidra tiene menos de 0,4 moléculas de agua por moléculas de compuesto (está hidratada menos del 40%). Preferiblemente, la forma anhidra contiene menos de 0,1 moléculas de agua por moléculas de compuesto.

Los polimorfos I, II, III y IV se pueden distinguir haciendo referencia a su comienzo de fusión, a sus patrones de difracción de rayos X en polvo, y/o a sus datos de rayos X de cristal único.

El polimorfo I tiene un comienzo de fusión en el intervalo de 146-152°C, por ejemplo alrededor de 151°C, cuando está sustancialmente puro y esencialmente en forma anhidra.

30 El polimorfo II tiene un comienzo de fusión en el intervalo de 136-139°C, por ejemplo alrededor de 137,5°C, cuando está sustancialmente puro y esencialmente en forma anhidra.

El polimorfo III tiene un comienzo de fusión en el intervalo de 127-132°C, por ejemplo alrededor de 132°C, cuando está sustancialmente puro y esencialmente en forma anhidra.

35 El polimorfo IV tiene un comienzo de fusión que es típicamente alrededor de 139°C, cuando está sustancialmente puro y esencialmente en forma anhidra.

La forma α sufre típicamente una transición vítrea seguida de cristalización en una de las formas de Polimorfo, por ejemplo en el Polimorfo II, antes de la fusión.

40 Los puntos de fusión se determinaron usando calorimetría diferencial de barrido (DSC), usando un instrumento Perkin Elmer DSC7. El comienzo de la fusión se define como el punto en el que se produce un cambio significativo de la línea base, y se midió mediante el programa de ordenador Pyris de Perkin Elmer. Se apreciará que se pueden dar lecturas alternativas de punto de fusión mediante otros tipos de equipos, o usando condiciones diferentes de las descritas aquí. Por tanto, las cifras dadas no se han de tomar como valores absolutos. La persona experta sabrá que el valor preciso del punto de fusión estará influido por la pureza del compuesto, por el peso de la muestra, por la velocidad de calentamiento, y por el tamaño de las partículas.

45 El Polimorfo I, cuando es sustancialmente puro y está en forma esencialmente anhidra, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene picos específicos de intensidad elevada a valores de 2θ de 5,3° ($\pm 0,1^\circ$), 20,1° ($\pm 0,1^\circ$), 20,7° ($\pm 0,1^\circ$), 21,0° ($\pm 0,1^\circ$) y 21,3° ($\pm 0,1^\circ$). Más preferiblemente, el Polimorfo I, sustancialmente puro y en forma esencialmente anhidra, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene picos específicos a valores de 2θ de 5,3° ($\pm 0,1^\circ$), 8,0° ($\pm 0,1^\circ$), 9,6° ($\pm 0,1^\circ$), 13,9° ($\pm 0,1^\circ$), 15,3° ($\pm 0,1^\circ$), 20,1° ($\pm 0,1^\circ$), 20,7° ($\pm 0,1^\circ$), 21,0° ($\pm 0,1^\circ$), 21,3° ($\pm 0,1^\circ$), 26,2° ($\pm 0,1^\circ$) y 27,5° ($\pm 0,1^\circ$).

El Polimorfo II, cuando es sustancialmente puro y está en forma esencialmente anhidra, tiene un patrón de difracción de

ES 2 384 708 T3

- rayos X en polvo que contiene picos específicos de intensidad elevada a valores de 2θ de $5,5^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $13,5^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $18,3^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $22,7^\circ (\pm 0,1^\circ)$ y $24,3^\circ (\pm 0,1^\circ)$. Más preferiblemente, el Polimorfo II, sustancialmente puro y en forma esencialmente anhidra, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene picos específicos a valores de 2θ de $5,5^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $6,8^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $10,6^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $13,5^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $14,9^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $18,3^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $19,2^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $22,7^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $24,3^\circ (\pm 0,1^\circ)$ y $27,1^\circ (\pm 0,1^\circ)$.
- El Polimorfo III, cuando es sustancialmente puro y está en forma esencialmente anhidra, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene picos específicos de intensidad elevada a valores de 2θ de $14,0^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $17,4^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $18,4^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $21,4^\circ (\pm 0,1^\circ)$ y $24,1^\circ (\pm 0,1^\circ)$. Más preferiblemente, el Polimorfo III, sustancialmente puro y en forma esencialmente anhidra, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene picos específicos a valores de 2θ de $5,6^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $12,5^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $14,0^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $17,4^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $18,4^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $21,4^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $22,2^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $22,9^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $24,1^\circ (\pm 0,1^\circ)$, y $24,5^\circ (\pm 0,1^\circ)$.
- El Polimorfo IV, cuando es sustancialmente puro y está en forma esencialmente anhidra, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene picos específicos de intensidad elevada a valores de 2θ de $4,9^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $9,2^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $11,6^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $15,6^\circ (\pm 0,1^\circ)$ y $16,4^\circ (\pm 0,1^\circ)$. Más preferiblemente, el Polimorfo IV, sustancialmente puro y en forma esencialmente anhidra, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene picos específicos a valores de 2θ de $4,9^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $6,0^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $9,2^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $11,6^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $12,8^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $15,6^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $16,4^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $17,2^\circ (\pm 0,1^\circ)$, y $18,1^\circ (\pm 0,1^\circ)$.
- La forma α , cuando es sustancialmente pura y está esencialmente en forma anhidra, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que no contiene picos pronunciados.
- Los datos de difracción de rayos X para el Polimorfo II, Polimorfo III, Polimorfo IV y para la Forma α se obtuvieron usando un equipo Siemens D5000. Los datos de difracción de rayos X para el Polimorfo I se obtuvieron usando un aparato Philips X'Pert MPD. Se apreciará que diferentes equipos y/o condiciones pueden dar como resultado que se generen datos ligeramente diferentes. Por tanto, las cifras dadas no se han de tomar como valores absolutos.
- En un aspecto alternativo de la invención, se puede formar una forma solvatada, por ejemplo una forma hidratada (un "hidrato"). Por lo tanto, en este aspecto de la invención, se proporciona un hidrato del compuesto de fórmula (I) en una forma cristalina. Un hidrato tiene 0,8 o más moléculas de agua por molécula de compuesto (está hidratado un 80% o más). Un semihidrato tiene entre 0,4 y 0,8 moléculas de agua por molécula de compuesto (está hidratado un 40-80%).
- Se proporciona cualquier mezcla de formas cristalinas y/o amorfas del compuesto de fórmula (I). Preferiblemente, la mezcla es de Polimorfo I, Polimorfo II, Polimorfo III, Polimorfo IV y/o Forma α . Más preferiblemente, la invención proporciona cualquier mezcla de Polimorfo II y Polimorfo III.
- En una característica adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la producción de una forma cristalina del compuesto de fórmula (I) mediante cristalización del compuesto de fórmula (I) en un disolvente adecuado. Preferiblemente, el disolvente se selecciona del grupo: etanol, acetato de etilo, *iso*-propanol, *iso*-octano, acetonitrilo, agua, o una mezcla de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente se selecciona del grupo: etanol, acetato de etilo, *iso*-propanol, *iso*-octano, agua, o una mezcla de los mismos. De forma adecuada, el disolvente se selecciona del grupo: una mezcla de metanol y agua, etanol, acetato de etilo, una mezcla de etanol y agua, una mezcla de *iso*-propanol y agua, una mezcla de acetato de etilo e *iso*-octano, y acetonitrilo.
- El compuesto de fórmula (I) se puede preparar mediante métodos análogos a los descritos en el documento WO 9905143.
- Para iniciar la cristalización, se puede necesitar sembrar un cristal o cristales del compuesto de fórmula (I). Puede ser necesario sembrar con el polimorfo requerido, para obtener el polimorfo de elección. La cristalización del compuesto de fórmula (I) en un disolvente adecuado se puede lograr alcanzando la sobresaturación, por ejemplo mediante enfriamiento, mediante evaporación del disolvente, y/o mediante adición de un antidisolvente (un disolvente en el que el compuesto de fórmula (I) es muy poco soluble; los ejemplos de antidisolventes adecuados incluyen heptano o isoctano). Las temperaturas y tiempos de cristalización variarán dependiendo de la concentración del compuesto en disolución, del sistema de disolvente usado, y del método de cristalización adoptado.
- El compuesto de fórmula (I) en forma cristalina se puede aislar de la mezcla de reacción anterior usando técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante decantación, filtración o centrifugación. De forma similar, el compuesto de fórmula (I) en forma cristalina se puede secar según procedimientos bien conocidos.
- Se puede realizar una etapa o etapas de recristalización opcionales usando los mismos sistemas de disolventes, u otros diferentes, para reducir el contenido de impurezas adicionales, tales como material amorfo, de impurezas químicas, o para convertir la forma cristalina de un polimorfo en otro polimorfo, o en una forma hidratada o anhidra. Además, se puede realizar una etapa de acondicionamiento, exponiendo el sólido a humedad elevada, a fin de eliminar material amorfo.
- Preferiblemente, la cristalización se lleva a cabo directamente en la disolución de la reacción. Como alternativa, la

crystalización se realiza en una disolución posterior.

Se proporciona un procedimiento para preparar Polimorfo I, que comprende obtener unos pocos cristales de siembra del Polimorfo I a partir del crecimiento lento de cristales de Polimorfo I obtenido de una masa fundida de Polimorfo II, y usar todo ello para sembrar una mezcla de reacción que comprende el compuesto de fórmula **(I)** y un sistema disolvente mezclado adecuado, tal como metanol/agua.

En una característica adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar Polimorfo II, que comprende cristalizar en un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo.

Se proporciona un procedimiento para preparar Polimorfo III, que comprende cristalizar en un disolvente adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo etanol o alcohol isopropílico (IPA), en particular sembrando con cristales de Polimorfo III, o suspendiendo un compuesto fórmula **(I)** en un disolvente adecuado, tal como IPA.

Se proporciona un procedimiento para preparar Polimorfo IV, que comprende cristalizar en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, en particular sembrando con cristales de Polimorfo IV, o suspendiendo un compuesto fórmula **(I)** en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo.

Se proporciona un procedimiento para preparar Polimorfo III sustancialmente libre de Polimorfo II, que comprende, por ejemplo, suspender un compuesto de fórmula **(I)** en un sistema disolvente de alcohol alifático de C₁₋₆/agua (preferiblemente IPA/agua), a una temperatura de 5-65°C durante 1-10 días.

Se proporciona un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula **(I)** en forma sustancialmente amorfa, que comprende liofilizar o secar por pulverización una disolución de un compuesto de fórmula **(I)** en un sistema disolvente adecuado, por ejemplo etanol/agua.

La expresión "sustancialmente libre" se refiere a menos de 10% del otro polimorfo, preferiblemente menos de 5%.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto obtenible mediante cualquiera de los procedimientos mencionados anteriormente.

El compuesto de fórmula **(I)**, en forma cristalina y/o amorfa, actúa como antagonista del receptor de P_{2T} (P_{2Y}_{ADP} o P_{2T}_{AC}). En consecuencia, el compuesto de fórmula **(I)**, en forma cristalina y/o amorfa, es útil en terapia, incluyendo terapia de combinación. En particular, el compuesto de fórmula **(I)** en forma cristalina está indicado para uso en el tratamiento o profilaxis de complicaciones trombóticas arteriales en pacientes con arteriopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular o insuficiencia venosa periférica. Las complicaciones trombóticas arteriales pueden incluir angina inestable, complicaciones trombóticas arteriales primarias de aterosclerosis tales como apoplejía trombótica o embólica, ataques isquémicos transitorios, insuficiencia venosa periférica, infarto de miocardio con o sin trombolisis, complicaciones arteriales debidas a intervenciones en enfermedad aterosclerótica tal como angioplastia, incluyendo angioplastia coronaria (PTCA), endoarteriectomía, colocación de una endoprótesis vascular (*stent*), cirugía coronaria y otra cirugía de injerto vascular, complicaciones trombóticas de daño quirúrgico o mecánico tal como rescate de tejido tras trauma accidental o quirúrgico, cirugía de reconstrucción que incluye colgajos de piel y de músculo, patologías con un componente trombótico/de consumo plaquetario difuso, tal como coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico, complicaciones trombóticas de septicemia, síndrome disneico agudo del adulto, síndrome antifosfolipídico, trombocitopenia inducida por heparina, y preeclampsia/eclampsia, o trombosis venosa tal como trombosis de venas profundas, enfermedad venooclusiva, patologías hematológicas tales como enfermedad mieloproliferativa, incluyendo trombocitemia, drepanocitosis; o en la prevención de la activación plaquetaria *in vivo* inducida mecánicamente, tal como circulación extracorporeal y oxigenación extracorporeal de las membranas (prevención de microtromboembolias), activación plaquetaria *in vitro* inducida mecánicamente, tal como se usa en la conservación de productos sanguíneos, por ejemplo concentrados de plaquetas, u oclusión de la derivación, tal como en la diálisis renal y en la plasmaféresis, trombosis como consecuencia de daño/inflamación vascular, tal como vasculitis, arteritis, glomerulonefritis, enfermedad intestinal inflamatoria, y rechazo de órganos, patologías tales como migraña, fenómeno de Raynaud, patologías en las que las plaquetas pueden contribuir al proceso de la enfermedad inflamatoria subyacente en la pared vascular, tal como formación/progresión de placas ateromatosas, estenosis/restenosis y en otras patologías inflamatorias tales como asma, en las que las plaquetas y los factores derivados de plaquetas están implicados en el proceso de la enfermedad inmunológica. Otras indicaciones incluyen el tratamiento de trastornos del SNC, y la prevención del crecimiento y diseminación de tumores.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula **(I)** en forma cristalina para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Según una característica adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula **(I)** en forma cristalina para uso como medicamento. Preferiblemente, el compuesto de fórmula **(I)** en forma cristalina se usa como medicamento para antagonizar el receptor de P_{2T} (P_{2Y}_{ADP} o P_{2T}_{AC}) en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano. Más preferiblemente, el compuesto de fórmula **(I)** en forma cristalina se usa como medicamento para tratar o prevenir complicaciones trombóticas arteriales en pacientes con arteriopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, o insuficiencia venosa periférica, en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Según la invención, se proporciona adicionalmente el uso del compuesto de fórmula **(I)** en forma cristalina en la fabricación de un medicamento para uso como un antagonista del receptor de P_{2T} ($P_{2Y_{ADP}}$ o $P_{2T_{AC}}$). En particular, se proporciona además el uso del compuesto de fórmula **(I)** en forma cristalina en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o prevención de complicaciones trombóticas arteriales en pacientes con arteriopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, o insuficiencia venosa periférica.

El compuesto de fórmula **(I)** en forma cristalina y/o amorfa se puede administrar tópicamente, por ejemplo al pulmón y/o a las vías respiratorias, en forma de disoluciones, suspensiones, aerosoles de HFA y formulaciones en polvo; o sistémicamente, por ejemplo mediante administración oral en forma de comprimidos, pastillas, cápsulas, jarabes, polvos, gránulos, o mediante administración parenteral en forma de disoluciones o suspensiones parenterales estériles, mediante administración subcutánea, o mediante administración rectal en forma de supositorios, o transdérmicamente.

El compuesto de fórmula **(I)** en forma cristalina y/o amorfa se puede administrar por sí mismo, o como una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula **(I)**, en forma cristalina y/o amorfa, en combinación con un diluyente, adyuvante y/o vehículo farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, se proporciona, como una característica adicional de la invención, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula **(I)**, en forma cristalina y/o amorfa, en asociación con un diluyente, adyuvante y/o vehículo farmacéuticamente aceptable. Se prefieren particularmente las composiciones que no contienen ningún material capaz de provocar una reacción adversa, tal como una reacción alérgica adversa.

Las formulaciones en polvo secas, y los aerosoles de HFA a presión, del compuesto de fórmula **(I)** en forma cristalina y/o amorfa, se pueden administrar mediante inhalación oral o nasal. Para la inhalación, el compuesto de fórmula **(I)** en forma cristalina y/o amorfa se puede, de forma deseable, dividir finamente. El compuesto de fórmula **(I)** en forma cristalina y/o amorfa, se puede administrar también por medio de un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser un inhalador de una dosis única, o de múltiples dosis, y puede ser un inhalador de polvo seco para respiración mecánica.

Una posibilidad es mezclar el compuesto de fórmula **(I)** en forma cristalina y/o amorfa, finamente dividido, con una sustancia que haga de vehículo, por ejemplo un mono-, di- o polisacárido, un alcohol de azúcar u otro poliol. Los vehículos adecuados incluyen azúcares y almidón. Como alternativa, el compuesto de fórmula **(I)** en forma cristalina y/o amorfa, finamente dividido, se puede recubrir con otra sustancia. La mezcla en polvo también se puede dispensar en cápsulas de gelatina duras, conteniendo cada una la dosis deseada del compuesto activo de fórmula **(I)** en forma cristalina y/o amorfa.

Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido en esferas que se rompen durante el procedimiento de inhalación. Este polvo esferonizado se puede cargar en el depósito para fármaco de un inhalador de múltiples dosis, por ejemplo, el conocido como Turbohaler®, en el que una unidad de dosificación mide la dosis deseada, la cual es inhalada entonces por el paciente. Con este sistema se administra el paciente el compuesto activo de fórmula **(I)** con o sin sustancia vehículo. La composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula **(I)** en forma cristalina y/o amorfa puede estar conveniente en comprimidos, pastillas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, para la administración oral; en disoluciones y suspensiones parenterales o subcutáneas estériles, para la administración parenteral; o en supositorios, para la administración rectal.

Para la administración oral, el compuesto de fórmula **(I)** en forma cristalina y/o amorfa se puede mezclar con un adyuvante o con un vehículo, por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones tales como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, derivados de celulosa, un aglutinante tal como gelatina o polivinilpirrolidona, y un lubricante tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, ceras, parafina, y similar, y después se puede comprimir en comprimidos. Si se necesitan comprimidos recubiertos, los núcleos, preparados como se describe anteriormente, se pueden recubrir con una disolución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco, dióxido de titanio, y similar. Como alternativa, el comprimido se puede recubrir con un polímero adecuado, disuelto en un disolvente orgánico fácilmente volátil, o en un disolvente acuoso.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blandas, el compuesto de fórmula **(I)** en forma cristalina y/o amorfa se puede mezclar, por ejemplo, con un aceite vegetal o con polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener gránulos del compuesto usando cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente para comprimidos, por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, derivados de celulosa, o gelatina. También, las cápsulas de gelatina duras se pueden rellenar con formulaciones líquidas o semisólidas del fármaco.

Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden estar en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo disoluciones que contienen el compuesto de fórmula **(I)** en forma cristalina y/o amorfa, siendo el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerina y propilenglicol. Opcionalmente, tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes aromatizantes, sacarina, y carboximetilcelulosa como agente espesante, y otros excipientes conocidos por los expertos en la técnica.

La **Figura 1.1** es un patrón de difracción de rayos X para el Polimorfo I, que se obtuvo usando un aparato Philips X'Pert MPD en una configuración $\theta - \theta$ en un intervalo de barrido de 2θ de 1° a 40° , con 2 ó 5 segundos de exposición por $0,02^\circ$ de incremento de 2θ . Los rayos X se generaron mediante un tubo de foco fino largo de cobre, que funciona a 40kV y 50mA. La longitud de onda de los rayos X fue $1,5406 \text{ \AA}$.

La **Figura 1.2** es un patrón de difracción de rayos X para el Polimorfo II, obtenido usando un aparato Siemens D5000 en una configuración $\theta - \theta$ en un intervalo de barrido de 2θ de 2° a 30° , con 4 segundos de exposición por $0,02^\circ$ de incremento de 2θ . Los rayos X se generaron mediante un tubo de foco fino largo de cobre, que funciona a 45kV y 40mA. La longitud de onda de los rayos X fue $1,5406 \text{ \AA}$. Los datos se recogieron usando un fondo de cero, sobre el que se colocaron $\sim 10 \text{ mg}$ del compuesto. El soporte estaba hecho de un cristal único de silicio, que se había cortado a lo largo de un plano que no difracta, y después se pulió hasta un acabado ópticamente plano. Los rayos X incidentes sobre esta superficie se anularon por la extinción de Bragg.

La **Figura 1.3** es un patrón de difracción de rayos X para el Polimorfo III, obtenido usando un aparato Siemens D5000 como se describe anteriormente.

La **Figura 1.4** es un patrón de difracción de rayos X para el Polimorfo IV, obtenido usando un aparato Siemens D5000 como se describe anteriormente.

La **Figura 1.5** es un patrón de difracción de rayos X para la Forma α , obtenido usando un aparato Siemens D5000 como se describe anteriormente.

La **Figura 2** muestra las gráficas de DSC para el Polimorfo I, II, III y IV, y para la Forma α , obtenidas usando un instrumento Perkin Elmer DSC 7. El tipo de bandeja fue de aluminio con una tapa agujereada. El peso de la muestra fue 1 a 3 mg. El procedimiento se llevó a cabo en una corriente de nitrógeno gaseoso (30 ml/min.), y el intervalo de temperaturas estudiado fue 30°C hasta 325°C , a una velocidad constante de incremento de temperatura de 10°C por minuto.

Se debe observar que el análisis de las muestras con granos por encima de tamaños de 30 micrómetros y relaciones de aspecto no unitario puede afectar a la intensidad relativa de los picos. La persona experta también notará que la posición de las reflexiones se ve afectada por la altura precisa a la que se apoya la muestra en el difractor, y a la calibración cero del difractor. La planaridad de la superficie de la muestra también puede tener un pequeño efecto. Por tanto, los datos del patrón de difracción presentados no se han de tomar como valores absolutos.

La invención se puede ilustrar mediante los siguientes Ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

{1S-[1 α ,2 α ,3 β -(1S*,2R*),5 β]-3-(7-{[2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropil]amino}-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo-[4,5-d]-pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol en forma de Polimorfo I

Parte 1

El compuesto de fórmula **(I)** en forma de Polimorfo II (2 mg) se calentó y se enfrió en un DSC de la siguiente manera: 35 hasta 143 hasta 35 hasta 148 hasta 35 hasta 148 hasta 35°C . Este proceso de recocido dio como resultado la cristalización de Polimorfo I puro como se indica mediante DSC.

Parte 2

Se cristalizó a 30°C una disolución que comprende el compuesto de fórmula **(I)**, 5 ml/g de metanol y 7,3 ml/g de agua, y una pequeña cantidad de semillas de Polimorfo I. Se confirmó mediante XRPD y DSC que se había formado Polimorfo I sustancialmente puro.

Ejemplo 2

{1S-[1 α ,2 α ,3 β -(1S*,2R*),5 β]-3-(7-{[2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropil]amino}-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo-[4,5-d]-pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol en forma de Polimorfo II

Se añadió cloroformo ($150 \mu\text{l}$) a 45 mg del compuesto de fórmula **(I)**, y la mezcla se calentó hasta disolución sobre un baño de vapor de agua. La disolución resultante se dejó cristalizar toda la noche, y se secó en nitrógeno circulante. El análisis mediante XRPD y DSC confirmó que se había formado Polimorfo II sustancialmente puro.

Ejemplo 3

{1S-[1 α ,2 α ,3 β -(1S*,2R*),5 β]-3-(7-{[2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropil]amino}-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo-[4,5-d]-pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol en forma de Polimorfo III

Se añadió etanol ($200 \mu\text{l}$) a 10 mg del compuesto de fórmula **(I)**, y la mezcla se calentó hasta disolución sobre un baño de vapor de agua. La disolución resultante se dejó cristalizar toda la noche. El análisis mediante XRPD y DSC confirmó que se había formado una mezcla de Polimorfos II y III. Este material se usó para sembrar una preparación a mayor escala: se suspendieron 191 mg de Polimorfo II en 1 ml de una disolución acuosa al 50% de isopropanol. A esta suspensión, se añadieron 15 mg de semillas de Polimorfo II/III. Después de 2 días, se produjo la conversión completa en Polimorfo III, como se muestra mediante XRPD.

Ejemplo 4

{1S-[1 α ,2 α ,3 β (1S*,2R*),5 β]-3-(7-([2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropil]amino)-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo-[4,5-d]-pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxi-etoxi)ciclopentano-1,2-diol en forma de Polimorfo IV

5 Se añadió acetonitrilo (0,12 ml) a 10 mg del compuesto de fórmula (I), y la mezcla se calentó hasta disolución sobre un baño de vapor de agua. La disolución tibia se dejó enfriar lentamente en una camisa de agua caliente. Los cristales resultantes se secaron en nitrógeno. El análisis mediante XRPD indicó que éste era un polimorfo distinto.

Ejemplo de referencia 1

{1S-[1 α ,2 α ,3 β (1S*,2R*),5 β]-3-(7-([2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropil]amino)-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo-[4,5-d]-pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxi-etoxi)ciclopentano-1,2-diol predominantemente en forma de Forma α

10 El compuesto de fórmula (I) (218 mg) se disolvió en una disolución acuosa al 50% de etanol (24 ml). A esta disolución se añadieron gota a gota otros 14,5 ml de agua. La disolución saturada resultante se liofilizó entonces usando un instrumento Virtis, en las siguientes condiciones (vacío 2170 mT, tiempo del experimento 20,2 horas, temperatura de condensación -52°C, temperatura ambiente 20,3°C).

Ejemplo de referencia 2

15 {1S-[1 α ,2 α ,3 β (1S*,2R*),5 β]-3-(7-([2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropil]amino)-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxi-etoxi)ciclopentano-1,2-diol

20 Se agitó a temperatura ambiente, durante 30 minutos, una disolución de {3aR-[3 α ,4 α ,6 α (1R*,2S*),6 α]-2-[6-([7-[2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino)-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il]tetrahydro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)oxi]etanol (Método A, 0,59 g) en ácido trifluoroacético (15 ml) y agua (15 ml). La mezcla de reacción se añadió con cuidado a una disolución de bicarbonato de sodio (21 g) en agua (150 ml), y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, que se secó y se evaporó. El residuo se purificó (SiO₂, acetato de etilo como eluyente) para dar el compuesto del título (0,44 g). MS (APCI) 523 (M+H⁺, 100%); RMN: 8,95 (1H, d, J = 3,3), 7,39-7,21 (2H, m), 7,10-7,00 (1H, m), 5,12 (1H, d, J = 6,4), 5,05 (1H, d, J = 3,6), 4,96 (1H, q, J = 9,0), 4,62-4,54 (2H, m), 3,95 (1H, br s), 3,79-3,73 (1H, m), 3,55-3,47 (4H, m), 3,20-3,13 (1H, m), 2,98-2,81 (2H, m), 2,63 (1H, dt, J = 13,6, 8,5), 2,29-2,21 y 2,16-2,09 (1H, m), 2,07-2,00 (1H, m), 1,73-1,33 (4H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,4).

Preparación de materiales de partida

Los materiales de partida están comercialmente disponibles, o se preparan fácilmente mediante métodos estándares a partir de materiales conocidos. Por ejemplo, las siguientes reacciones son ilustraciones pero no limitaciones de la preparación de algunos de los materiales de partida usados en las reacciones anteriores.

Método A

{3aR-[3 α ,4 α ,6 α (1R*,2S*),6 α]-2-[6-([7-[2-(3,4-difluoro-fenil)ciclopropil]amino)-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo-[4,5-d]-pirimidin-3-il]tetrahydro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)oxi]etano

35 Se añadió DIBAL-H® (disolución 1,0M en hexanos, 5,15 ml) a una disolución enfriada en hielo de éster metílico del ácido {3aR-[3 α ,4 α ,6 α (1R*,2S*),6 α]-[6-(7-([2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropil]amino)-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il]tetrahydro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)oxi]acético (Método B, 0,76 g) en THF (1 ml), y la disolución se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (75 ml). Se añadió una disolución acuosa saturada de tartrato sódico potásico (75 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 16 horas. Los orgánicos se recogieron, y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2x50 ml). Los orgánicos combinados se secaron y se concentraron, y el residuo se purificó (SiO₂, isohexano:acetato de etilo 1:1 como eluyente) para dar el compuesto del título (0,63 g). MS (APCI) 563 (M+H⁺, 100%).

Método B

Éster metílico del ácido {3aR-[3 α ,4 α ,6 α (1R*,2S*),6 α]-[6-(7-([2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropil]amino)-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il]tetrahydro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)oxi]acético

45 Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,85 ml) a una mezcla de éster metílico del ácido [3aR-(3 α ,4 α ,6 α ,6 α)]-([6-[7-bromo-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il]tetrahydro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il)oxi]acético (Método D, 0,80 g) y [R-(R*,R*)]-2,3-dihidroxi-butanodioato de (1R-trans)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (1:1) (Método C, 0,61 g) en diclorometano (25 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se concentró a vacío. La purificación (SiO₂, isohexano:acetato de etilo 3:1 como eluyente) dio el compuesto del título como una espuma incolora (0,77 g). MS (APCI) 591 (M+H⁺, 100%).

50

Método C

[R-(R*,R*)]-2,3-dihidroibutanodioato de (1R-trans)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (1:1)

El compuesto del título se puede preparar según el procedimiento descrito en el documento WO 9905143.

Método D

5 Éster metílico del ácido [3aR-(3aα,4α,6α,6aα)]-([6-[7-bromo-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il]tetrahidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol]oxi)acético

Se calentó a 80°C durante 30 minutos el éster metílico del ácido [3aR-(3aα,4α,6α,6aα)]-([6-[7-amino-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il]tetrahidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol]oxi)acético (Método E, 1,1 g) y nitrito de isoamilo (2,4 ml) en bromoformo (30 ml). La mezcla de reacción enfriada se purificó (SiO₂, acetato de etilo:isohexano 1:4 como eluyente) para dar el compuesto del título (0,44 g). MS (APCI) 502/4 (M+H⁺), 504 (100%).

Método E

Éster metílico del ácido [3aR-(3aα,4α,6α,6aα)]-([6-[7-amino-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il]tetrahidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol]oxi)acético

15 Se añadió butillitio (0,62 ml de 2,5N en hexanos) a una disolución de [3aR-(3aα,4α,6α,6aα)]-6-[7-amino-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il]-tetrahidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol (Método F, 0,50 g) en THF (25 ml) a 0°C. Después de 20 minutos, la suspensión se trató con una disolución de éster metílico del ácido trifluorometanosulfoniloxiacético (0,34 g) (preparado según el método de Biton, Tetrahedron, 1995, 51, 10513) en THF (10 ml). La disolución resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, después se concentró y se purificó (SiO₂, acetato de etilo:hexano 4:6 como eluyente) para dar el compuesto del título (0,25 g). MS (APCI) 439 (M+H⁺, 100%).

Método F

[3aR-(3aα,4α,6α,6aα)]-6-[7-amino-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il]-tetrahidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol

25 Se agitó durante 2 horas [3aR-(3aα,4α,6α,6aα)]-6-[7-cloro-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il]-tetrahidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol (Método G, 13,2 g) en THF (200 ml) que contiene amoníaco 0,88 (5 ml), y después se concentró hasta sequedad, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Los orgánicos se secaron y después se concentraron para dar el compuesto del título (12,5 g). MS (APCI) 367 (M+H⁺, 100%).

Método G

30 [3aR-(3aα,4α,6α,6aα)]-6-[7-Cloro-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il]-tetrahidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol

Se añadió nitrito de isoamilo (1,1 ml) a una disolución de [3aR-(3aα,4α,6α,6aα)]-6-([5-amino-6-cloro-2-(propiltio)-pirimidin-4-il]amino)-tetrahidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol (Método H, 2,0 g) en acetonitrilo (100 ml), y la disolución se calentó a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se concentró y se purificó (SiO₂, acetato de etilo:isohexano 1:3 como eluyente) para dar el compuesto del título (1,9 g). MS (APCI) 386 (M+H⁺, 100%).

35 **Método H**

[3aR-(3aα,4α,6α,6aα)]-6-([5-Amino-6-cloro-2-(propiltio)-pirimidin-4-il]amino)-tetrahidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol

40 Se añadió polvo de hierro (3,0 g) a una disolución agitada de [3aR-(3aα,4α,6α,6aα)]-6-([6-cloro-5-nitro-2-(propiltio)-pirimidin-4-il]amino)-tetrahidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol (Método I, 2,7 g) en ácido acético (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró hasta la mitad del volumen, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró para dar el compuesto del título (2,0 g). MS (APCI) 375 (M+H⁺, 100%).

Método I

45 [3aR-(3aα,4α,6α,6aα)]-6-([6-Cloro-5-nitro-2-(propiltio)-pirimidin-4-il]amino)-tetrahidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol

Se agitó durante 1 hora una disolución de hidrocloreuro de [3aR-(3aα,4α,6α,6aα)]-6-aminotetrahidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol (Método J, 10,0 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (35 ml) en THF (600 ml). La mezcla se filtró, y la disolución se añadió, a lo largo de 1 hora, a una disolución de 4,6-dicloro-5-nitro-2-(propiltio)-pirimidina (documento WO 9703084, 25,6 g) en THF (1000 ml), y se agitó durante otras 2 horas. El volumen del disolvente se redujo a vacío, y se

añadió acetato de etilo (1000 ml). La mezcla se lavó con agua, y las capas orgánicas se secaron, se evaporaron y se purificaron (SiO₂, isoheptano-acetato de etilo como eluyente) para dar el compuesto del título (14,2 g). MS (APCI) 405 (M+H⁺, 100%).

Método J

5 Hidrocloreto de [3aR-(3a α ,4 α ,6 α ,6a α)]-6-aminotetrahidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol

Se agitó durante 18 horas el éster bis(1,1-dimetil-etílico) del ácido [1R-(1 α ,2 β ,3 β ,4 α)]-2,3,4-trihidroxiciclopentenilimidodicarbónico (Método K, 17,4 g) en HCl 6M (100 ml)/metanol (500 ml). La mezcla se evaporó, y después se destiló azeotrópicamente con tolueno (4 x 200 ml) para dar un polvo incoloro (8,7 g). Este sólido se suspendió en acetona (250 ml) que contiene 2,2-dimetoxipropano (25 ml) y HCl conc. (0,2 ml), y después se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se evaporó y se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 200 ml). El residuo se disolvió en ácido acético acuoso al 20%, y se agitó durante 2 horas. La mezcla se evaporó y se destiló azeotrópicamente con tolueno (4 x 200 ml) para dar el compuesto del título (10,1 g). MS (APCI) 174 (M+H⁺, 100%).

Método K

Éster bis(1,1-dimetil-etílico) del ácido [(1R-(1 α ,2 β ,3 β ,4 α)]-2,3,4-trihidroxiciclopentenilimido-dicarbónico

15 Se añadió N-óxido de N-metilmorfolina (9,4 g), seguido de tetraóxido de osmio (10 ml, disolución al 2,5% en *t*-butanol), a una disolución de imidodicarbonato de (1R-*cis*)-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxi-2-ciclopentenilo (Método L, 17,1 g) en THF (500 ml)/agua (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, y después se trató con hidrosulfato de sodio (6,0 g). La suspensión se filtró a través de tierra de diatomeas, y el producto se purificó (SiO₂, acetato de etilo:hexano 1:1 como eluyente) para dar el compuesto del título (19,1 g). RMN: 1,44 (18H, s), 1,46-1,60 (1H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 3,55-3,58 (1H, m), 3,66-3,73 (1H, m), 4,11-4,21 (2H, m), 4,54 (1H, d, *J* = 4,8), 4,56 (1H, d, *J* = 5,9), 4,82 (1H, d, *J* = 4,6).

Método L

Imidodicarbonato de (1R-*cis*)-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxi-2-ciclopentenilo

25 Se añadió éster bis(1,1-dimetiletil) del ácido imidocarbónico (1,84 g) a una suspensión de hidruro de sodio lavado con éter (dispersión al 60% en aceite; 0,31 g) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. Después se añadió a la mezcla, a temperatura ambiente, (1S-*cis*)-4-acetoxi-2-ciclopenten-1-ol (0,5 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,18 g). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas, y después se purificó (SiO₂, acetato de etilo:hexano 1:9 como eluyente) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0,90 g). RMN: 1,43 (18H, s), 1,61 (1H, ddd, *J* = 12,3, 7,7, 6,4), 2,54 (1H, dt, *J* = 12,6, 7,4), 4,51-4,57 (1H, m), 4,86 (1H, tq, *J* = 8,0, 1,8), 4,91 (1H, d, *J* = 5,4), 5,71-5,77 (2H, m).

Ejemplo 2

Lo siguiente ilustra formas de dosificación farmacéuticas representativas que contienen el compuesto de fórmula (I), en forma cristalina y/o amorfa (en lo sucesivo compuesto X), para uso terapéutico o profiláctico en seres humanos:

(a): Comprimido I	mg/comprimido
Compuesto X	100
Lactosa Ph. Eur.	182,75
Croscarmelosa sódica	12,0
Pasta de almidón de maíz (pasta al 5% p/v)	2,25
Estearato de magnesio	3,0

(b): Comprimido II	mg/comprimido
Compuesto X	50
Lactosa Ph. Eur.	223,75
Croscarmelosa sódica	6,0
Almidón de maíz	15,0

ES 2 384 708 T3

Polivinilpirrolidona (pasta al 5% p/v)	2,25
Estearato de magnesio	3,0

(c): Comprimido III	mg/comprimido
Compuesto X	1,0
Lactosa Ph. Eur	93,25
Croscarmelosa sódica	4,0
Pasta de almidón de maíz (pasta al 5% p/v)	0,75
Estearato de magnesio	1,0

(d): Cápsula	mg/cápsula
Compuesto X	10
Lactosa Ph. Eur	488,5
Estearato de magnesio	1,5

(e): Inyección I	(50 mg/ml)
Compuesto X	5,0% p/v
Disolución de hidróxido de sodio 1M	15,0% v/v
Ácido clorhídrico 0,1M	(para ajustar el pH hasta 7,6)
Polietilenglicol 400	4,5% p/v
Agua para inyección	Hasta 100%

(f): Inyección II	10 mg/ml
Compuesto X	1,0% p/v
Fosfato de sodio BP	3,6% p/v
Disolución de hidróxido de sodio 0,1M	15,0% v/v
Agua para inyección	Hasta 100%

5

(g): Inyección III	(1 mg/ml, tamponado hasta pH 6)
Compuesto X	0,1% p/v
Fosfato de sodio BP	2,26% p/v
Ácido cítrico	0,38% p/v
Polietilenglicol 400	3,5% p/v
Agua para inyección	Hasta 100%

Nota

Las formulaciones anteriores se pueden obtener mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. Los comprimidos (a)-(c) se pueden revestir entéricamente por medios convencionales, por ejemplo para proporcionar un revestimiento de acetato-ftalato de celulosa.

- 5 Los **espectros de RMN** se midieron en un espectrómetro Varian Unity Inova 300 o 400; los datos de RMN se citan en forma de valores de delta para los protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) con relación a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, usando perdeuterio-dimetilsulfóxido (DMSO- δ_6) como disolvente, excepto que se establezca de otro modo; para ejemplos que mostraron la presencia de rotámeros en los espectros de RMN protónicos, sólo se citan los desplazamientos químicos del rotámero principal; las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz.

10 Los **espectros de masas** (MS) se midieron según lo siguiente: Los espectros se obtuvieron en un espectrómetro VG 70-250S o Finnigan Mat Incos-XL; los espectros de FAB se obtuvieron en un espectrómetro VG70-250SEQ; los espectros de ESI y APCI se obtuvieron en un espectrómetro Finnigan Mat SSQ7000 o un Micromass Platform.

- 15 Las **separaciones mediante HPLC preparativa** se realizaron generalmente usando una columna Novapak®, Bondapak® o Hypersil®, empaquetada con sílice de fase inversa BDSC-18.

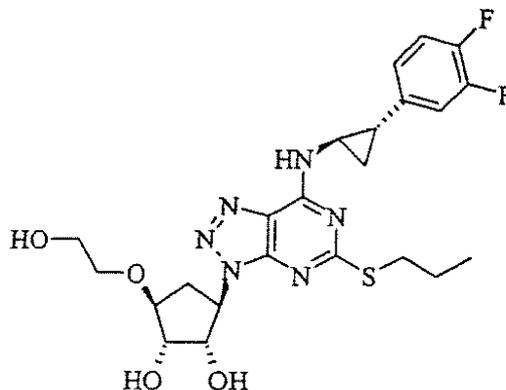
La **cromatografía ultrarrápida** (indicada en los Ejemplos como (SiO₂)) se llevó a cabo usando sílice Fisher Matrix, 35-70 μm .

Abreviaturas

- | | | |
|----|------|-------------------------------------|
| | THF | tetrahidrofurano |
| 20 | XRPD | difracción de rayos X en polvo |
| | DSC | calorimetría diferencial de barrido |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

- 5 en una forma sustancialmente cristalina, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene picos específicos de intensidad elevada a valores de 2θ de $5,5^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $13,5^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $18,3^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $22,7^\circ (\pm 0,1^\circ)$ y $24,3^\circ (\pm 0,1^\circ)$.
2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que existe en una forma sustancialmente anhidra.
3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene picos específicos a valores de 2θ de $5,5^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $6,8^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $10,6^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $13,5^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $14,9^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $18,3^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $19,2^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $22,7^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $24,3^\circ (\pm 0,1^\circ)$ y $27,1^\circ (\pm 0,1^\circ)$.
- 10 4. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por una curva de calorimetría diferencial de barrido que tiene un comienzo de fusión que está en el intervalo de $136-139^\circ\text{C}$.
5. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que está en forma de un hidrato.
- 15 6. Una mezcla de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un compuesto de fórmula (I) caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene picos específicos de intensidad elevada a valores de 2θ de $14,0^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $17,4^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $18,4^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $21,4^\circ (\pm 0,1^\circ)$ y $24,1^\circ (\pm 0,1^\circ)$; o caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene picos específicos a valores de 2θ de $5,6^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $12,5^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $14,0^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $17,4^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $18,4^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $21,4^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $22,2^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $22,9^\circ (\pm 0,1^\circ)$, $24,1^\circ (\pm 0,1^\circ)$ y $24,5^\circ (\pm 0,1^\circ)$; o
- 20 caracterizado por una curva de calorimetría diferencial de barrido que tiene un comienzo de fusión que está en el intervalo de $127-132^\circ\text{C}$.
7. Un procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) se cristaliza en un disolvente seleccionado del grupo: acetatos de alquilo inferior, alcoholes de alquilo inferior, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, éteres de dialquilo, dialquilcetonas, acetonitrilo, agua, o una mezcla de los
- 25 mismos.
8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en el que el disolvente se selecciona del grupo: etanol, acetato de etilo, *iso*-propanol, *iso*-octano, acetonitrilo, agua, o una mezcla de los mismos.
9. Un procedimiento según la reivindicación 8, en el que el disolvente se selecciona del grupo: una mezcla de metanol y agua, etanol, acetato de etilo, una mezcla de etanol y agua, una mezcla de *iso*-propanol y agua, una mezcla de acetato de etilo e *iso*-octano, y acetonitrilo.
- 30 de etilo e *iso*-octano, y acetonitrilo.
10. Un procedimiento para la producción de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el disolvente es acetato de etilo.
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso como un medicamento.
12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en la prevención de complicaciones
- 35 trombóticas arteriales en pacientes con arteriopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular o insuficiencia venosa

periférica.

13. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención de complicaciones trombóticas arteriales en pacientes con arteriopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular o insuficiencia venosa periférica.

5 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Una composición farmacéutica según la reivindicación 14, para uso en la prevención de complicaciones trombóticas arteriales en pacientes con arteriopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular o insuficiencia venosa periférica.